Urologia Brasil

Aguinaldo Cesar Nardi
Archimedes Nardozza Jr.
Carlos Alberto Bezerra
Carlos Eduardo Corradi Fonseca
José Carlos Truzzi
Luis Augusto Seabra Rios
Marcus Vinicius Sadi

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA

Editora PLANMARK

São Paulo
2013

© 2013 Planmark Editora Ltda.
Urologia Brasil
Aguinaldo Cesar Nardi
Archimedes Nardozza Jr.
Carlos Alberto Bezerra
Carlos Eduardo Corradi Fonseca
José Carlos Truzzi
Luis Augusto Seabra Rios
Marcus Vinicius Sadi
Proibida a reprodução total ou parcial deste livro sem a permissão escrita da
Planmark Editora Ltda. ou da Sociedade Brasileira de Urologia - SBU.

Diretora executiva: Marielza Ribeiro
Diretor de Produção: Carlos Alberto Martins
Gerente administrativa: Lilian Romão
Gerente editorial: Karina Ribeiro
Coordenadora editorial: Luana Franco
Preparação de originais: Tânia Salete Bohn Suraci
Revisão: Antônio Palma
Assessoria Gráfica: José Vicente De Angelis
Capa: Carlos Eduardo Magno
Diagramação: Ezio Tristão e Gregório Stayros Dipapidis

NOTA

O conhecimento médico está em permanente evolução. Os cuidados básicos de segurança devem ser seguidos, mas, como as constantes pesquisas e a experiência clínica ampliam o conhecimento, alterações no tratamento e terapia à base de fármacos podem ser necessárias ou apropriadas. Os leitores devem checar informações mais atuais dos produtos, fornecidas pelos fabricantes de cada fármaco a ser utilizado, para verificar a dose recomendada, o método, a duração da administração e suas contraindicações. É responsabilidade do médico, com base em sua experiência e contando com todas as informações do paciente, determinar as dosagens e o melhor tratamento para cada um, individualmente. Nem os editores nem os autores assumem qualquer responsabilidade por eventuais danos ou perdas a pessoas ou a propriedades originadas por esta publicação.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Urologia Brasil / [editores] Aguinaldo Cesar Nardi...[et al.]. -- São Paulo: PlanMark ;
Rio de Janeiro : SBU-Sociedade Brasileira de Urologia, 2013.

Outros editores : Archimedes Nardozza Jr., Carlos Alberto Bezerra, Carlos Eduardo Corradi Fonseca, José Carlos Truzzi, Luis Augusto Seabra Rios, Marcus Vinicius Sadi.
Vários colaboradores.

Bibliografia.
ISBN 978-85-60566-39-6 (PlanMark)

1. Urologia I. Nardi, Aguinaldo Cesar.
II. Nardozza Junior, Archimedes. III. Bezerra, Carlos Alberto. IV. Fonseca, Carlos Eduardo Corradi.
V. Truzzi, José Carlos. VI. Rios, Luis Augusto Seabra. VII. Sadi, Marcus Vinicius.

CDD-616.6
13-10054 NLM-WJ 100

Índices para catálogo sistemático:
1. Urologia : Medicina 616.6

Editora
PLANMARK

Planmark Editora Ltda. CNPJ: 04.635.084/0001-90. www.editoraplanmark.com.br
Rua Dona Brigida, 754 - Vila Mariana - São Paulo - SP - CEP 04111-081
Tel.: (11) 2061-2797 - E-mail: atendimento@editoraplanmark.com.br
© 2013 Planmark Editora Ltda. Todos os direitos reservados. Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida, sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da Planmark Editora Ltda. O conteúdo científico desta publicação é de exclusiva responsabilidade de seus autores e coautores e não reflete a opinião da SBU ou da Planmark Editora Ltda. 3475

Editores

Aguinaldo Cesar Nardi
Archimedes Nardozza Jr.
Carlos Alberto Bezerra
Carlos Eduardo Corradi Fonseca
José Carlos Truzzi
Luis Augusto Seabra Rios
Marcus Vinicius Sadi

Diretoria SBU 2012-2013

Presidente
Aguinaldo Cesar Nardi

Vice-Presidente
Eugenio Augusto Costa de Souza

Secretário-Geral
Pedro Luiz Macedo Cortado

1º Secretário
Henrique da Costa Rodrigues

2º Secretário
Antonio de Moraes Jr.

3º Secretário
Márcio Josbete Prado

1º Tesoureiro
Samuel Dekermacher

2º Tesoureiro
Sebastião José Westphal

3º Tesoureiro
João Batista Gadelha de Cerqueira

Diretor de pesquisa
Eduardo Franco Carvalhal

Conselho de Economia

Presidente
José Maria Ayres Maia

Membros
Salvador Vila Correia Lima
Manoel Juncal Pazos
Paulino Granzotto
Geraldo Freire Borges Jr.

Urologia Brasil

Colaboradores

Adauto José Cologna
TiSBU. Prof. Assistente da Divisão de Urologia da FMRP - USP.

Aday Coutinho
Ex-presidente da SBU.

Aday Silva Coutinho
Formou-se em 1992 pela Universidade Gama Filho e especializou-se em Urologia pelo Hospital Municipal Souza Aguiar em 1995. Trabalhou no Hospital do Câncer em 1996 e desde 1995 trabalha no Hospital Souza Aguiar. Fez Residência Médica em Urologia no Hospital da Polícia Militar. Participou do Congresso Americano de Urologia nos Estados Unidos no ano 2000. É membro da Sociedade Brasileira de Urologia.

Adriano Almeida Calado
Livre-Docente em Urologia pela USP. Professor Adjunto e Regente da Disciplina de Urologia da Universidade Estadual de Pernambuco (UPE).

Adriano Fregonesi
Assistente Doutor da Disciplina de Urologia da UNICAMP. Responsável pelo Setor de Andrologia Urologia UNICAMP.

Affonso Celso Piovesan
Assistente Doutor Chefe da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aguinaldo Cesar Nardi
Presidente da SBU – 2012/2013.
Doutor em Cirurgia pela Unicamp.
Ex Assintant Etranger na Universidade Louis Pasteur, França.
Diretor da Clínica Integra, Bauru - SP.

Alberto A. Antunes
Professor Livre-Docente, Divisão de Urologia, Hospital das Clínicas da FMUSP.

Alex Elton Meller
Membro Assistente do Setor de Endourologia e Litíase da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia.

Alexandre Crippa Sant'Anna
Pós-Doutorado Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Urologista e Coordenador da Seção Técnica de Urologia do HSPM.

Alexandre Danilovic
Doutor em Urologia pela Faculdade de Medicina da USP. Médico Assistente da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Alexandre de Freitas Miranda
Mestre em Ciências Responsável pelo Setor de Andrologia & Reconstrução do Serviço de Urologia do Hospital Federal de Ipanema.

Alexandre Den Julio
TiSBU. Assistente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC. Urologista da Equipe de Check-Up do Fleury Medicina e Saúde.

Alexandre Oliveira Rodrigues
Mestrando em Medicina Experimental da Faculdade de Medicina do ABC; Assistente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC; Médico; Assistente da Urologia do Hospital Cristovão da Gama, Santo André, SP, Brasil.

Amilcar Martins Giron
Livre-Docente da Divisão de Urologia, FMUSP. Chefe do Setor de Urologia Perinatal do Hospital das Clínicas - USP.

Ana Paula Barberio Bogdan
Doutora pela HC-FMUSP de Ribeirão Preto. Médica Urologista Chefe dos setores de Urologia Feminina, Urodinâmica e Disfunções Miccionais, da Disciplina de Urologia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - Hospital de Base.

Ana Paula Maia Baptista
Formada da Escola Bahiana de Medicina; Mestre em Nefrologia Unifesp-EPM.

André Costa-Matos
Urologista do Hospital São Rafael - Salvador - BA. Urologista do Hospital Santo Antônio - Salvador - BA.

André Guilherme L. da C. Cavalcanti
Professor Adjunto da Disciplina de Urologia - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Médico Urologista - Hospital Federal Cardoso Fontes.

Anibal Wood Branco
TiSBU. Professor de Pós-Graduação em Cirurgia Minimamente Invasiva - UNICENP, PR. Urologista do Centro Avançado Videolaparoscopia do Paraná.

Antônio Antunes Rodrigues Júnior
TiSBU. Médico Assistente da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

Antônio Augusto Ornellas
Chefe do Serviço de Urologia do Hospital Mário Kröeff. Professor Titular do Curso de Especialização em Urologia Oncológica do Instituto de Pós-graduação Médica Carlos Chagas. Mestrado em Medicina (Cirurgia Gastroenterológica) pela Universidade Federal Fluminense. Doutorado em Medicina (Clínica Cirúrgica) pela Universidade de São Paulo. Médico especialista do Instituto Nacional do Câncer.

Antonio Carlos Lima Pompeo
Professor Livre-Docente, Urologia pela Fac. Med. - USP. Professor Titular - Disciplina de Urologia Fac. Med. - ABC.

Antonio Carlos Martins
Professor Titular de Urologia da FMRP-USP. Médico Colaborador do Serviço de Urologia do HCFMRP - USP.

Antonio Gugliotta
Prof. Titular de Urologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUCCAMP). Prof. convidado da disciplina de urologia da UNICAMP.

Antonio Macedo Jr.
TiSBU. Professor Livre Docente pela Universidade Federal de São Paulo.

Anuar Ibrahim Mitre
Prof. Associado de Urologia da FMUSP. Prof. Titular de Urologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí.

Aparecido Donizete Agostinho
Professor Assistente. Departamento de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

Archimedes Nardozza Jr.
Professor Afiliado e Chefe do Setor de Disfunções Sexuais da Disciplina de Urologia da Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP.

Ariê Carneiro
Membro Aspirante da SBU. Residente do Terceiro Ano da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC.

Arilson de Sousa Carvalho Júnior
Membro titular da SBU. Coordenador da Residência Médica de Urologia do Hospital Evangélico de Belo Horizonte.

Atila Victal Rondon
Urologista Pediátrico do Serviço de Urologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ.

Bernardo Pace Silva de Assis
Membro da Unidade de Transplante Renal do Hospital Universitário São José FCMMG. Research Fellow University Hospital - Innsbruck - Áustria. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia.

Brasil Silva Neto
Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia - FAMED/UFRGS e Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Doutor em Ciências Cirúrgicas - FAMED/UFRGS.

Breno Dauster
Especialista em Uro-oncologia - INCA. Fellow de Laparoscopia - McGill University. Professor de Urologia da FTC. TiSBU. Titular da SOBRACIL. Urologista do Hospital Aristides Maltez - LBCC. Urologista do Hospital São Rafael.

Bruno Camargo Tiseo
Médico Preceptor da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Bruno Leslie
TiSBU. Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo.

Bruno Lopes Cançado
Mestrando da UFRJ. Urologista do Hospital Federal de Ipanema. Fellow na Clinique Saint Augustin Bordeaux, France.

Bruno Santos Benigno
TiSBU. Titular em Urologia pela Sociedade Brasileira de Urologia. Fellow em Uro-oncologia e Laparoscopia do Hospital AC Camargo - SP.

Bruno Tiseo
Assistente Doutor do Departamento de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).

Bruno Vinícius Duarte Neves
Residente da Urologia HC-UFPR.

Caio Cesar Cintra
Mestre em Urologia pela Santa Casa de Misericordia de São Paulo, SP, Brasil Assistente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC. Médico Assistente da Urologia da AACD, São Paulo, SP.

Carlos Abib Cury
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Carlos Alberto Bezerra
Professor Livre Docente de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC - Santo André, SP, Brasil. Coordenador do setor de Disfunções da Micção da Disciplina de Urologia.

Carlos Alberto Ricetto Sacomani
Formado em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo em 1991. Atualmente é Médico Assistente do Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo e responsável pelo setor de Urodinâmica e Ambulatório de Disfunções Miccionais da instituição.

Carlos Arturo Levi D'Ancona
Professor Titular da Disciplina de Urologia - FCM, UNICAMP.

Carlos Augusto Fernandes Molina
Doutor, Médico Assistente da Divisão de Urologia do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Responsável pelo Setor de Urologia Pediátrica.

Carlos Dzik
Oncologista chefe do setor de uro-oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e oncologista do Hospital Sírio-Libanês.

Carlos da Ros
Urologista do Centro de Andrologia e Urologia de Porto Alegre. Colaborador do Ambulátorio de Andrologia do Hospital Conceição. Mestre em Farmacologia e Doutor em Clínica Cirúrgica pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Carlos Eduardo Cintra Vita Abreu
Médico Radioterapeuta do Hospital Sírio-Libanês e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Carlos Eduardo Corradi Fonseca
Chefe Serviço de Urologia Hospital das Clínicas Universidade Federal de Minas Gerais. Professor Assistente de Urologia do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Minas Gerais. Médico Urologista do Serviço de Urologia do Hospital Biocor Belo Horizonte.

Carlos Henrique Suzuki Bellucci
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Pós-graduando da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Programa de Urologia)- Urologista responsável pelo setor de Disfunção Miccional Neurogênica da AACD - Santa Catarina.

Carlos Marcio Nobrega de Jesus
Professor Assistente Departamento de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

Carlos Ricardo Doi Bautzer
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Assistente Doutor da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC.

Carlos Teodósio Da Ros
Urologista. Mestre em Farmacologia e Doutor em Clínica Cirúrgica pela Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) e Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA). Colaborador do Ambulatório de Andrologia do Hospital Conceição, Porto Alegre, RS.

Carmita Helena N. Abdo
Psiquiatra, Livre-Docente e Professora Associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Fundadora e Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Cássio Luis Zanettini Riccetto
Prof. Livre-Docente em Urologia e Coordenador do Ambulatório de Urologia Feminina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP.

Celso Gromatzky
Doutor em Urologia pela Faculdade de Medicina da USP. Assistente Doutor da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC.

Cláudio Luis Martins Lima
Mestre em Urologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Pós-graduado pela University of California - Los Angeles. Chefe da Unidade de Urodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Cristiano Mendes Gomes
Doutor em Urologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor do Programa de Pós-graduação em Urologia da FMUSP
Médico do Setor de Disfunções Miccionais da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Fellow in Urology - University of Pennsylvania, Philadelphia, USA.

Daher Cezar Chade
Urologista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutorado em Ciências pela FMUSP. Pós-doutorado no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center em Nova York (CAPES).

Daniel de Freitas G. Soares
Médico Residente em Urologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Serviço de Urologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA).

Daniel Hampl
Staff de Urologia do Hospital Municipal Souza Aguiar, Rio de Janeiro. Pós-graduado em Uro-oncologia no Hospital de Câncer Mário Kroëff, Rio de Janeiro.

Daniel Kanda Abe
Assistente do setor de Uro-oncologia do Hospital das Clínicas e Instituto do Câncer-FMUSP. Assistente do Setor de Urologia do Hospital Servidor Público Municipal - HSPM.

Daniel Suslik
Doutor em Medicina (Urologia), Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médico do Setor Integrado de Reprodução Humana, Disciplina de Urologia, Departamento de Cirurgia, UNIFESP.

Daniela Paes de Almeida Ferreira Braga
Mestre em reprodução animal pela University of Queensland - Austrália. Atualmente é Coordenadora Científica da Clínica Fertility - Centro de Fertilização Assistida.

Danilo Souza Lima da Costa Cruz
Urologista Membro da Sociedade Brasileira de Urologia. Residência de Transplante Renal - Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ. Médico Urologista - Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ. Mestrando em Ciências da Cirurgia, UNICAMP.

Decio Streit
Responsável pelos Setores de Urologia Pediátrica e Cirurgia Reconstrutiva do Serviço de Urologia do Hospital São Lucas da PUC - RS.

Denilson Santos Custódio
Coordenador da Unidade de Transplantes do Hospital Felício Rocho - Belo Horizonte - MG. Coordenador do Departamento de Transplantes da SBU - MG. Especialização em Cirurgia Minimamente Invasiva - Cleveland Clinic - USA. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia - TiSBU.

Domingos Candiota Chula
Chefe do Serviço de Nefrologia Intervencionista do Hospital Universitario Evangélico de Curitiba.

Edson Borges Júnior
Doutorado em Urologia na Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Atualmente, além de atuar em clínica particular, é membro do Comitê de Bioética e Biodireito da Ordem dos Advogados do Brasil - OAB, e também preside a Associação Instituto Sapientiae.

Eduardo Berna Bertero
Urologista do Hospital do Servidor Público Estadual - SP. Pós-graduado Faculdade de Medicina - USP. Fellow pela Universidade de Boston, EUA.

Eduardo F. Melchioretto
TiSBU. Urologista Voluntário do Serviço de Urologia do HC - UFPR - Curitiba-PR. Fellowship em Urologia Reconstrutiva Uretral - Arezzo - Itália.

Eduardo Franco Carvalhal
Mestre em Urologia pela USP. Research Fellow em Laparoscopia Urológica - Cleveland Clinic Foundation. Membro do Serviço de Urologia da PUCRS. Urologista do Hospital Moinhos de Vento. Membro do Serviço de Urologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Eduardo Maciel Narvaes
Residente de Urologia da FAMERP/Hospital de Base.

Eduardo Zanchet
TiSBU. Urologista do Hospital do Trabalhador - Disciplina do Trauma - Curitiba - PR.

Elaine Bronzatto
Pós-graduanda do Programa de Pós-graduação em Ciências da Cirurgia do Departamento de Cirurgia (Área de Urologia) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP.

Elias David Neto
Livre-Docente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Supervisor do Serviço de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Coordenador do Centro de Nefrologia e Diálise do Hospital Sírio-Libanês.

Eliney Ferreira Faria
Urologista do Hospital de Câncer de Barretos. Doutor em Oncologia pela USP - São Paulo. Postdoctoral program - The University of Texas - MD Anderson Cancer Center, Houston, TX.

Eloísio Alexsandro da Silva
Professor Adjunto do Serviço de Urologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ. Coordenador do Grupo de Pesquisa - CNPq - Cirurgia Reconstrutora Genital.

Emanuel Burck dos Santos
Mestre e Doutor em Medicina pela UFRGS. Fellow em Urologia pela Wayne State University. Médico Assistente do Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Emerson L. Zani
Doutor em Urologia - UNICAMP.

Enrique Covarrubias Loyaza
Professor de Urologia da Universidade Iguaçu - RJ e da Universidade do Grande Rio - RJ.

Ernani Luis Rhoden
Professor Livre-docente de Urologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Pós-doutorado em Urologia/Andrologia na Harvard University, Boston, Estados Unidos (CAPES). Médico do Corpo Clínico do Hospital Moinhos de Vento (HMV) e Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA).

Ernesto Reggio
Doutor em Urologia pela Faculdade de Medicina da USP. Médico da Uroclínica de Joinville. Responsável pelo setor de Endourologia - SBU 2012/2013.

Eulálio Damazio da Silva Junior
Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM). Prof. Substituto da Disciplina de Urologia da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

Fábio César Miranda Torricelli
Médico Preceptor da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Fábio José Nascimento
Chefe do Grupo de Urologia Pediátrica da Faculdade de Medicina do ABC. Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC.

Fábio Martins
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Responsável pelo Departamento de Urologia Pediátrica do Hospital Federal de Bonsucesso/ Rio de Janeiro (2013).

Fabricio Beltrame
Assistente Doutor do grupo de Disfunção Miccional Masculina da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

Felipe Loft
Especialista em Uro-Oncologia INCa. Mestre em Urologia - UERJ. Staff do Serviço de Urologia INCa e UERJ.

Fernanda Paula Cavalcante
Anestesiologista TSA/SBA. Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Fortaleza - UNIFOR.

Fernando Freire de Arruda
Médico coordenador do Serviço de Radioterapia do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês.

Fernando Gonçalves de Almeida
Professor Livre-Docente - Disciplina de Urologia - UNIFESP. Responsável pelo Grupo de Disfunções Miccionais e Urologia Feminina da UNIFESP. Pós-doutorado Universidade da Califórnia - Los Angeles (UCLA).

Fernando Lorenzini
TiSBU. Doutor em Clínica Cirúrgica pela Universidade Federal do Paraná. Especialização em Andrologia (Residência em Andrologia) pela Universidad Autónoma de Barcelona. Urologista Responsável pela Área de Uroandrologia do Serviço de Urologia do HC-UFPR - Curitiba - PR.

Fernando Maluf
Diretor do Centro Oncológico da Beneficência Portuguesa - São Paulo. Doutor em Urologia pela FMUSP.

Fernando Nestor Facio Jr.
Prof. Adjunto da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP - SP. Responsável pelo Ambulatório de Saúde Masculina do Hospital de Base - FUNFARME - São José do Rio Preto. Pós-doutorado em Medicina Sexual pelo Johns Hopkins Hospital – Baltimore - USA.

Fernando Vidigal
Médico Oncologista e Integrante do Centro Oncológico da Beneficência Portuguesa - São Paulo.

Flavia Gabrielli
Médica Radioterapeuta do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Flávio Guilherme Moreira Arêas
Médico Assistente do grupo de Uro-Oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

Flavio Trigo Rocha
Professor Livre-Docente da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Francisco F. Horta Bretas
Coordenador do Serviço de Urologia, Hosp. Mater Dei - Belo Horizonte
Urologista, Hospital Vera Cruz - Belo Horizonte. Ex- Fellow de Uro-Oncologia, Baylor College of Medicine - Houston.

Francisco José Barcellos Sampaio
Professor Titular e Chefe, Unidade de Pesquisa Urogenital, Centro Biomédico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Coordenador Geral, Pós-graduação em Cirurgia (Mestrado e Doutorado), Faculdade de Ciências Médicas, UERJ - Pesquisador 1A, CNPq.

Francisco Paulo da Fonseca
Professor de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade 9 de Julho. Professor da Disciplina de Onco-Urologia do Curso de Pós-graduação em Ciências da Fundação Antonio Prudente. Membro da Sociedade Brasileira, Americana e Europeia de Urologia.

Francisco Ricardo Nogueira de Azeredo Coutinho
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Chefe do Setor de Uroneurologia do Hospital da Piedade. Membro do Departamento de Uroneurologia da SBU - RJ.

Francisco Tibor Dénes
Unidade de Urologia Pediátrica da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas Franklin Emmanuel Kuehhas - Universidade de Medicina de Viena, Departamento de Urologia, Viena, Áustria. Franscine Gerson Carvalho - Médica Residente em Urologia do HSL-PUC.

Franz Campos
Titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Chefe do Serviço de Urologia do Instituto Nacional de Câncer.

George Rafael Martins de Lima
Urologista do Hospital Infantil Albert Sabin/CE. Professor de Urologia da Universidade Federal do Ceará.

Geraldo de Campos Freire
Professor Livre-Docente e Associado da Faculdade de Medicina da USP.

Geraldo de Aguiar Cavalcanti
Mestre e Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM).Serviço de Urologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (HUOC/UPE) e do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP).

Geraldo Eduardo de Faria
Chefe do Departamento de Sexualidade Humana da Sociedade Brasileira de Urologia. Membro Titular da Academia Internacional de Sexologia Médica. Diretor do Instituto de Urologia e Nefrologia de Rio Claro - SP.

Gerson Pereira Lopes
Ginecologista e Sexólogo. Chefe do Setor de Medicina Sexual do Hospital Mater Dei (Belo Horizonte). Membro da Academia Internacional de Sexologia Médica. Ex-Presidente da Comissão Nacional de Sexologia da FEBRASGO.

Gilberto L. de Almeida
Membro titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Fellowship em Onco-Urologia e Cirurgia Robótica pelo European Institute of Oncology.

Gilberto Saber
Chefe do Serviço de Urologia da Santa Casa de Ribeirão Preto.

Giovanna Valéria Bello Cordeiro
Mestre em Urologia. Diretora da Uroclínica MA.

Giuliano Betoni Guglielmetti
Médico Assistente da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Médico Assistente do Departamento de Urologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Giullianno Lopes de Moura
Urologista. Professor de Urologia do UNICEUMA. Guilherme Behrend Silva Ribeiro - Residente do 3º ano do Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Guilherme de A. Prado Costa
Médico do Departamento de Urologia responsável pela Seção de Videolaparoscopia e Robótica - Hospital Amaral Carvalho.

Gustavo Beojone Messi
Médico Urologista da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com formação acadêmica e residência pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Gustavo Cardoso Guimarães
Chefe do Núcleo de Urologia - Hospital A C Camargo. Membro Titular Sociedade Brasileira de Urologia. Mestre, Doutor e Orientador da Pós-graduação em Ciências-Oncologia - Fundação Antônio Prudente - SP.

Gustavo Fernandes Ferreira
Doutorado em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (em curso). Médico Nefrologista da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora.

Gustavo Franco Carvalhal
Professor de Urologia da PUCRS. Doutor em Urologia pela USP. Research Fellow em Oncologia Urológica - Washington University. Urologista do Hospital Moinhos de Vento.

Gustavo Nader Marta
Médico assistente do Serviço de Radioterapia do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. Doutorando em Oncologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Gustavo Ruschi
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia - TiSBU. Fellow em Uro-oncologia, Instituto Nacional do Câncer - INCA. Mestre em urologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ. Doutorando em urologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ. Urologista do Hospital Federal da Lagoa - RJ.

Hamilton de Campos Zampolli
TiSBU. Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP). Chefe da Divisão de Urologia - Departamento de Cirurgia Oncológica do Instituto do Câncer Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho - São Paulo - SP.

Hélder Damásio
Médico urologista do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

Heleno Augusto Moreira da Silva
TiSBU. Professor de Urologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) Chefe do Departamento de Urologia Reconstrutora da SBU seção Rio de Janeiro (Gestão 2012-2013).

Henrique Sarmento Barata
Professor de Urologia - PUCRS.

Herick Bacelar
TiSBU. Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo.

Hilário Antônio Castro Junior
Urologista do Hospital Urológica, Belo Horizonte - MG. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia.

Hudson de Lima
Residência em Urologia - UNIFESP. Pós-graduando, nível Doutorado do Programa de Pós-graduação em Urologia da UNIFESP.

Humberto Lopes
Professor Adjunto de Urologia da Universidade Federal de Juiz de Fora. Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Urologia - Seccional Minas Gerais - 2010-2011.

Igor Denizarde Bacelar Marques
Doutorado em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (em curso). Médico da UTI da Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico do Serviço de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ioannis Michel Antonopoulos
Cirurgião Chefe da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com formação acadêmica e residência pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Jean Felipe
Médico do setor de Uro-oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

Jessyca Carla Silva Castro
Residente de Ginecologia do Hospital Municipal de Betim - MG. Coordenadora da Liga de Urologia do Hospital Vila da Serra - MG.

João Luiz Amaro
Professor Titular do Departamento de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - SP.

João Paulo de Pádua
Residente do quinto ano de Urologia da UNICAMP.

João Paulo Zambon
Assistente Doutor da Disciplina de Urologia - Grupo de Disfunções Miccionais e Urologia Feminina da UNIFESP. Pós-doutorado - Wake Forest Institute for Regenerative Medicine, Carolina do Norte, EUA.

João Sérgio de Carvalho Filho
Assistente responsável pela área de Endourologia do Serviço de Urologia da Santa Casa de Ribeirão Preto.

Jorge Antonio Pastro Noronha
TiSBU. Mestre e Doutor em Medicina - PUCRS. Professor FAMED - PUCRS. Responsável Técnico dos Setores de Litotripsia e Urodinâmica do Hospital São Lucas da PUCRS. Chefe do Serviço de Urologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Jorge Hallak
Médico-Assistente Doutor e Chefe Setor de Andrologia, Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenador, Unidade de Toxicologia Reprodutiva, Divisão de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Jose Ailton Fernandes Silva
Mestrado em Urologia (UERJ). Doutorado em Medicina (UERJ). Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia; Chefe do Departamento de Uroneurologia (SBU-RJ). Membro da Sociedade Brasileira de Videocirurgia.

Jose Carlos Souza Trindade Filho
Professor Assistente do Departamento de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

José Carlos Truzzi
Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP.
Chefe do Setor de Urologia Fleury Medicina e Saúde.

José de Bessa Junior
Professor Associado Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS). Mestrado e Doutorado em urologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

José de Ribamar Rodrigues Calixto
Doutor em Urologia. Doutor Adjunto da UFMA.

José Eduardo Fernandes Távora
Professor Titular de Urologia Centro Universitário UNIBH. Presidente da Sociedade Brasileira de Urologia Secção Minas Gerais.

José Murillo Bastos Netto
Professor Associado da Disciplina de Urologia, do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Doutor em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Fellow em Urologia Pediátrica pelo Children's Hospital da University of Alabama at Birmingham.

José Pontes Junior
Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da FMUSP e do Serviço de Uro-Oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Médico do Instituto da Próstata do Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Professor do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde (Stricto Sensu)-Universidade Nove de Julho. Pesquisador do Laboratório de Investigação Médica da FMUSP - LIM 55.

José Roberto Colombo Jr.
Médico graduado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com residência em Cirurgia Geral e Urologia pelo Hospital das Clínicas e Fellowship em Cirurgia Laparoscópica e Cirurgia Robótica pela Cleveland Clinic, nos EUA.

Juliana Naves Ravanini
Especialista em Patologia pela Sociedade Brasileira de Patologia/AMB, Médica Assistente do Laboratório de Patologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e Sócia do CICAP, Hospital Alemão Oswaldo Cruz e HCor-Hospital do Coração.

Juliane de Fátima Agostini Tiecher
Pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia do Departamento de Cirurgia (Área de Urologia) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP.

Juliano Cesar Moro
Residente da Disciplina de Urologia - FCM, UNICAMP.

Juliano Offerni
Assistente do Grupo de Disfunção Miccional Masculina e do Grupo de Transplante Renal da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

Julio Geminiani
Pós-graduando do Setor de Cirurgia Uretral da Escola Paulista de Medicina.

Júlio Resplande de Araújo Filho
Mestre e Doutor em Urologia - UNIFESP - SP.

Karin Marise Jaeger Anzolch
Mestre e Doutora em Ciências Cirúrgicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Fellow na Urology McGill University - Canadá. TiSBU. Urologista do Hospital Moinhos de Vento.

Kátia Ramos Moreira Leite
Professora Livre Docente do Departamento de Cirurgia, Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Graduada pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (1984). Doutora em Patologia pela Universidade Federal de São Paulo (2000). Chefe do Laboratório de Investigação Médica da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da USP -LIM55. Médica patologista responsável pelos setores de uropatologia e patologia do transplante de fígado do Laboratório de Patologia Cirúrgica e Molecular do Hospital Sírio Libanês. Presidente do Conselho Técnico-Científico da Genoa Biotecnologia. Faz parte do corpo editoral do International Brazilian Journal of Urology e Journal of Carcinogenesis.

Leandro Koifman
Chefe do Serviço de Urologia do Hospital Souza Aguiar. Chefe da Clínica do Serviço Urologia Oncológica do Hospital Mário Kroeff. Coordenador do Curso de Pós-graduação Médica em Urologia Oncológica - Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas.

Leocácio Barroso
Residência de Cirurgia Geral e Urologia na Universidade de São Paulo (USP - Ribeirão Preto). Mestrado em Toco-Ginecologia na Universidade Federal do Ceará (UFC). Doutorando em Cirurgia na Universidade Federal do Ceará (UFC). Preceptor de Urologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da UFC.

Leonardo Infantini Dini
Mestre em Medicina pela UFRGS. Médico Assistente do Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Lílian Maria Cristofani
Serviço de Onco-Hematologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Lucas Borba Ferreira de Souza
Residente de Urologia do Instituto de Urologia e Nefrologia de São José do Rio Preto - São Paulo. Membro Aspirante da SBU.

Lucas Medeiros Burttet
Residente do Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Lucas Mendes N. Nogueira
Coordenador do Grupo de Uro-Oncologia - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Membro do Departamento de Uro-Oncologia SBU 2012-2013. Fellow Urologic Oncology Memorial Sloan Kettering Cancer Center, EUA.

Luciano Alves Favorito
Professor Associado, Unidade de Pesquisa Urogenital, Centro Biomédico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Pesquisador 2, CNPq
Urologista do Hospital Municipal Souza Aguiar e Livre-Docente, UNIRIO.

Lúcio Flávio Gonzaga-Silva
Doutor em Medicina. Professor de Urologia de Graduação e Pós-graduação da Universidade Federal do Ceará.

Luis Augusto Seabra Rios
Chefe do Serviço de Urologia do HSPE-SP. Doutor em Urologia - UNIFESP Escola Paulista de Urologia. Fellow em Urologia - Columbia University -NY. Coordenador da Unidade de Urodinâmica do Hospital Albert Einstein.

Luís Cesar Fava Spessoto
Professor Adjunto I - Doutorado da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP)/SP.

Luís Cézar Zaccaro da Silva
Assistente do Serviço de Urologia da Santa Casa de Ribeirão Preto. Fellowship em Uro-oncologia - Hospital do Câncer de Barretos. Mestre em Oncologia - Hospital do Câncer de Barretos - Fundação Pio XII.

Luís Felipe Orsi Gameiro
Fisioterapeuta do Serviço de Reabilitação do Hospital das Clínicas de Botucatu, Mestre em Bases Gerais da Cirurgia - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - SP.

Luis Gustavo Toledo
Graduado em Medicina pela Universidade Estadual de Londrina em 1997. Residência em Cirurgia Geral e Urologia pela Santa Casa de São Paulo entre 1998 e 2002. Concluiu Mestrado e Doutorado em Medicina pelo Depto. de Cirurgia Geral da Santa Casa de São Paulo, é Professor da disciplina de Urologia na mesma instituição, e atende na Clínica Hashimoto & Toledo.

Luis Otávio Amaral Duarte Pinto
Urologista Membro da Sociedade Brasileira de Urologia. Residência de Urologia - Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ. Residência de Transplante Renal - Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ. Fellowship em Urologia Reconstrutora e Uropediatria - HUPE - UERJ.

Luiz Carlos de Almeida Rocha
Professor Titular de Urologia da Universidade Federal do Paraná. Chefe do Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas da UFPR.

Luiz Carlos Neves de Oliveira
Doutor em Medicina pela UNIFESP. Chefe do Grupo de Urogeriatria da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da FMUSP e Assistente do Serviço de Uro-Oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Professor do Curso Médico da Universidade Nove de Julho.

Luiz Otavio Torres
Ex-Presidente da SBU-MG. Diretor de Relações Internacionais da SBU 2012-2013. Secretário-Geral da International Society of Sexual Medicine (ISSM) 2012-2016. Membro da Academia Mineira de Medicina.

Luiz Sérgio Santos
Professor Adjunto de Urologia da UFPR. Membro Titular da SBU.

Lusieux Eyer de Jesus
Staff do Serviço de Cirurgia e Urologia Pediátrica do Hospital Federal dos Servidores do Estado - Rio de Janeiro/RJ. Cirurgiã pediátrica do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense - Niterói/RJ.

Marcello A. S. Cocuzza
Assistente Doutor do Departamento de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).

Marcelo Bento Linhares
Formado em Urologia pela USP. Médico Assistente do Instituto do Câncer - SP.

Marcelo L. Bendhack
TiSBU. Mestre e Doutor em Clínica Cirúrgica - UFPR. Doutor em Uro-oncologia - Univ. de Düsseldorf, Alemanha. Coordenador - Programa de Pós-Graduação e Residência Médica em Urologia do Hosp. Cruz Vermelha - Universidade Positivo, Curitiba, PR. Presidente da Associação Latino-americana de Uro-oncologia (UROLA).

Marcelo Langer Wroclawski
TiSBU/TCBC. Assistente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC. Urologista da Equipe de Transplante Renal do Hospital Israelita Albert Einstein.

Marcelo Pereira Braz
Urologista Pediátrico. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia
Membro da The Society for Pediatric Urology. Responsável pelo Departamento de Urologia Pediátrica do Hospital Federal de Bonsucesso/Rio de Janeiro (1993 a 2012).

Marcelo Quintanilha Azevedo
Médico Urologista Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU), fellow pela Wayne State University - Detroit.

Marcelo Vieira
Mestrado em Cirurgia pela Santa Casa de São Paulo. Andrologista dos Projetos ALFA e BETA.

Márcio Augusto Averbeck
Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA); EAU Clinical Fellowship - Neurourology Unit - Innsbruck/Áustria; Chefe do Departamento de Uroneurologia da SBU (2012/2013); Membro do Comitê de Promoção da Neurourologia da Sociedade Internacional de Continência (ICS).

Márcio Josbete
Doutor em Urologia Pela USP. Professor Adjunto do Depto de Ginecologia Obstetrícia e Reprodução Humana da UFBA - Salvador Bahia.

Marco Antonio Arap
Médico Assistente da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Marco Aurélio Silva Lipay
Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU). Doutor em Urologia pela UNIFESP.

Marco Túlio Coelho Lasmar
Pós-Graduado em Laparoscopia Urológica pela Faculdade de Medicina do ABC, São Paulo. Especialização em Laparoscopia Urológica pelo Hospital Henri Mondor, Paris, França. Coordenador do Departamento de Endourologia da SBU-MG. Membro do Departamento de Transplantes da SBU. Urologista e Responsável pela Laparoscopia da Unidade de Transplantes do Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte - MG. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia - TiSBU.

Marcos Francisco Dall´Oglio
Professor Livre-Docente FMUSP. Chefe do Setor de Tumores da Divisão de Clínica Urológica do Instituto Central do HCFMUSP.

Marcos Lima de Oliveira Leal
Chefe do Departamento de Cirurgia Pélvica - Hospital Aristides Maltez, LBCC Professor Adjunto de Urologia da UFBA. Professor de Urologia da FTC. TiSBU. Titular da Sociedade Brasileira de Cancerologia. Urologista do Hospital São Rafael.

Marcos Paulo Freire
Médico Assistente Doutor - Membro do Grupo de Disfunções Miccionais Masculinas da Disciplina de Urologia da Escola Paulista de Medicina. Professor da Disciplina de Urologia da Universidade Anhembi Morumbi.

Marcos Tobias Machado
Formado pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e com Doutorado pela Universidade de São Paulo. Atualmente é Professor Assistente da disciplina de Urologia e chefe do setor de Uro-oncologia da Faculdade de Medicina do ABC.

Marcus Vinicius Sadi
Professor Associado e Livre Docente de Urologia pela Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP.
Fellow – Harvard Medical School.
Post Doctoral Fellow – The Johns Hopkins University.
Membro da Academia de Medicina de São Paulo.

Maria Cristina Dornas
Médica Urologista do HUPE; Professora Universidade Federal Fluminense.

Maria Regina Vianna
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e Sócia Diretora do CICAP, Hospital Alemão Oswaldo Cruz e HCor-Hospital do Coração.

Marisa Vieira da Silva Montoro
TiSBU. Médica Responsável pela Uro-pediatria e Uro-neurologia do Instituto de Urologia de Maceió - AL.

Mateus Belotte
Residente da Urologia GC - UFPR.

Matheus Teixeira Roque
Mestre em Reprodução Humana pela Universidade Autônoma de Barcelona; Médico Assistente Clínica Origen - Rio de Janeiro.

Mauricio de Carvalho
Professor Titular de Nefrologia da PUC/PR. Professor Adjunto de Medicina Interna da UFPR.

Maurício Dener Cordeiro
Médico Assistente Grupo Uro oncologia ICESP.

Miguel Carlos Riella
Diretor do Serviço de Nefrologia e Transplante Renal do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná.

Miguel José Lawand
Médico Assistente da Urologia Pediátrica da Faculdade de Medicina do ABC Médico Assistente do Serviço de Urologia do Hospital Ipiranga. Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Miguel Srougi
Professor Titular, Disciplina de Urologia, Faculdade de Medicina da USP.

Miguel Zerati Filho
Doutor em Cirurgia pela Universidade Estadual Paulista - UNESP - Botucatu Chefe do Serviço do Serviço de Urologia do Instituto de Urologia e Nefrologia de São José do Rio Preto - SP.

Milton Berger
Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia - FAMED/UFRGS e Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Doutor em Ciências Cirúrgicas - FAMED/UFRGS.

Miriam Koschorke
Residente de Urologia HUPE.

Misael Wanderley dos Santos Jr.
TiSBU. Urologista. Doutor em Cirurgia pela UFPE.

Mônica Orsi Gameiro
Fisioterapeuta do Serviço de Reabilitação do Hospital das Clínicas de Botucatu, Doutora em Ginecologia e Obstetrícia Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - SP.

Nancy Tamara Denicol
Mestre em Medicina pela UFRGS. Médica Assistente do Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Nelson Sivonei da Silva Batezini
Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Preceptor da Residência de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Nilo César Leão Barreto de Souza
Chefe do Serviço de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

Nilo Jorge Leão Barreto
Residente de Urologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Ribeirão Preto.

Óren Smaletz
Oncologista Clínico do Centro de Oncologia e Hematologia do Hospital Israelita Albert Einstein - SP.; Ex-Clinical Fellow de Oncologia Clínica e Hematologia do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

Osamu Ikari
Mestre em Urologia pela UNICAMP Chefe do grupo de Urologia Pediátrica - UNICAMP.

Patrícia Lordêlo
Professora Adjunta de Fisioterapia e da Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana e em Tecnologia em Saúde, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Púbica. Doutora em Medicina e Saúde Humana, Escola Bahiana de Medicina.

Paulo Emilio Fuganti
Graduado em Medicina pela Universidade Estadual de Londrina (1994) e Doutorado em Medicina (Clínica Cirúrgica) pela Universidade de São Paulo (2004). Experiência na área de Medicina, com ênfase em Cirurgia Urológica, atuando principalmente nos seguintes temas: Uro-oncologia, Laparoscopia em Tumores e Uroneurologia.

Paulo Henrique Egydio
Doutor em Urologia da FMUSP, Centro de Correção de Curvatura Peniana, São Paulo.

Paulo Rodrigues
Membro Titular da SBU. Membro do Instituto Albarran de Urologia.

Paulo Viegas Martins
Chefe do Setor de Oncologia Urológica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Médico do Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Urologista do Serviço de Urologia do Hospital BIOCOR - Belo Horizonte.

Pedro Luis Macedo Cortado
Doutor em Urologia pela Unicamp. Chefe do Serviço de Urologia do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo. Preceptor de Urologia da Universidade Anhembi Morumbi.

Pedro Rogério Neves
Fellow do Programa de Pós-graduação e Treinamento em Uro-oncologia. Residência Médica do Hosp. Cruz Vermelha - Universidade Positivo, Curitiba, PR.

Pedro Saraiva
Membro titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU). Staff do Hospital Federal de Bonsucesso. Membro do Instituto Albarran de Urologia.

Petrus Oliva Souza
Professor Associado da Disciplina de Urologia da Universidade Federal do Amazonas - UFAM. Orientador da Residência Médica de Urologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas - HUGV. Responsável pela Setor de Urologia Pediátrica do HUGV. Membro do Núcleo de Urologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina - NUPEP. Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

Rafael Augusto Domingues Costa
TiSBU. Urologista, Hospital Vera Cruz - Belo Horizonte. Ex-Fellow de em Uro-Oncologia, Hospital Sírio Libanês - São Paulo.

Rafael Cavalheiro Cavalli
Residente do Serviço de Urologia do Hospital de Clinicas da UFPR.

Rafael Ferreira Coelho
Urologista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - SP.

Raphael Anis Feres
Urologista do Hospital Aristarcho Pessoa.

Rebeka Cavalcanti
Residente de Urologia - Hospital Federal Cardoso Fontes.

Renan Timóteo de Oliveira
Urologista, Titular Sociedade Brasileira Urologia.

Renato Corradi
Residente Urologia Instituto Mário Penna - Belo Horizonte.

Renato Falci Júnior
Médico Urologista da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com formação acadêmica e residência pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Renato Fraietta
Formado pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, 1995. Integrante do grupo do Setor de Reprodução Humana e Banco de Sêmen.

Renato Nardi Pedro
Urologia UNICAMP. Fellow em Endourologia e Pesquisa na Universidade de Minnesota e VAMC Minneapolis. Coordenador do Centro Litotripsia AME-SBO/UNICAMP.

Renato Prado Costa
Médico Chefe do Departamento de Urologia - Hospital Amaral Carvalho.

Riberto Luiz de Siqueira Liguori
TiSBU. Professor Assistente da Disciplina de Urologia da Universidade Federal de São Paulo.

Ricardo André Zordan
Médico urologista Titular da Sociedade brasileira de Urologia (TiSBU), mestre em patologia. Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS.

Ricardo Brianezi Tiraboschi
Urologista TiSBU. Membro do departamento de Endourologia da SBU nacional.

Ricardo Castellani de Mattos
Titular Sociedade Brasileira de Urologia. Urologista INCA - Hospital do Câncer II. Urologista do Hospital Federal da Lagoa.

Ricardo de Almeida
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU). Preceptor da Residência Médica de Urologia do Hospital Municipal Souza Aguiar. Pós-graduado em Uro-oncologia pelo Instituto Carlos Chagas e Hospital Mario Kroeff.

Ricardo Jordão Duarte
Unidade de Urologia Pediátrica da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas.

Ricardo Saade
Assistente Doutor da Disciplina de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas (UNICAMP).

Roberto Dias Machado
Urologista do Hospital de Câncer de Barretos. Pós-graduando em Uro-oncologia pela USP - Ribeirão Preto.

Roberto Iglesias Lopes
Unidade de Urologia Pediátrica da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Roberto Soler
Médico Assistente Doutor. Membro do Grupo de Disfunções Miccionais Masculinas da Disciplina de Urologia da Escola Paulista de Medicina.

Rodolfo Borges
TiSBU. Prof. Assistente da Divisão de Urologia da FMRP-USP.

Rodrigo Barros
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Coordenador do Departamento de Videolaparoscopia do Hospital Souza Aguiar.

Rodrigo Perrella
Membro Assistente do Setor de Endourologia e Litíase da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia.

Rodrigo Rodrigues Pessoa
Médico Assistente Grupo Uro-oncologia ICESP.

Rodrigo Sousa Madeira Campos
TiSBU. Mestre em Ciências - Faculdade de Medicina da USP. Médico Titular do Núcleo de Urologia - Hospital A.C. Camargo.

Rogério Matos Araujo
Mestre em Urologia Pela USP. Professor Assistente Urologia FTC - Salvador.

Rogério Simonetti Alves
Assistente Doutor da Disciplina de Urologia. Residência em Urologia 1989 - UNIFESP. Mestrado 1995 - UNIFESP. Estágio na Cornell Medical School, EUA - 1997. Doutorado 2000 - UNIFESP.

Rogério Simonetti Alves
Professor Afiliado - Chefe do Grupo de Disfunções Miccionais Masculinas da Disciplina de Urologia da Escola Paulista de Medicina.

Rógerson Tenório de Andrade
Urologista, Mestre em Patologia pela UFPE.

Romolo Guida
Titular Sociedade Brasileira de Urologia. Urologista do Hospital Federal Servidores do Estado/RJ. Ancien Medicin Assistant, Clinique Saint Augustin, França.

Romulo Augusto Lucena de Vasconcelos
Mestre em Ciências da Saúde pela UPE. Urologista Pediátrico da AACD - Recife.

Ronaldo Damião
Professor Titular de Urologia. Faculdade de Ciências Médicas. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Ronaldo Hueb Baroni
Chefe do Grupo de Radiologia Abdominal e Coordenador Médico do Setor de Ressonância Magnética do Hospital Israelita Albert Einstein. Assistente Doutor do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Rui Teófilo de Figueiredo Filho
Formado pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro em 1995, o Dr. Rui de Teófilo e Figueiredo Filho fez especialização em Urologia na UERJ em 1998. Trabalhou no Hospital Rio Mar e no Hospital 4º Centenário, em 1998. Fez Mestrado em Urologia na Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Participou do Congresso Brasileiro de Urologia em 1997 e 1999. É membro da Sociedade Brasileira de Urologia Salvador Vilar Correia Lima. TiSBU. Professor Livre-Docente de Urologia. Coordenador da disciplina de Cirurgia Urológica da Univerdidade Federal de Pernambuco - Recife - PE.

Samuel Dekermacher
Chefe do Serviço de Cirurgia e Urologia Pediátrica do Hospital Federal dos Servidores do Estado - Rio de Janeiro/RJ. Professor Titular de Urologia da Universidade Iguaçu - Nova Iguaçu/RJ. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia.

Sandro Cassiano Esteves
Doutor em Medicina (Urologia), Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Diretor, ANDROFERT, Clínica de Andrologia e Reprodução Humana e Centro de Referência para Reprodução Masculina, Campinas, SP; Pesquisador Associado de Centro de Medicina Reprodutiva da Fundação Cleveland Clinic, Cleveland, EUA.

Sergio Leite Ottoni
TiSBU. Professor Assistente da Disciplina de Urologia da Universidade Federal de São Paulo.

Sergio Ricardo Rocha de Araújo
Formado pela Santa Casa de SP. Especialista em Patologia. Médico do Depto. De Patologiada UNIFESP e do laboratório de Patologia do Hospital Santa Catarina.

Sérgio Ximenes
Chefe do Setor de Cirurgia Uretral da Escola Paulista de Medicina.

Silvio Tucci Jr.
Professor Associado, Chefe da Divisão de Urologia do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Stênio de Cássio Zequi
Urologista do Núcleo de Urologia - Hospital A.C. Camargo - SP. Membro Titular Sociedade Brasileira de Urologia. Mestre, Doutor e Orientador da Pós-graduação em Ciências-Oncologia - Fundação Antônio Prudente - SP.

Surena F. Matin
Associate Professor, Department of Urology, Division of Surgery, The University of Texas - MD Anderson Cancer Center, Houston, TX.

Thais Caldara Mussi de Andrade
Médica do Departamento de Radiologia do Hospital Israelita Albert Einstein.

Thiago Borges Marques Santana
Mestre em Oncologia - Fundação Antonio Prudente. Médico Titular do Núcleo de Urologia - Hospital A.C. Camargo.

Thiago da Silveira Antoniassi
Residente de Urologia da FAMERP/Hospital de Base.

Thiago Souto Hemerly
Pós-graduando da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Programa de Urologia).

Thiago Torres Silva
Médico graduado pela Universidade Federal de Minas Gerais. Residente do 3º ano de Urologia do Hospital Evangélico de Belo Horizonte.

Tiago Elias Rosito
Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista Medicina. Fellow em Urologia Pediátrica SBU. Responsável pelo Grupo de Urologia Pediátrica e Reconstrutiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Titular da Sociedade Brasileira de Urologia.

Tiago Pereira
Residente de quinto ano de Urologia da UNICAMP.

Tibério Moreno de Siqueira Júnior
Membro Titular da SBU. Médico Urologista do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, UPE, Recife, PE. Ex-chefe do Departamento Nacional de Laparoscopia da SBU. Fellowship em Endourologia e Laparoscopia Urológica pela Indiana University e Endourological Society.

Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior
Professor Livre-Docente/Adjunto de Urologia da Universidade Federal da Bahia e Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo. Fellowship em Urologia Pediátrica, Children's Hospital of Michigan, Wayne State University.

Ubirajara Ferreira
Prof. Titular de Urologia - UNICAMP.

Valter José Fernandes Müller
TiSBU. Mestre em Urologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Chefe do Serviço de Urologia do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HSE-RJ).

Victor Pereira Paschoalin
Urologista TiSBU. Residência médica em Urologia no Instituto de Urologia e Nefrologia de São José do Rio Preto.
Doutorado pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

Vivian Dekermacher
Ginecologista e Obstetra do Hospital Estadual Azevedo Lima Niterói/RJ e pós-graduanda do Curso de Medicina Reprodutiva da Santa Casa de Misericórdia, São Paulo/SP.

Wagner A. França
Doutorando em Urologia pela Unifesp-EPM.

Wagner E. Matheus
Assistente Doutor - UNICAMP.

William Carlos Nahas
Professor Titular de Urologia. do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Wilson F. S. Busato Jr.
Titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Doutor em Urologia e Professor de Urologia da UNIVALI.

Wilson Ferreira Aguiar
Formado da Unifesp, EPM; Doutor em Urologia Unifesp-EPM, Membro da Equipe de Transplante Renal da Unifesp e Hospital do Rim e Hipertensão.

Wladimir Alfer
Doutor em Urologia pela faculdade de medicina da USP. Research-fellow em Urologia pela Harvard Medical School. É membro da Associação Americana de Urologia e da Sociedade Brasileira de Urologia.

Yuri Túlio Dantas Andrez Nobre
Doutor, Médico Assistente da Divisão de Urologia do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Sumário

Seção I

Fundamentos de urologia

CAPÍTULO 1
Anatomia aplicada do trato urinário 34
Dr. Francisco José Barcellos Sampaio e Dr. Luciano Alves Favorito

CAPÍTULO 2
Embriologia do sistema geniturinário 62
Dr. Luciano Alves Favorito

CAPÍTULO 3
Fisiologia do trato urinário superior 71
Dr. Ricardo André Zordan e Dr. Marcelo Quintanilha Azevedo

CAPÍTULO 4
Fisiologia do trato urinário inferior 77
Dr. Alexandre de Freitas Miranda

CAPÍTULO 5
Fisiologia da reprodução masculina 83
Dr. Matheus Roque e Dr. Daniel Suslik Zylbersztejn

CAPÍTULO 6
Fisiologia da ereção peniana 93
Dr. Luiz Otavio Torres, Dr. Arilson de Sousa Carvalho Júnior e Dr. Thiago Torres Silva

CAPÍTULO 7
Diagnóstico por imagem do sistema geniturinário 100
Dr. Ronaldo Hueb Baroni e Dra. Thais Caldara Mussi de Andrade

CAPÍTULO 8
Estudos urodinâmicos – Indicações e técnicas 114
Dr. Nelson Sivonei da Silva Batezini, Dr. Cláudio Luis Martins Lima e Dr. Lucas Medeiros Burttet

CAPÍTULO 9
Uropatologia 124
Dra. Kátia Ramos Moreira Leite

Seção II

Infecções e inflamações

CAPÍTULO 10
Infecções urinárias simples 156
Dra. Maria Cristina Dornas, Dra. Miriam Koschorke e Dr. Ronaldo Damião

CAPÍTULO 11
Infecções urinárias complicadas 161
Dr. Mateus Cosentino Bellote, Dr. Bruno Vinícius Duarte Neves e Dr. Luiz Carlos de Almeida Rocha

Urologia Brasil

CAPÍTULO 12
Prostatite **167**
Dr. Luiz Carlos de Almeida Rocha, Dr. Bruno Vinícius Duarte Neves e Dr. Mateus Cosentino Bellote

CAPÍTULO 13
Síndrome da bexiga dolorosa (cistite intersticial e distúrbios relacionados) **175**
Dr. Rui Teófilo de Figueiredo Filho e Dr. Ronaldo Damião

CAPÍTULO 14
Doenças sexualmente transmissíveis **182**
Dr. Danilo Souza Lima da Costa Cruz, Dr. Ronaldo Damião e Dr. Luis Otávio Amaral Duarte Pinto

CAPÍTULO 15
Tuberculose urogenital e outras doenças granulomatosas **196**
Dr. Eduardo Felippe Melchioretto e Dr. Luiz Carlos de Almeida Rocha

Seção III

Reprodução humana e função sexual

CAPÍTULO 16
Anatomia integrada à fisiologia do trato reprodutivo masculino **206**
Dr. Marcelo Vieira e Dr. Sergio Ricardo Rocha de Araújo

CAPÍTULO 17
Diagnóstico da infertilidade conjugal **214**
Dr. Renato Fraietta

CAPÍTULO 18
Varicocele **221**
Dr. Daniel Suslik Zylbersztejn

CAPÍTULO 19
Correção cirúrgica da azoospermia obstrutiva (reversão da vasectomia; vasoepididimoanastomose; correção da obstrução do duto ejaculatório) **232**
Dr. Marcello Cocuzza, Dr. Bruno Tiseo e Dr. Ricardo Saade

CAPÍTULO 20
Técnicas de obtenção de espermatozoides no homem azoospérmico **241**
Dr. Sandro C. Esteves e Dr. Daniel S. Zylbersztejn

CAPÍTULO 21
Infertilidade masculina e reprodução assistida **253**
Dr. Edson Borges Jr., Dra. Daniela Paes de Almeida Ferreira Braga e Dr. Renato Fraietta

CAPÍTULO 22
Fisiopatologia e avaliação da disfunção erétil **261**
Dr. Celso Gromatzky, Dr. Carlos Teodósio Da Ros e Dr. Carlos Ricardo Doi Bautzer

CAPÍTULO 23
Tratamento da disfunção erétil **266**
Dr. Geraldo Eduardo de Faria, Dr. Carlos Da Ros e Dr. Fernando Nestor Facio Jr.

CAPÍTULO 24
Ejaculação precoce **280**
Dr. Adriano Fregonesi, Dr. João Paulo de Pádua e Dr. Tiago Pereira

CAPÍTULO 25
Doença de Peyronie **287**
Dr. Fernando Nestor Facio Junior, Dr. Eduardo B. Bertero e Dr. Luis Cesar F. Spessoto

CAPÍTULO 26
Deficiência androgênica do envelhecimento masculino (DAEM)..... 297
Dr. Ernani Luis Rhoden, Dr. Daniel de Freitas G. Soares e Dr. Luiz Otavio Torres

CAPÍTULO 27
Função sexual feminina 309
Dra. Carmita H. N. Abdo e Dr. Gerson Pereira Lopes

Seção IV

Fisiopatologia renal e transplante renal

CAPÍTULO 28
Hipertensão renovascular..... 322
Dr. Wilson Ferreira Aguiar e Dra. Ana Paula Maia Baptista

CAPÍTULO 29
Avaliação e preparo do trato urinário do candidato ao transplante renal .. 327
Dr. Marco Túlio Coelho Lasmar, Dr. Bernardo Pace Silva de Assis e Dr. Hilário Antônio Castro Jr.

CAPÍTULO 30
Aspectos cirúrgicos do transplante renal: nefrectomia do doador vivo (aberta, laparoscópica, LESS, robótica) e implante renal..... 333
Dr. Marco Túlio Coelho Lasmar, Dr. Denilson S. Custódio e Dr. Tibério M. de Siqueira Jr.

CAPÍTULO 31
Complicação cirúrgica e sua prevenção no transplante renal 345
Dr. Ioannis Michel Antonopoulos, Dr. Affonso Celso Piovesan e Dr. William Carlos Nahas

CAPÍTULO 32
Formas e tipos de acesso para diálise..... 350
Dr Renato Falci Júnior, Dr. Gustavo Beojone Messi e Dr. Ioannis Michel Antonopoulos

CAPÍTULO 33
Etiologia, fisiopatologia e tratamento da insuficiência renal aguda 356
Dr. Miguel Carlos Riella e Dr. Domingos Candiota Chula

CAPÍTULO 34
Etiologia, patogenia e tratamento da insuficiência renal crônica..... 364
Dr. Elias David-Neto, Dr. Gustavo Fernandes Ferreira e Dr. Igor Denizarde Bacelar Marques

Seção V

Traumatismos e urgências não traumáticas

CAPÍTULO 35
Traumatismo urinário 376
Dr. André Guilherme Cavalcanti, Dra. Rebeka Cavalcanti e Dr. Ricardo de Almeida

CAPÍTULO 36
Traumatismo genital..... 392
Dr. Leandro Koifman, Dr. Daniel Hampl e Dr. Rodrigo Barros

CAPÍTULO 37
Priapismo..... 404
Dr. Ricardo de Almeida, Dr. Daniel Hampl e Dr. Luciano Favorito

CAPÍTULO 38
Escroto agudo – diagnóstico diferencial e tratamento..... 413
Dr. Daniel Hampl, Dr. Leandro Koifman e Dr. Ricardo de Almeida

Urologia
Brasil

CAPÍTULO 39
Investigação do paciente com hematúria 419
Dr. Carlos Abib Cury

CAPÍTULO 40
Trauma raquimedular: abordagem inicial 423
Dra. Ana Paula Barbério Bogdan, Dr. Eduardo Maciel Narvaes e Dr. Thiago da Silveira Antoniassi

Seção VI

Litíase urinária e endourologia

CAPÍTULO 41
Litíase urinária: epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico 432
Dr. Ricardo Brianezi Tiraboschi, Dr. José de Bessa Junior e Dr. Victor Pereira Paschoalin

CAPÍTULO 42
Tratamento médico da litíase urinária..... 441
Dr. Luiz Sergio Santos, Dr. Mauricio de Carvalho e Dr. Rafael Cavalheiro Cavalli

CAPÍTULO 43
Abordagem endourológica do cálculo do trato urinário superior: indicações, técnicas e resultados 449
Dr. Ernesto Reggio e Dr. Alexandre Danilovic

CAPÍTULO 44
Abordagem endourológica do cálculo ureteral: indicações, técnicas e resultados 457
Dr. Renato Nardi Pedro e Dr. Ernesto Reggio

CAPÍTULO 45
Tratamento cirúrgico do cálculo urinário 465
Dr. Alex Meller e Dr. Rodrigo Perrella

Seção VII

Disfunções de armazenamento e esvaziamento do trato urinário inferior

CAPÍTULO 46
Disfunção neuromuscular do trato urinário inferior..... 474
Dr. Márcio Augusto Averbeck, Dr. Jose Ailton Fernandes Silva e Dr. Francisco Ricardo Nogueira de Azeredo Coutinho

CAPÍTULO 47
Tratamento farmacológico da insuficiência de armazenamento e de esvaziamento do trato urinário inferior 491
Dr. Jorge Antonio Pastro Noronha, Dra. Karin Marise Jaeger Anzolch e Dr. Leocácio Barroso

CAPÍTULO 48
Tratamento não farmacológico da insuficiência de armazenamento e esvaziamento do trato urinário inferior 500
Dr. João Luiz Amaro, Dr. Luís Felipe Orsi Gameiro e Dra. Mônica Gameiro

CAPÍTULO 49
Incontinência urinária feminina e prolapso pélvico – epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico..... 506
Dr. Marcio Josbete Prado e Dr. Rogério Matos Araujo

CAPÍTULO 50
Tratamento conservador da incontinência urinária feminina (IU)..... 515
Dr. Luis Augusto Seabra Rios, Dr. Pedro Cortado e Dr. Wagner A. França

CAPÍTULO 51
Tratamento cirúrgico da incontinência urinária de esforço e dos prolapsos da vagina..... 521
Dr. Carlos Alberto Bezerra, Dr. Alexandre Oliveira Rodrigues e Dr. Caio Cesar Cintra

CAPÍTULO 52
Estimulação elétrica e neuromodulação na insuficiência de armazenamento e esvaziamento vesical..... 535
Dr. Fernando Gonçalves de Almeida e Dr. João Paulo Zambon

CAPÍTULO 53
Incontinência urinária feminina e prolapso pélvico: tratamento das complicações da cirurgia..... 543
Dr. Júlio Resplande de Araújo Filho e Dr. Carlos Alberto Ricetto Sacomani

CAPÍTULO 54
Bexiga hiperativa..... 552
Dr. Carlos Arturo Levi D'Ancona e Dr. Juliano Cesar Moro

CAPÍTULO 55
Incontinência urinária em homens..... 560
Dr. Cristiano Mendes Gomes, Dr. Carlos Henrique Suzuki Bellucci e Dr. Thiago Souto Hemerly

CAPÍTULO 56
Divertículos da bexiga e uretra feminina..... 566
Dr. Geraldo de Aguiar Cavalcanti

Seção VIII
Adrenais

CAPÍTULO 57
Fisiopatologia, classificação e diagnóstico das patologias adrenais..... 576
Dra. Nancy Tamara Denicol, Dr. Emanuel Burck dos Santos e Dr. Leonardo Infantini Dini

CAPÍTULO 58
Tratamento das patologias das glândulas adrenais..... 586
Dr. Anibal Wood Branco

CAPÍTULO 59
Carcinoma de adrenal..... 592
Dr. Misael Wanderley dos Santos Jr. e Dr. Rógerson Tenório de Andrade

Urologia
Brasil

Seção IX
Neoplasias urológicas (exceto próstata)

CAPÍTULO 60
Tumores renais: Epidemiologia, classificação, diagnóstico e estadiamento.. 600
Dr. Jose Carlos Souza Trindade Filho, Dr. Aparecido Donizete Agostinho e Dr. Carlos Marcio Nobrega de Jesus

CAPÍTULO 61
Câncer renal: tratamento cirúrgico de tumores localizados..... 610
Dr. Rodolfo Borges dos Reis, Dr. Adauto José Cologna e Dr. Antônio Antunes Rodrigues Júnior

CAPÍTULO 62
Câncer renal: tratamento cirúrgico dos tumores localmente avançados (invasão vascular, adrenalectomia e linfadenectomia)..... 618
Dr. Antonio Carlos Pereira Martins, Dr. Adauto José Cologna e Dr. Silvio Tucci Junior

CAPÍTULO 63
Câncer renal: terapia ablativa..... 627
Dr. Gustavo Cardoso Guimarães e Dr. Lucas Mendes Nogueira

CAPÍTULO 64
Câncer renal: vigilância ativa para tumores renais pequenos..... 633
Dr. Wilson F. S. Busato Jr e Dr. Gilberto L. Almeida

CAPÍTULO 65
Câncer renal – tumores metastáticos..... 642
Dr. Óren Smaletz

CAPÍTULO 66
Tumores retroperitoneais..... 646
Dr. Lucas Nogueira, Dr. Gustavo Cardoso Guimarães e Dr. Renato Corradi

CAPÍTULO 67
Tumores uroteliais do trato urinário superior (cálices, pélvis e ureter): epidemiologia, classificação, diagnóstico e estadiamento..... 653
Dr. Francisco Paulo da Fonseca

CAPÍTULO 68
Carcinoma de células transicionais do trato geniturinário superior - tratamento..... 659
Dr. Gilberto Saber, Dr. João Sérgio de Carvalho Filho e Dr. Luís César Zaccaro da Silva

CAPÍTULO 69
Carcinoma urotelial de bexiga: epidemiologia, classificação, diagnóstico e estadiamento..... 663
Dr. Marcos Lima de Oliveira Leal e Dr. Breno Dauster

CAPÍTULO 70
Carcinoma urotelial de bexiga: tratamento do tumor não músculo invasivo de bexiga (Ta, T1 e CIS)..... 672
Dr. Milton Berger, Dr. Brasil Silva Neto e Dr. Guilherme Behrend Silva Ribeiro

CAPÍTULO 71
Carcinoma urotelial de bexiga: diagnóstico e conduta após falha do tratamento intravesical do tumor não músculo invasivo..... 680
Dr. Ubirajara Ferreira, Dr. Emerson L. Zani e Dr. Wagner E. Matheus

CAPÍTULO 72
Tratamento do tumor músculo invasivo da bexiga..... 687
Dr. Carlos Corradi e Dr. Paulo Viegas Martins

CAPÍTULO 73
Câncer metastático da bexiga..... 694
Dr. Fernando Cotait Maluf e Dr. Fernando Vidigal

CAPÍTULO 74
Tumores de células não transicionais da bexiga urinária..... 698
Dr. Rogério Matos Araujo, Dr. Lucas Borba Ferreira de Souza e Dr. Marcio Josbete Prado

CAPÍTULO 75
Tumores germinativos do testículo: epidemiologia, classificação, diagnóstico e estadiamento..... 700
Dr. José Eduardo Fernandes Távora, Dr. Humberto Lopes e Dra. Jessyca Carla Silva Castro

CAPÍTULO 76
Tratamento dos tumores seminomatosos do testículo 706
Dr. Alexandre Crippa Sant'Anna, Dr. Daniel Kanda Abe e Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio

CAPÍTULO 77
Tratamento dos tumores germinativos não seminomatosos do testículo .. 711
Dr. Francisco F. Horta Bretas, Dr. Rafael A. Costa

CAPÍTULO 78
Tumores não germinativos do testículo 719
Dr. Marco Aurélio Silva Lipay

CAPÍTULO 79
Tratamento cirúrgico do câncer de pênis 723
Dr. Antonio Carlos Lima Pompeo

CAPÍTULO 80
Câncer de uretra 730
Dr. Marcos Tobias-Machado, Dr. Luis Gustavo Toledo e Dr. Paulo Emilio Fuganti

Seção X

Próstata

CAPÍTULO 81
Hiperplasia prostática benigna: epidemiologia, patologia, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico 736
Dr. Hudson de Lima e Dr. Rogério Simonetti Alves

CAPÍTULO 82
Tratamento não cirúrgico dos sintomas do trato urinário inferior associados a hiperplasia prostática benigna 746
Dr. Roberto Soler, Dr. Fabricio Beltrame e Dr. Juliano Offerni

CAPÍTULO 83
Tratamento cirúrgico da hiperplasia benigna da próstata..... 757
Dr. Marcos Paulo Freire, Dr. Roberto Soler e Dr. Rogério Simonetti Alves

CAPÍTULO 84
Câncer da próstata: epidemiologia, detecção precoce, diagnóstico, estadiamento e prevenção 763
Dr. Marco Antonio Arap, Dr. Bruno Camargo Tiseo e Dr. Fábio César Miranda Torricelli

CAPÍTULO 85
Câncer da próstata: patologia..... 770
Dra. Juliana Naves Ravanini e Dra. Maria Regina Vianna

CAPÍTULO 86
Biópsia da próstata 787
Dr. José Pontes Jr e Dr. Luiz Carlos Neves de Oliveira

CAPÍTULO 87
Marcadores tumorais no câncer de próstata 794
Dr. Jean Felipe, Dr. Marcelo Bento Linhares e Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio

CAPÍTULO 88
Câncer da próstata: cirurgia para o câncer localizado 798
Dr. Daniel Kanda Abe e Dr. Flávio Guilherme Moreira Arêas

Urologia
Brasil

CAPÍTULO 89
Câncer da próstata: radioterapia no câncer localizado 803
Dr. Carlos Vita Abreu e Dra. Flavia Gabrielli

CAPÍTULO 90
Câncer da próstata: conduta expectante e vigilância ativa..... 815
Dr. Gustavo Franco Carvalhal e Dr. Eduardo Franco Carvalhal

CAPÍTULO 91
Câncer de próstata localizado: tratamento das margens positivas e falhas locais 820
Dr. Giuliano Betoni Guglielmetti, Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio e Dr. Rafael Ferreira Coelho

CAPÍTULO 92
Câncer da próstata: tratamento da recidiva bioquímica 827
Dr. Daher Cezar Chade

CAPÍTULO 93
Câncer da próstata: cirurgia para o câncer localmente avançado 831
Dr. Eliney Ferreira Faria, Dr. Roberto Dias Machado e Dr. Surena F. Matin

CAPÍTULO 94
Câncer da próstata: radioterapia para o câncer localmente avançado 836
Dr. Fernando Freire de Arruda e Dr. Gustavo Nader Marta

CAPÍTULO 95
Câncer da próstata: terapia focal – racional, indicações e resultados 843
Dr. Stênio de Cássio Zequi, Dr. Gustavo Cardoso Guimarães, Dr. Pedro Rogério Neves e Dr. Marcelo L. Bendhack

CAPÍTULO 96
Câncer da próstata metastático: hormonioterapia..... 855
Dr. Carlos Dzik, Dra. Caroline Chaul e Dr. Rodrigo Rodrigues Pessoa

CAPÍTULO 97
Câncer da próstata resistente à castração: diagnóstico e tratamento 863
Dr. Rodrigo Rodrigues, Dra. Caroline Chaul e Dr. Maurício Dener Cordeiro

Seção XI
Urologia Pediátrica

CAPÍTULO 98
Urologia perinatal 876
Dr. Osamu Ikari e Dr. Antonio Gugliotta

CAPÍTULO 99
Princípios de perioperatório em crianças..... 883
Dr. George Rafael Martins de Lima, Dra. Fernanda Paula Cavalcante e Dr. Lúcio Flávio Gonzaga-Silva

CAPÍTULO 100
Fisiopatologia da obstrução do trato urinário superior 889
Dr. Tiago Elias Rosito e Dr. Renan Timóteo Oliveira

CAPÍTULO 101
Infecção e inflamação do trato urinário em crianças 897
Dr. Adriano Almeida Calado e Dr. Romulo Augusto Lucena de Vasconcelos

CAPÍTULO 102
Disgenesia renal e doença cística do rim 904
Dr. Eulálio Damazio Junior, Dr. Helder Damásio e Dr. Petrus Oliva

CAPÍTULO 103
Anomalias do trato urinário superior 908
Dr. Miguel Zerati Filho, Dr. Bruno Santos Benigno, Dr. Fábio José Nascimento e Dr. Miguel José Lawand

CAPÍTULO 104
Ureter dilatado em crianças 918
Dr. Sergio Leite Ottoni, Dr. Bruno Leslie e Dr. Herick Bacelar

CAPÍTULO 105
Refluxo vesicoureteral 929
Dr. Decio Streit, Dra. Marisa Montoro e Dr. Salvador Vilar Correia Lima

CAPÍTULO 106
Síndrome de "*prune belly*" 943
Dr. Riberto Liguori e Dr. Herick Bacelar

CAPÍTULO 107
Anomalias da bexiga em crianças 950
Dr. Nilo Leão Barreto, Dr. André Costa-Matos e Dr. Nilo Jorge Leão Barreto

CAPÍTULO 108
Válvula da uretra posterior 958
Dr. Silvio Tucci Jr., Dr. Carlos Augusto Fernandes Molina e Dr. Yuri Túlio Dantas Andrez Nobre

CAPÍTULO 109
Disfunções não neurogênicas da bexiga 966
Dr. Ubirajara Barroso Jr. e Dra. Patrícia Lordêlo

CAPÍTULO 110
Disfunção neuropática do trato urinário inferior 981
Dr. José Murillo Bastos Netto, Dr. Atila Rondon e Dr. Herick Bacelar

CAPÍTULO 111
Hipospádias 989
Dr. Antonio Macedo Junior e Dr. Herick Bacelar

CAPÍTULO 112
Distúrbios de diferenciação sexual 1000
Dr. Atila Victal Rondon e Dr. Eloísio Alexsandro da Silva

CAPÍTULO 113
Complexo extrofia-epispádia 1010
Dr. Amilcar Martins Giron

CAPÍTULO 114
Uro-oncologia pediátrica 1019
Dr. Francisco Tibor Dénes, Dra. Lílian Maria Cristofani, Dr. Ricardo Jordão Duarte e Dr. Roberto Iglesias Lopes

Urologia
Brasil

Seção XII

Técnicas cirúrgicas contemporâneas

CAPÍTULO 115
Princípios de cirurgia robótica e laparoscópica em urologia 1030
Dr. Hamilton de Campos Zampolli

CAPÍTULO 116
Adrenalectomia 1047
Dr. Eduardo Franco Carvalhal e Dr. Gustavo Franco Carvalhal

CAPÍTULO 117
Nefrectomia e nefroureterectomia aberta..... 1058
Dr. Henrique Sarmento Barata e Dra. Franscine Gerson Carvalho

CAPÍTULO 118
Nefrectomia e nefroureterectomia laparoscópica e robótica 1069
Dr. Romolo Guida Junior, Dr. Bruno Lopes Cançado e Dr. Ricardo Castellani de Mattos

CAPÍTULO 119
Cirurgia reconstrutiva do rim e ureter (pieloplastia, calicoplastia, substituição de ureter) 1084
Dr. Wladimir Alfer Jr. e Dr. José Roberto Colombo Jr.

CAPÍTULO 120
Uso de segmentos intestinais na reconstrução urinária em crianças 1092
Dr. Samuel Dekermacher e Dr. Lisieux Eyer de Jesus

CAPÍTULO 121
Uso de segmentos intestinais na reconstrução urinária em adulto..... 1106
Dr. Fernando G. Almeida e Dr. João Paulo Zambon

CAPÍTULO 122
Cistectomia radical 1115
Dr. Rodrigo Sousa Madeira Campos, Dr. Gustavo Cardoso Guimarães e Dr. Thiago Borges Marques Santana

CAPÍTULO 123
Prostatectomia radical retropúbica aberta..... 1123
Dr. Miguel Srougi e Dr. Alberto A. Antunes

CAPÍTULO 124
Prostatectomia radical perineal..... 1131
Dr. Renato Prado Costa e Dr. Guilherme de A. Prado Costa

CAPÍTULO 125
Prostatectomia radical laparoscópica e robótica 1139
Dr. Rafael Ferreira Coelho, Dr. Anuar Ibrahim Mitre e Dr. Fábio César Miranda Torricelli

CAPÍTULO 126
Cirurgia da hiperplasia da próstata: retropúbica e transvesical..... 1150
Dr. Aday Coutinho, Dr. Aday Silva Coutinho e Dr. Raphael Anis Feres

CAPÍTULO 127
Ressecção Transuretral (RTU): Técnica das calhas..... 1156
Dr. Geraldo de Campos Freire

CAPÍTULO 128
Ressecção transuretral de tumor de bexiga (RTUB) 1163
Dr. Paulo Rodrigues

CAPÍTULO 129
Cura cirúrgica da incontinência urinária feminina..... 1175
Dr. Pedro Vasconcellos Saraiva

CAPÍTULO 130
Cirurgia da incontinência urinária masculina 1183
Dr. Valter José Fernandes Müller e Dr. Heleno Augusto Moreira da Silva

CAPÍTULO 131
Colocação de esfíncter urinário 1191
Dr. Flavio Trigo Rocha

CAPÍTULO 132
Próteses penianas 1199
Dr. Carlos Teodósio Da Ros

CAPÍTULO 133
Reconstrução vaginal e abdominal para prolapso pélvico 1203
Dr. Cássio Luis Zanettini Riccetto, Dra. Elaine Bronzatto e Dra. Juliane de Fátima Agostini Tiecher

CAPÍTULO 134
Cirurgia das vesículas seminais 1217
Dr. Fernando Lorenzini, Dr. Eduardo F. Melchioretto e Dr. Eduardo Zanchet

CAPÍTULO 135
Correção da fístula uretro (FUV) e vesicovaginal (FVV) 1223
Dr. Samuel Dekermacher, Dr. Enrique Covarrubias Loyaza e Dra. Vivian Dekermacher

CAPÍTULO 136
Amputação de pênis 1229
Dr. José de Ribamar Rodrigues Calixto, Dra. Giovanna Valéria Bello Cordeiro e Dr. Giullianno Lopes de Moura

CAPÍTULO 137
Linfadenectomia inguinal e pélvica 1234
Dr. Antonio Augusto Ornellas

CAPÍTULO 138
Linfadenectomia retroperitoneal 1247
Dr. Franz Campos, Dr. Felipe Lott e Dr. Gustavo Ruschi

CAPÍTULO 139
Correção cirúrgica da curvatura peniana 1256
Dr. Paulo Henrique Egydio e Dr. Franklin Emmanuel Kuehhas

CAPÍTULO 140
Orquiectomia radical 1264
Dr. Marcelo Langer Wroclawski, Dr. Alexandre Den Julio e Dr. Ariê Carneiro

CAPÍTULO 141
Orquidopexia 1272
Dr. Fábio Martins e Dr. Marcelo Braz

CAPÍTULO 142
Uretroplastia no adulto 1282
Dr. Sérgio Ximenes e Dr. Julio Geminiani

CAPÍTULO 143
Hipospádia 1290
Dr. Marcelo Pereira Braz e Dr. Fábio Martins

CAPÍTULO 144
Microcirurgia dos dutos deferentes 1298
Dr. Jorge Hallak

CAPÍTULO 145
Estética genital e princípios da cirurgia de transgenitalização 1314
Dr. Eloísio Alexsandro da Silva e Dr. Luis Otávio Amaral Duarte Pinto

ÍNDICE REMISSIVO **1320**

Urologia
Brasil

Prefácio

Prezado(a) colega,

A Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), que representa os seus 4.500 associados, tem como principal missão a formação e o aperfeiçoamento da prática urológica.

Durante os seus 87 anos tem realizado esse trabalho de forma eficiente e neste momento sente-se honrada em apresentar mais esta conquista para a medicina brasileira: “UROLOGIA BRASIL”.

Esta obra é fruto do trabalho voluntário de um grande grupo de urologistas, que se dedicaram exaustivamente nestes dois últimos anos para concluir o mais abrangente e atual material didático que auxiliará todos nós, em especial, os médicos em formação. O livro será adotado como referência bibliográfica obrigatória nos serviços de residência médica credenciados pela SBU e também servirá como base para a prova do título de especialista.

Associada ao abnegado trabalho das comissões de ensino e treinamento (CET) e seleção do título de especialista (STE), esta obra dignifica o papel da SBU na formação do médico urologista.

A diretoria agradece a todos os colaboradores e em especial aos editores que coordenaram esta obra.

Aguinaldo Nardi
Presidente SBU – 2012-2013

Urologia Brasil

História da SBU e sua importância associativa

Aguinaldo César Nardi

A história da **Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)** pode ser dividida em duas "eras", demarcadas por um dos fatos mais importantes de nossa evolução: a eleição com voto direto.

Assim, neste capítulo relembraremos os primórdios da Sociedade, mas o enfoque principal será atribuído às transformações ocorridas especialmente a partir do fim da década de 90. Este percurso possibilitará identificarmos as vocações primordiais dessa entidade e sua importância associativa, que por vezes estiveram encobertas em nossa história.

Era pré-eleição direta

A Sociedade Brasileira de Urologia foi fundada em 1926 a partir dos esforços de Agenor Estellita Lins, que *a priori* reuniu cirurgiões gerais interessados em assuntos do aparelho urinário. Conforme as sessões da SBU decorreram em seu primeiro ano de existência, além de questões estatutárias, alguns temas da especialidade passaram a ser abordados e novos membros compareceram, reunindo os principais médicos do Rio de Janeiro da década de 20.

Em 1927, foram criadas comissões de Cirurgia do Homem, Cirurgia da Mulher, Medicina, Venereologia, Biochímica, Physiotherapia e Radiologia. No mesmo ano, o estatuto da entidade foi aprovado, no qual já constava a promoção do Congresso Brasileiro de Urologia bienalmente. O incentivo à pesquisa também compôs a finalidade da SBU, descrita em nosso estatuto, além de definições sobre sócios e diretoria. Em 1933, o documento foi reformado e, pela primeira vez, registrado em cartório.

Em 1935 foi realizado o primeiro Congresso, com a presença de pessoas importantes, como o então presidente Getulio Vargas e o prefeito do Rio de Janeiro (e médico), Pedro Ernesto. Em 1947, o evento foi realizado em Belo Horizonte, tendo como anfitrião o urologista e prefeito da cidade, Juscelino Kubitschek (posteriormente, consagrado como patrono da SBU).

Inúmeros avanços decorreram desde então, consolidando a Sociedade e seus congressos, expandindo e trazendo densidade às apresentações e cursos promovidos. Com isso, a partir de 1977, na gestão de **Sérgio d'Ávila Aguinaga**, a SBU passou a definir as normas para obtenção do título de especialista em urologia, por meio da Comissão de Seleção e Título de Especialista, e efetuou a compra de nova sede.

A evolução da Educação Continuada promovida pela SBU era explícita a cada novo congresso. Assim, na XXII do evento, ocorrido no Rio de Janeiro em 1989, houve a presença de inúmeros conferencistas estrangeiros, 666 temas livres e 77 vídeos e pôsteres.

Entretanto, apesar do evidente crescimento, a SBU permanecia, em geral, sendo comandada pelos Serviços Universitários, que acabavam restringindo as ações da Sociedade apenas à Educação Continuada. Desde sua instituição, as eleições eram realizadas por meio de delegados representantes de cada Estado, o que dificultava ares mais democráticos não apenas na escolha de seus dirigentes, mas principalmente nas ações propostas.

Inúmeros urologistas de todo o Brasil pas-

saram a movimentar a classe em busca do voto direto. A seccional de São Paulo realizou importantes ações nesse sentido, tendo como grande articulador o **Professor Eric Roger Wroclawski**. A cada eleição, um grupo de urologistas defensores da democratização (cada vez maior e mais forte) pressionava as diretorias. Impulsionados pelo cenário político nacional, vivíamos o momento Ulysses Guimarães dentro da própria SBU, culminando na transformação efetivada na gestão de **Ronaldo Damião**. Assim, na gestão de **1998 a 1999** – além da criação da ***Uro-rom*** e do projeto ***Mutirão da Próstata***, da compra da nova sede e da publicação do livro ***História da Sociedade Brasileira de Urologia***, de Sérgio d'Ávila Aguinaga – deu-se início ao processo de **descentralização da SBU** e de fortalecimento das secionais, adotando **medidas de democratização** com modificações estatutárias e instituição da eleição direta à Presidência da SBU. Estava inaugurada uma nova Era!

Novos climas...SBU expandindo-se para o mundo

Como nossa diretoria sempre é escolhida com dois anos de antecedência, após a mudança do estatuto ainda tivemos duas gestões eleitas por delegados. Mesmo assim, já havia um novo clima em nossa Sociedade.

Entre **2000 e 2001** a SBU esteve sob o comando de **Salvador Vilar Correia Lima**. Na área de Educação Continuada, destacou-se o projeto ***Mão na Massa*** e o ***Fim de Semana Urológico***, que levou informação até os pontos mais distantes do País, com importante participação de Eliseu Denadai (idealizador e coordenador do projeto). Outras produções dessa gestão foram: o ***Manual de Normatização*** (elaborado pelo vice-presidente, Miguel Srougi), os *Projetos* ***Imagens*** *e* ***Estágios***, a revista ***Urologia em Foco***,o CD ***DST***¸ o ***Boletim da Urologia*** e o ***Doctor's Guide em português***. A aproximação da SBU com o Ministério da Saúde e o da Educação foi buscada insistentemente por esta diretoria, conquistando e mantendo reuniões com membros do Governo. O XXVIII Congresso, realizado em Fortaleza, foi considerado o maior e o melhor realizado até então, reunindo mais de 3 mil inscritos. No evento, pela primeira vez na história da SBU, ocorreu a eleição por voto direto, elegendo a chapa encabeçada por **Walter Koff** para o biênio 2004-2005.

Em 2002, **Eric Roger Wroclawsk**i assume a SBU. As discussões em âmbito político foram ampliadas junto ao Governo Federal. Além disso, dois fatos marcantes foram registrados: a ampliação dos programas de residência e a indexação do ***International Braz J Urol (IBJU)***, por meio dos esforços de Francisco Sampaio (editor-chefe da revista). Nesta gestão, o IBJU passou a ser bilíngue, permitindo sua inserção no cenário internacional. No mesmo ano, a revista foi **indexada**, tornando-se disponível na página da SciELO e alcançando *qualis* A na CAPES! Neste período, a versão online já recebia mais de 11 mil acessos por mês, de 96 países diferentes, o que colocou o **IBJU entre as cinco revistas de urologia mais divulgadas do mundo**! A qualidade das publicações permaneceu na gestão seguinte, fazendo com que em 2004 entrasse também na indexação do PubMed. O IBJU (antigo Jornal Brasileiro de Urologia - JBU) foi fundado em 1975 como órgão oficial de divulgação científica da SBU, com periodicidade bimestral, porém no fim dos anos 90 ganhou mais força. Atualmente, os artigos publicados na revista também são indexados ou resumidos por vários institutos internacionais. A indexação reflete o peso de seu conteúdo e leva o nome da SBU para todo o mundo!

Um modelo inédito e marcante de Educação continuada que se iniciou nessa gestão (Eric Wroclawski) e se manteve por mais duas gestões seguintes (Walter Koff e Sidney Glina), foi o PTU-programa de Tele-Urologia, coordenados pelos Drs. Aguinaldo Nardi e Stênio de Cássio Zequi, o qual era composto de eventos trimestrais realizados numa capital e retransmitidos em tempo real, por TV a cabo para mais de 70 cidades brasileiras. Reunia centenas de associados de forma interativa. Essa fórmula de educação continuada foi apresentada na sessão de vídeos no 100º. Congresso da SIU (Societé Internationale *D'Urologie)*, em 2007 em Paris.

Ainda em 2003, a Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM) aprovou de forma unânime a ***ampliação dos programas de residência médica em urologia***, que, a partir de 2005, passaram obrigatoriamente a 3 anos de duração, atendendo às solicitações da Comissão de Ensino e Treinamento (CET). Outra inovação promovida pelo professor Eric e equipe foi a criação da sigla ***TiSBU*** (Titular da Sociedade Brasileira de Urologia) e, após intensa discussão junto à Associação Médica Brasileira (AMB), a determinação de que a urologia não apresentava área de atuação, o que ainda repercute positivamente em nosso dia a dia. Foi criada também a **Escola Superior de Urologia.**

Era pós-eleição direta

Educação continuada fortalece nosso caráter associativo

A primeira diretoria eleita democraticamente foi presidida por **Walter José Koff** (**2004-2005**). Nessa gestão, juntamente com a Associação Médica Brasileira (AMB) e o Conselho Federal de Medicina (CFM), a SBU participou do ***Projeto Diretrizes***, produzindo 9 diretrizes, posteriormente desmembradas em 40. Outras ações foram: o reforço de áreas relacionadas a outras especialidades (como incontinência urinária, DST - doenças sexualmente transmissíveis, reposição hormonal, etc), organizando cursos, tutoriais e palestras por meio do ***SBU Itinerante***; a criação do ***Dia Nacional de Combate ao Câncer de Próstata* (17/11)**; a publicação do livro *Juscelino Kubitschek de Oliveira – Patrono da SBU*. A força política da nossa entidade mais uma vez foi demonstrada nesta gestão, que sensibilizou o Governo Federal para que o Ministério da Saúde, em parceria com a SBU, lançasse o ***Projeto Saúde do Homem***. Em 2005, o ***Congresso Brasileiro*** registrou *3.915 inscrições*, cursos com salas lotadas e participantes de vários países.

O biênio seguinte foi presidido por **Sidney Glina** (**2006-2007**), que manteve os projetos direcionados aos associados e ao mesmo tempo fortaleceu a visão para a comunidade, realizando trabalhos sociais importantíssimos. Em 2006, a menina dos olhos da SBU foi o programa **TiSBU 100%**, um programa de atualização a distância, via internet, com objetivo de preparar os urologistas para a obtenção do Título de Especialista. Durante 2007, o projeto alcançou, em média, mais de 2 mil acessos por mês, evidenciando o sucesso de programa, que foi mantido na gestão seguinte. Outros projetos foram o ***PV - Professor Visitante*** e o ***UroNet*** (reuniões clínicas dos serviços credenciados, que também recebeu continuidade e a ***Rádio SBU***.

O ***II e o III Fóruns de Políticas Públicas em Saúde do Homem*** debateram junto a membros do governo as ações necessárias para melhoria do SUS no atendimento masculino, voltando os olhos da sociedade para a população em geral. Nesse sentido, a ***Campanha Nacional de Combate ao Câncer de Próstata*** foi feita em mais de 20 estádios de futebol durante o Campeonato Brasileiro (1ª e 2ª divisão). Em 2007, a I Corrida de Combate ao Câncer de Próstata foi realizada no Rio de Janeiro e arrecadou mais de uma tonelada de alimentos para doação. A ***Campanha Nacional de Esclarecimento sobre Incontinência Urinária*** promoveu ações em shoppings de todas as capitais levando informação à população. O ***I Estudo Epidemiológico sobre Câncer de Pênis no Brasil*** apontou dados alarmantes, resultando na campanha com o slogan Água e Sabão: esta é a estratégia vencedora no jogo contra o câncer de pênis. Em 2007, o Maranhão, estado com maior incidência da doença, recebeu 30 urologistas voluntários para o mutirão de postectomias, que atendeu mais de 200 pessoas. O ônibus/*motor home* (foto abaixo) caracterizado como bumba-meu-boi percorreu mais de 20 cidades no interior do Maranhão atendendo em média 800 pessoas por dia durante 20

Fonte: Acervo SBU

dias de jornada. Também houve divulgação por meio de rádio, folhetos, gibis e cartazes. Além do material informativo, os homens recebiam um sabonete para higiene. Os agentes de saúde tornaram-se multiplicadores do processo.

Sidney Glina iniciou a reforma da tabela do SUS, que infelizmente se estende aos dias atuais. Ainda nessa gestão, importantes livros foram publicados, como o Manual de Orientações Éticas para Urologistas, o Manual de Urodinâmica, o Atlas de Uro-oncologia (com a colaboração da Escola Superior de Urologia) e o Atlas de Anatomia Renal para Urologistas (editado por Francisco Sampaio).

A gestão de ***José Carlos de Almeida*** (**2008-2009**) foi baseada em seis frentes: educação continuada, defesa profissional, responsabilidade social, internacionalização da SBU, ações administrativas e articulação política. Entre as conquistas, marcou essa gestão a continuidade da reforma para reajuste da tabela do SUS, obtendo mudanças expressivas em alguns procedimentos, como cirurgia esterilizadora, orquiectomia e postectomia. Por meio dos *IV e V Fóruns de Políticas Públicas em Saúde do Homem*, a SBU conquistou o lançamento da **Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem,** do Ministério da Saúde.

Também nesta gestão, ocorreu a aproximação da SBU com a *American Urology Association* (AUA), com a parceria de *fellowship* e autorização para a prova especial de TiSBU para os formados há mais de 15 anos. Na área de educação continuada, as ações principais foram: ***Cursos Itinerantes***; Programas ***TiSBU 100%*** e ***TiSBU 100% Especial***; ***PTU Online*** (programa de teleurologia via internet); ***Uro-rom Online***; publicações enviadas aos associados (Guia de Orientações Gerais sobre Endourologia, Diretriz de DAEM e HPB, Atlas de Uropediatria, etc); Fórum dos residentes e ampliação do número de bolsas de aperfeiçoamento. Ainda fizeram parte desta gestão o estímulo aos polos associativos e a ampliação do número de bolsas de aperfeiçoamento. Promoveu ações junto à Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), ANS (Agência Nacional de Saúde) e CFM (Conselho Federal de Medicina). O 32º Congresso Brasileiro de Urologia, realizado em Goiânia, foi marcado por uma organização impecável e alto nível científico, reunindo mais de 4 mil participantes.

Na área de responsabilidade social, os anos de 2008 e 2009 foram marcados por campanhas sobre incontinência urinária, saúde do homem, disfunção erétil, câncer de próstata e câncer de pênis.

O ***Estudo Nacional de Câncer de Rim***, iniciado em 2007, foi finalizado e divulgado em 2009, ano em que também teve continuidade o projeto sobre Câncer de Pênis e a ***Pesquisa Datafolha*** sobre como o homem brasileiro encara o câncer de próstata e seus exames. Ainda nessa gestão, a SBU lançou o ***Cidadão Saudável***, uma série de 10 programas de entrevistas exibidos na TV Senado. Resultados epidemiológicos, tanto do Estudo Nacional sobre Câncer de Pênis, como do Estudo Nacional de Câncer Renal (Encare) do Perfil Epidemiológico sobre Câncer de Próstata (este, da seccional São Paulo), foram publicados na forma de artigos científicos no IBJU. Além de servirem de referências, permitiram a qualquer associado participar das pesquisas de modo voluntário.

A gestão seguinte (**2010**-**2011**) foi assumida por Modesto Jacobino.

Em **2012**, assumi a presidência da instituição em um momento inusitado: descobrimos que a SBU apresentava uma dívida equivalente ao total da anuidade paga pelos associados e medidas administrativas básicas, como fluxo de caixa, previsão orçamentária e fluxo de pagamentos não estavam presentes. Assim, adotamos algumas ações urgentes, como a contratação de auditoria da KPMG e de novos administradores. Paralelamente, buscamos apoio da indústria farmacêutica para efetivar nossos projetos, como a modernização do nosso portal na internet e o lançamento do ***Treinando em Casa*** e do ***PEC-EAD 2012***, um programa ambicioso de educação continuada via internet, que possui 11 cursos divididos por temas, cada um com 10 aulas (ou seja, 110 aulas), associadas a debate e avaliação. A pontuação dos médicos nas avaliações será creditada na Comissão Nacional de Acreditação (CNA). Colaborando com a formação do urologista, apoiamos efetivamente a Comissão de Ensino e Treinamento (CET) e a Comissão de Seleção de Título de Especialista (CSTE) em projetos modernos e de alta tecnologia, como o ***Procet***, um sistema online que transformará completamente a relação dos residentes com a SBU. E para melhorar e ampliar a publicação de artigos e trabalhos, estruturamos a ***Recet***, revista exclusiva dos residentes e Serviços, promovendo o aprimoramento da ciência do Brasil. Também trabalhamos com o objetivo de ampliar nossas relações internacionais com outros países e sociedades médicas, realizando, pela primeira vez, o Highligths AUA 2012, em cooperação com a AUA e estamos entregando a todos os urologistas brasileiros o Guidelines EAU) European Association of Urology) traduzido em português. As campanhas de esclarecimento sobre disfunção erétil e saúde do homem foram lançadas simultaneamente em todas as capitais em cooperação entre as seccionais, interagindo e mostrando união entre as seccionais. Em um grande esforço coordenado pela **Escola Superior de Urologia** realizamos Recomendações 2012 entre todos os departamentos, totalizando 11 Recomendações distribuídas para todos. Ainda na esfera da Educação continuada, teremos 48

aulas presenciais distribuídas pelo país.

Assim, compreendemos que, além de reerguer financeiramente a SBU, necessitamos ajustá-la às demandas atuais. Por isso, nesses nove meses de mandato, reformulamos todo o seu organograma e montamos a Comissão de Reforma do Estatuto e Regimento Interno, com o objetivo de alterar nosso Estatuto criando mecanismos que controlem as ações da diretoria de maneira mais transparente. Também priorizamos nesse início de gestão a reabertura do Escritório de Brasília, que foi tão importante nas negociações políticas junto ao Governo Federal, mas havia sido fechado no biênio anterior.

A **SBU hoje organiza um dos três maiores congressos do mundo** da especialidade. Temos representatividade na AMB, CFM e Ministério da Saúde, com ações efetivas.

A propagação do conhecimento urológico e o treinamento prático dos especialistas, bem como o apoio econômico, ético, jurídico ou político de nossos associados constituem nosso objetivo fundamental, mas a SBU vai muito além. Somos um grupo forte, capaz de construir uma entidade representativa, ativa e responsável, que defenda e honre os urologistas brasileiros. Consideramos nosso dever oferecer apoio ao associado e atualização do conhecimento (principalmente àqueles que estão mais distantes dos grandes centros), o que consequentemente influenciará no atendimento aos nossos pacientes. Parafraseando nosso patrono, JK, nosso material de trabalho é a própria existência humana e nossos inimigos a combater são o sofrimento e a morte. **A SBU somos todos nós: vamos trabalhar e voltar a contribuir para a construção de um país mais justo e feliz**.

Ex-presidentes da SBU

Agenor Estelista Lins
(1926 e 1939/1941)

Augusto Paulino
(1927/1928)

Crissiuma Filho
(1929)

Ugo Pinheiro Guimarães
(1930/1931)

Rolando Monteiro
(1932)

Álvaro C. de Sant'Anna
(1933/1935, 1942/1943 e 1946/1967)

Ângelo Pinheiro Macho Filho
(1936/1937)

A. Guerreiro de Faria
(1938)

Arandy Miranda
(1944/1945)

Roberto Rocha Brito
(1968)

Alberto Gentile
(1969/1973)

J.G. de Campos Freire
(1973/1975)

Thirso dos Santos Monteiro
(1975/1977)

Sérgio d'Ávila Aguinaga
(1977/1979)

João Átila Rocha
(1979/1981)

José Oswaldo Soares
(1981/1983)

Apparício Silva de Assis
(1983/1985)

José Ewerton de Souza Amaral
(1985/1987)

Aday Coutinho
(1987/1989)

Marcelo Costa Lima
(1989/1991)

Nelson Rodrigues Netto Jr.
(1991/1993)

Benedicto Barreto de Oliveira
(1993/1995)

Orlando Hugo Praun Jr.
(1995/1997)

Ronaldo Damião
(1997/1999)

Salvador Vilar Correia Lima
(1999/2001)

Eric Roger Wroclawski
(2001/2003)

Walter José Koff
(2003/2005)

Sidney Glina
(2005/2007)

José Carlos de Almeida
(2007/2009)

Modesto Jacobino
(2009/2011)

Urologia Brasil

Seção I

Fundamentos de urologia

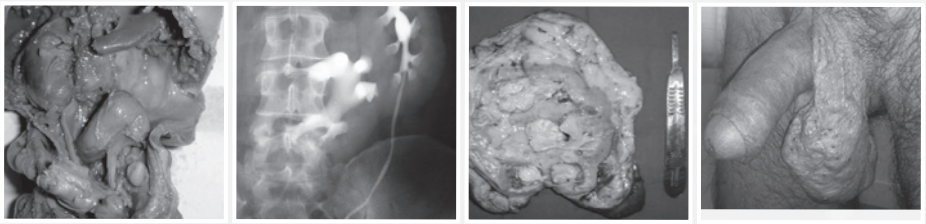
CAPÍTULO 1
Anatomia aplicada do trato urinário 34
Dr. Francisco José Barcellos Sampaio e Dr. Luciano Alves Favorito

CAPÍTULO 2
Embriologia do sistema geniturinário.....62
Dr. Luciano Alves Favorito

CAPÍTULO 3
Fisiologia do trato urinário superior.....71
Dr. Ricardo André Zordan e Dr. Marcelo Quintanilha Azevedo

CAPÍTULO 4
Fisiologia do trato urinário inferior 77
Dr. Alexandre de Freitas Miranda

CAPÍTULO 5
Fisiologia da reprodução masculina.....83
Dr. Matheus Roque e Dr. Daniel Suslik Zylbersztejn



CAPÍTULO 6
Fisiologia da ereção peniana 93
Dr. Luiz Otavio Torres, Dr. Arilson de Sousa Carvalho Júnior e Dr. Thiago Torres Silva

CAPÍTULO 7
Diagnóstico por imagem do sistema geniturinário 100
Dr. Ronaldo Hueb Baroni e Dra. Thais Caldara Mussi de Andrade

CAPÍTULO 8
Estudos urodinâmicos – Indicações e técnicas 114
Dr. Nelson Sivonei da Silva Batezini, Dr. Cláudio Luis Martins Lima e Dr. Lucas Medeiros Burttet

CAPÍTULO 9
Uropatologia 124
Dra. Kátia Ramos Moreira Leite

Capítulo 1

Dr. Francisco José Barcellos Sampaio
Dr. Luciano Alves Favorito

Anatomia aplicada do trato urinário

Palavras-chave: rim, ureter, bexiga, próstata, uretra, testículo

Anatomia do rim

Os rins são órgãos pares, situados no retroperitônio e que repousam na parede posterior do abdômen. Possuem formato característico, apresentando um polo ou extremidade superior e um polo 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 ou bacinete.

Posição dos rins

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 psoas (Figura 1). Como o psoas maior tem forma de cone, os rins também são inclinados posteriormente sobre o eixo longitudinal; assim, os polos superiores são mais mediais e mais posteriores que os polos inferiores (Figura 1). Também porque o hilo renal está rodado anteriormente sobre o psoas, as bordas laterais dos rins estão posicionadas dorsalmente. Isso significa que os rins estão angulados entre 30 e 50 graus posteriormente ao plano frontal (Figura 2).

Figura 1. *Vista anterior dos rins em relação ao esqueleto. Os eixos longitudinais dos rins são oblíquos (setas), com os polos superiores mais mediais que os polos inferiores. A linha pontilhada marca o eixo longitudinal do corpo. Notar também que a superfície posterior do rim direito usualmente é cruzada pela 12A costela e a superfície posterior do rim esquerdo é cruzada pela 11A e pela 12A costelas.*

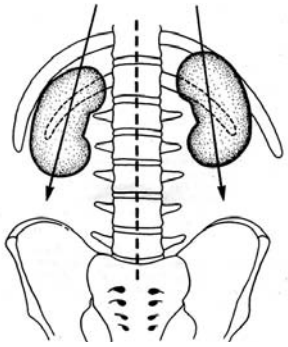
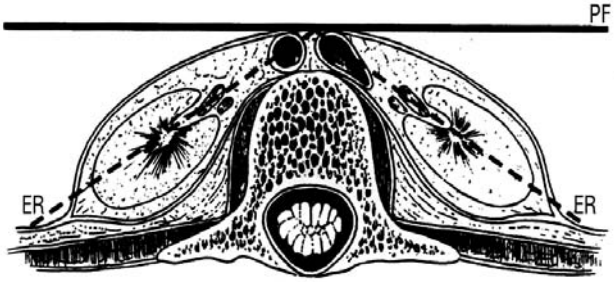


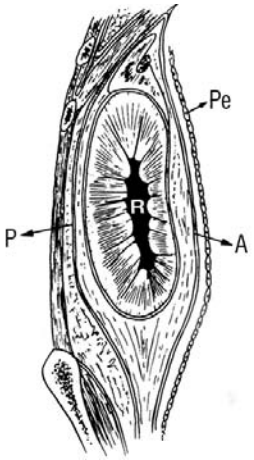
Figura 2. *Vista superior de uma seção transversa dos rins no nível da 2ª vértebra lombar. Os rins são angulados entre 30 e 50º posteriormente ao plano frontal (coronal). PF = plano frontal do corpo; ER = eixo frontal (coronal) do rim.*



Envoltórios renais

A superfície do rim é coberta por um lâmina de tecido fibroso, a cápsula renal (cápsula renal verdadeira). Cada rim é envolvido por uma massa de tecido adiposo (gordura perirrenal), localizada entre o peritônio e a parede abdominal posterior (Figuras 2 e 3). A gordura perirrenal é envelopada pela fáscia renal (fáscia renal de Gerota).

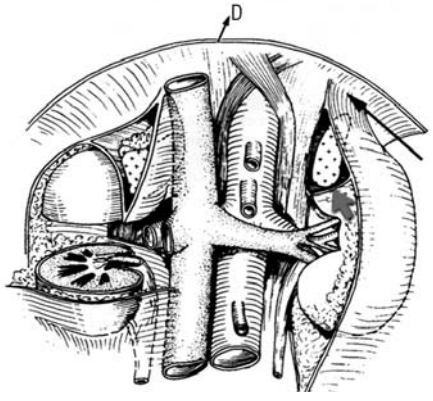
Figura 3. *Vista lateral de uma seção longitudinal por meio do retroperitônio. As camadas anterior (A) e posterior (P) da fáscia renal estão indicadas. Pe = peritônio; R = rim.*



A fáscia renal é circundada anterior e posteriormente por outra camada de tecido adiposo, muito variável em espessura, chamada gordura pararrenal (Figura 4). A camada anterior e posterior da fáscia renal (fáscia de Gerota) subdividem o espaço retroperitoneal em três compartimentos potenciais:

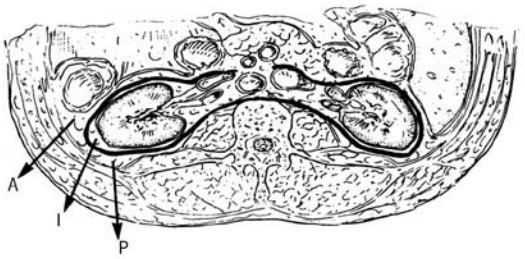
a. o espaço pararrenal posterior, que contém apenas gordura;
b. o espaço perirrenal, que contém as glândulas suprarrenais, os rins e os ureteres proximais, junto com a gordura perirrenal;
c. o espaço pararrenal anterior, que em contraste com os espaços intermediário e posterior, estende-se por meio da linha média de um lado a outro do abdômen e contém os cólons ascendente e descendente, a 2ª porção do duodeno e o pâncreas (Figura 4).[1]

Figura 4. *Vista anterior dos rins e da fáscia renal (fáscia de Gerota). As duas camadas da fáscia renal fundem-se acima da glândula suprarrenal e terminam misturando-se com a fáscia infradiafragmática (seta longa). Notar um septo da fáscia separando a glândula suprarrenal do rim (seta curta). D = músculo diafragma.*



Inferiormente, as camadas da fáscia renal terminam fusionando-se fracamente ao redor do ureter (Figura 3 e Figura 4). Superiormente, as duas camadas da fáscia renal fusionam-se acima da glândula suprarrenal e terminam unidas à fáscia infradiafragmática. Uma camada adicional de fáscia separa a glândula suprarrenal do rim (Figura 4).[1]

Figura 5. *Vista superior de uma seção transversa dos rins no nível da 2ª vértebra lombar. Os três compartimentos do espaço retroperitoneal são mostrados. P = espaço pararrenal; I = espaço perirrenal intermediário;*



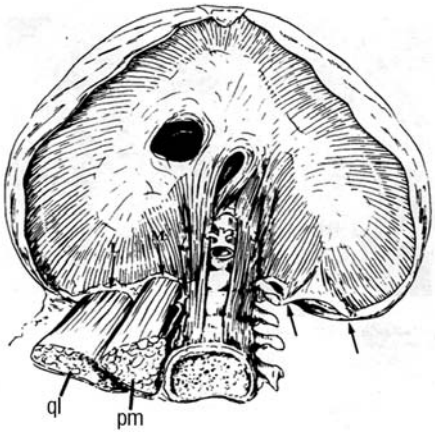
A = espaço pararrenal anterior.

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) (Figuras 2 e 5).

Relações parietais dos rins

Os rins repousam sobre o psoas maior e o músculo quadrado lombar. Geralmente o rim esquerdo é mais alto que o direito, sendo a superfície posterior do rim direito cruzada pela 12ª costela e a do rim esquerdo cruzada pela 11ª e 12ª costelas (Figura 1). A superfície posterior do diafragma está unida à extremidade da 11ª e da 12ª costelas (Figura 6). Próximo à coluna vertebral, o diafragma está conectado aos músculos da parede posterior do abdômen e forma os ligamentos arqueados medial e lateral (Figura 6). Desse modo, a superfície posterior do diafragma arqueia-se como uma cúpula sobre o polo superior de ambos os rins.[2]

Figura 6. *Vista inferior da cúpula diafragmática. As setas indicam as fixações do diafragma às extremidades da 11ª e da 12ª costelas. M = ligamento arqueado medial; L = ligamento arqueado lateral; ql = músculo quadrado lombar; pm = psoas maior.*



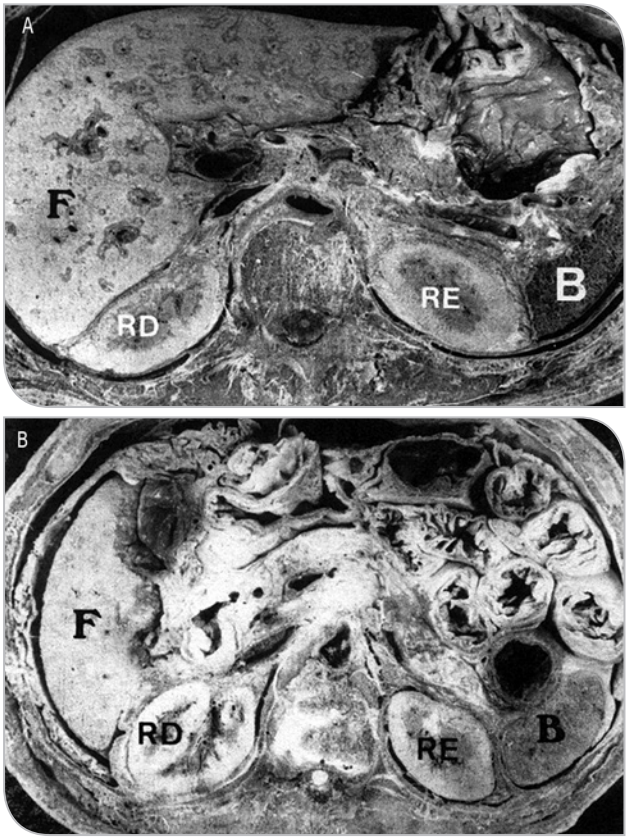
Relações viscerais dos rins

Por suas dimensões, o fígado e o baço podem estar posicionados posterolateralmente no nível da região su-

pra-hilar do rim (Figura 7). Assim, deve-se dar importância ao fato de que em endourologia, o espaço para acesso em uma punção renal alta é muito restrito. Se a punção intrarrenal é feita quando o paciente está em inspiração média ou intensa, o risco de lesão do fígado ou do baço é elevado.

Esse conhecimento é particularmente importante em pacientes com hepatomegalia ou esplenomegalia.[1,2] Nesses casos deve ser feita uma tomografia computadorizada antes de realizarmos uma punção renal.

***Figura 7A**. Vista inferior de uma seção transversal no nível da região supra-hilar do rim (cadáver congelado). O fígado (F) e o baço (B) são posicionados posterolateralmente em relação aos rins direito (RD) e esquerdo (RE).*
***Figura 7B**. Seção similar à mostrada em A, realizada no nível da região infra-hilar. Inferiormente o fígado (F) e o baço (B) são posicionados mais lateralmente em relação ao rim direito (RD) e ao esquerdo (RE).*



O cólon ascendente estende-se da valva ileocólica até a flexura cólica direita (flexura hepática), onde se torna cólon transverso. A flexura hepática do cólon (ângulo hepático) repousa anteriormente à porção inferior do rim direito. O cólon descendente estende-se inferiormente à flexura cólica esquerda (flexura esplênica) no nível da crista ilíaca. A flexura cólica esquerda repousa anterolateralmente ao rim esquerdo.

É importante considerar a posição retroperitoneal dos cólons ascendente e descendente. Em exames rotineiros de tomografia computadorizada (TC), foi observado o cólon retroperitoneal repousando em uma posição posterolateral ou retrorrenal. Nesses casos, existe um risco aumentado de lesão durante um acesso intrarrenal percutâneo. O cólon retrorrenal está relacionado mais frequentemente aos polos inferiores dos rins.[2] Em estudo controlado por TC, o cólon retrorrenal foi observado em 1,9% dos casos quando o paciente está em posição supina. Entretanto, quando assumia o decúbito ventral (posição mais frequentemente usada para o acesso renal percutâneo), o cólon retrorrenal foi observado em 10% dos casos.[3]

Assim, em todo o processo de punção renal, deve-se dar atenção especial ao exame sob fluoroscopia, com o paciente em decúbito ventral, para detectar a presença do colón retrorrenal. O exame fluoroscópico é especialmente importante na região dos polos inferiores dos rins.

Anatomia vascular

A artéria renal principal divide-se em um ramo anterior e um ramo posterior, após dar origem à artéria suprarrenal inferior. Enquanto o ramo posterior (artéria retropiélica) prossegue como artéria segmentar posterior para suprir o segmento homônimo, sem ramificações significativas, o ramo anterior da artéria renal fornece três ou quatro artérias segmentares. Antes de entrar no parênquima renal, as artérias segmentares dividem-se em artérias interlobares (artérias infundibulares), que cursam adjacentes aos infundíbulos caliceanos e aos cálices menores, penetrando nas colunas renais entre as pirâmides renais (Figuras 8 e 9).[1,2]

***Figura 8.** Vista anterior de um desenho esquemático de um rim direito mostrando os ramos da artéria renal e sua nomenclatura oficial de acordo com as regiões do rim. AR = artéria renal; as = artéria segmentar; ai = artéria interlobar (infundibular); aa = artéria arqueada.*

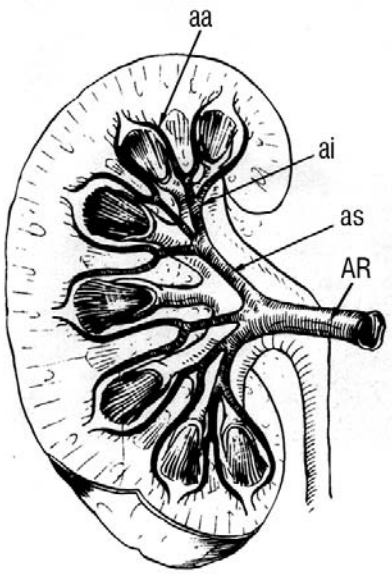
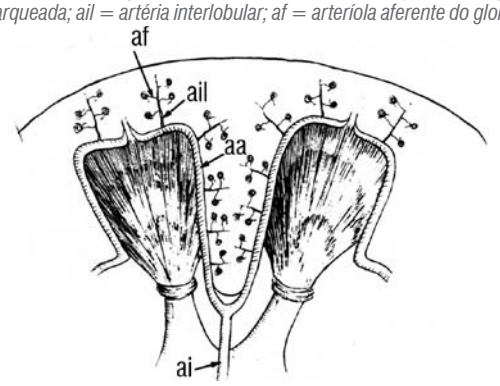


Figura 9. *Desenho esquemático de duas pirâmides adjacentes e cálices menores, mostrando a vascularização renal desde o nível das artérias interlobares até o nível glomerular. ai = artéria interlobar (infundibular); aa = artéria arqueada; ail = artéria interlobular; af = arteríola aferente do glomérulo.*



À medida que as artérias interlobares progridem, proximamente à base das pirâmides elas dão origem (geralmente por dicotomia) às artérias arqueadas. As artérias arqueadas dão origem às artérias interlobulares, que cursam para a periferia fornecendo as arteríolas aferentes dos glomérulos (Figura 9).[3,4]

As variações da artéria renal principal são muito frequentes. A multiplicidade das artérias renais é mais comum que a multiplicidade das veias. A artéria renal principal também é mais prevalente que quaisquer outras artérias do mesmo calibre. Em uma grande série de pedículos renais analisados, foram encontradas variações da artéria renal em 30% dos casos.[4,5]

Diferentemente das artérias as veias intrarrenais não apresentam um padrão segmentar. Além disso, em contraste com o padrão arterial, existe comunicação livre através do sistema venoso, ocorrendo amplas anastomoses entre as veias. Essas anastomoses, portanto, previnem o parênquima renal de congestão e isquemia em caso de lesão venosa. A veia renal direita é curta e geralmente desprovida de tributárias, enquanto a veia renal esquerda apresenta um trajeto mais longo, transitando posteriormente à artéria aorta, geralmente recebe três tributárias: as veias gonadal, suprarrenal e lombar.[2]

Drenagem linfática

Os linfáticos intrarrenais são divididos em plexo superficial e plexo profundo. O plexo superficial está localizado imediatamente abaixo da cápsula renal e é ligado aos linfáticos corticais. Em condições patológicas (pielonefrite, por exemplo), este plexo pode se comunicar com um plexo extrarrenal, localizado na gordura perirrenal, plexo este que drena, por sua vez, para linfonodos da aorta na região lombar.[6]

O plexo profundo é subcortical e também piramidal (localizado mais profundamente). Esses plexos profundos são perivasculares e drenam juntos, ao longo dos vasos arqueados e interlobares, convergindo para o hilo renal. Os canais coletores emergem do hilo renal e, se a artéria renal está presente, geralmente o canal linfático seguirá esse vaso. Existem de um a quatro canais linfáticos que emergem do hilo renal, anterior ou posteriormente à veia renal. Tais canais linfáticos podem se anastomosar, apresentando um aspecto plexiforme. Geralmente são periarteriais, formando um plexo anterior, quando proveniente da superfície ventral do rim, ou um plexo posterior, quando da superfície dorsal do rim. Em alguns casos, os canais linfáticos podem se conectar diretamente a seus linfonodos, sem seguir os ramos arteriais.[6]

Os canais linfáticos do rim direito podem ser divididos em posteriores, médios e anteriores. Os vasos linfáticos posteriores seguem a artéria renal, posteriormente à veia cava. Tais vasos linfáticos alcançam os linfonodos aórtico-lombares, que estão localizados imediatamente abaixo da origem da artéria renal. Após, seguem e terminam nos linfonodos cava-laterais e seguem o pilar direito do músculo diafragma para alcançar o canal linfático abdominal direito.

Os canais linfáticos anteriores, cursando acima dos vasos, drenam nos linfáticos dorsais ou, quando cursam medialmente, terminam nos linfonodos pré-cava. Algumas vezes, podem cruzar a veia cava para alcançar os linfonodos interaortocava superiores. Os linfáticos médios cursam entre a veia e a artéria renal, para alcançar os grupamentos linfáticos anterior e posterior (Figuras 10 e 11).[6]

Figura 10. *Vista inferior de um desenho esquemático de uma seção transversa da região retroperitoneal. Os vasos linfáticos são demonstrados com linhas pontilhadas. Os vasos cursam para os linfonodos aórticos laterais, na região de origem da artéria renal. Notar os linfáticos da região posterior cursando para os pilares do diafragma, de onde podem alcançar os linfáticos do mediastino. VC = veia cava inferior; A = região renal anterior; P = região renal posterior; L2 = 2ª vértebra lombar.*

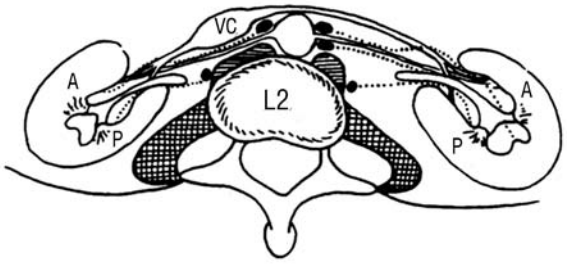
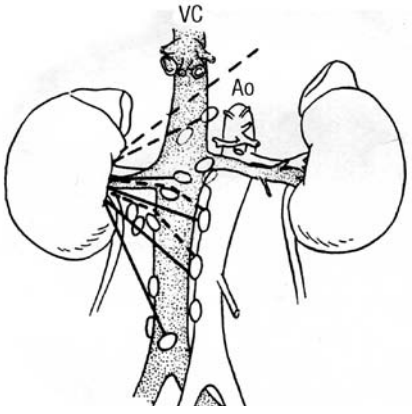


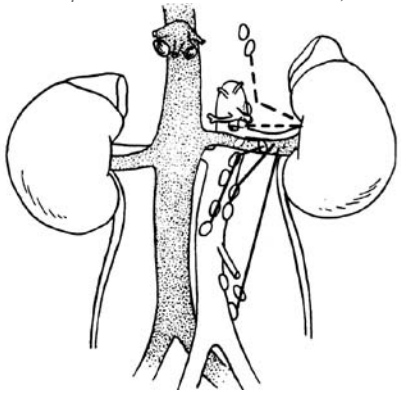
Figura 11. *Drenagem linfática do rim direito. Os vasos linfáticos anteriores são demonstrados com linhas contínuas; os vasos linfáticos posteriores são demonstrados com linhas pontilhadas. VC = veia cava inferior; Ao = artéria aorta.*



Os vasos linfáticos do rim esquerdo podem ser divididos em posteriores e anteriores. Os canais posteriores deixam o hilo renal e cursam dorsalmente aos vasos renais para alcançar os linfáticos do pilar do músculo diafragma. Os canais anteriores, cursando ventralmente à veia renal, alcançam os linfonodos localizados acima ou abaixo da origem da artéria renal, quando drenam o polo superior ou o polo inferior do rim, respectivamente.

Existem também linfonodos que se originam no polo inferior do rim para alcançar os linfonodos localizados na origem da artéria espermática, na superfície lateral da aorta (Figuras 10 e 12).[6]

Figura 12. *Drenagem linfática do rim esquerdo. Os vasos linfáticos anteriores são demonstrados com linhas contínuas; os vasos linfáticos posteriores são demonstrados com linhas pontilhadas. VC = veia cava inferior; Ao = artéria aorta.*



É importante salientar que em ambos os lados, a drenagem linfática da região posterior do rim (superfície dorsal) alcança diretamente os linfonodos dos pilares diafragmáticos, em contato com o hiato do nervo esplâncnico. A partir desse ponto, através do diafragma, esses linfáticos drenam nos linfonodos retroaórticos de T11 a L1 (linfáticos do mediastino) (Figura 10). Esse detalhe é fundamental na análise da disseminação das metástases do carcinoma de células renais.

Anatomia aplicada da junção ureteropiélica

Desde a sua introdução clínica, o tratamento endoscópico da estenose da junção ureteropiélica (JUP) – endopielotomia – é uma opção terapêutica para o tratamento das estenoses de JUP.[7] A endopielotomia apresenta índices de sucesso comparáveis com a cirurgia aberta e pode ser aplicada tanto em patologias congênitas como adquiridas.[8] A incisão da JUP até o espaço perirrenal obviamente apresenta o risco de lesão a vasos retroperitoneais.[9] O risco de lesão a vasos de grande calibre durante a endopielotomia pode ser reduzido significativamente ou mesmo eliminado se o endourologista conhecer a anatomia vascular tridimensional da JUP.[10,11]

Relações vasculares anteriores da JUP

Em 65% dos casos observamos uma artéria e/ou veia de grande calibre em íntima relação anatômica com a face ventral da JUP (Figuras 13 e 14). Entre esses casos, em 45% das vezes, a relação anatômica era com a artéria segmentar inferior (Figura 15).

Figura 13A. *Vista anterior de um molde de rim direito (sistema pielocalicinal e artérias intrarrenais) mostra uma íntima relação anatômica entre a artéria segmentar inferior e a face anterior da junção ureteropiélica (JUP), seta. u = ureter.*

Figura 13B. *Vista anterior de um molde de rim direito (sistema pielocalicinal e veias intrarrenais) mostra uma íntima relação anatômica entre a veia que drena o polo inferior e a JUP (seta). VR = veia renal.*

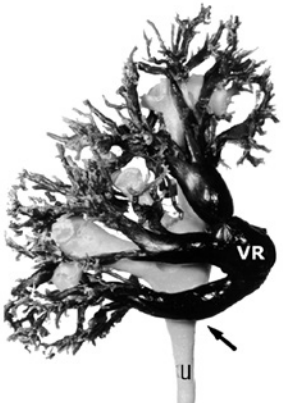
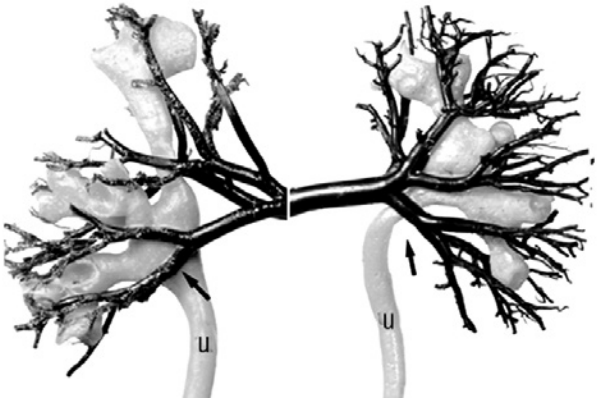


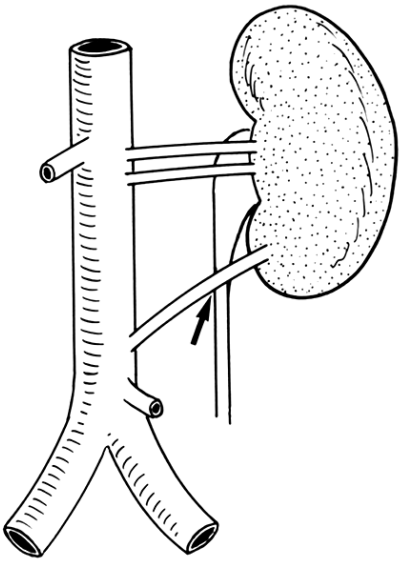
Figura 14. *Vista anterior de um molde de rim direito (sistema pielocalicinal com as artérias e veias intrarrenais) mostrando a face anterior da junção ureteropiélica em íntima relação com a artéria segmentar inferior (cabeça de seta) e com uma tributária da veia renal (seta). A = artéria renal, V = veia renal, u = ureter.*

Figura 15. *Vista anterior de moldes de rim direito (A) e de um rim esquerdo (B) (sistema pielocalicinal junto com as artérias intrarrenais) revela uma íntima relação anatômica entre a artéria segmentar inferior e a face anterior da junção ureteropiélica (setas). u = ureter.*



Em relação à presença de artérias renais múltiplas, em 266 pedículos renais analisados, observamos uma artéria polar inferior cruzando a JUP anteriormente em apenas 6,8% dos casos (Figura 16).[12] Além disso, em poucos casos essa artéria polar inferior passava junto da JUP. Portanto, a presença de vasos anômalos cruzando a JUP e causando a obstrução é pouco comum.

Figura 16. *Desenho esquemático da vista anterior de um rim esquerdo mostra a artéria polar inferior (seta) cruzando a junção ureteropiélica anteriormente (incidência de 6,8%).*



Relações vasculares posteriores da JUP

Em 6,2% dos casos, encontramos uma relação anatômica direta entre um vaso calibroso (artéria e/ou veia) e a região dorsal da JUP (Figura 17). Em todos os casos nos quais uma artéria cruzava a face dorsal da JUP (3,5%), o vaso era a artéria segmentar posterior, também conhecida como artéria retropiélica (Figuras 17 e 18).

Figura 17. *Vista posterior de um molde de rim esquerdo (sistema pielocalicinal junto com artérias e veias intrarrenais). Uma tributária dorsal da veia renal (cabeça de seta) e a artéria segmentar posterior (artéria retropiélica – seta) estão em íntima relação com a face posterior da junção ureteropiélica. A = artéria renal, V = veia renal, u = ureter.*

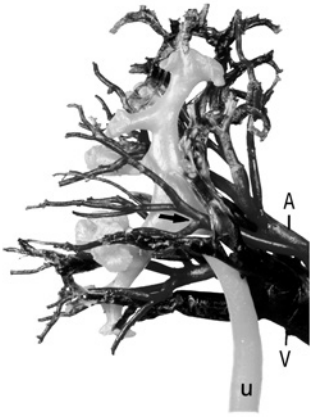
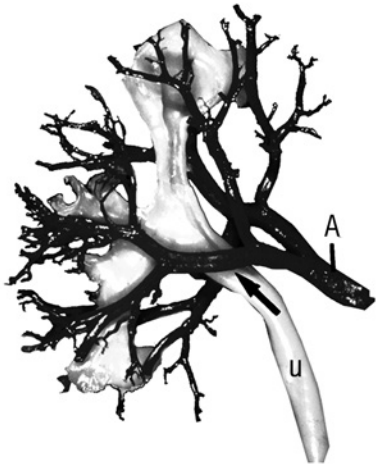
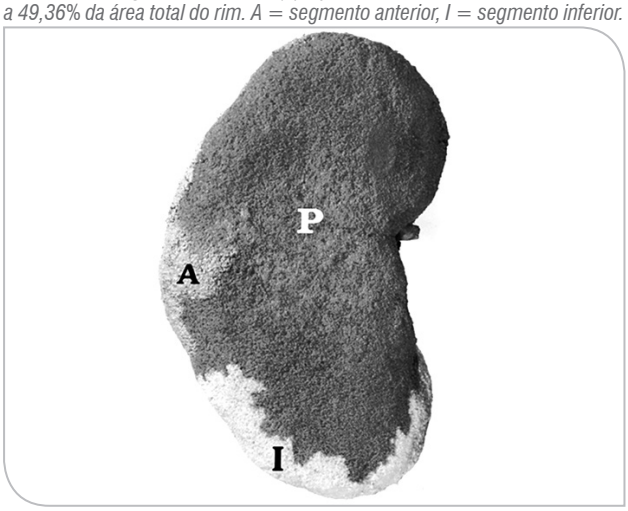


Figura 18. *Vista posterior de um molde de rim esquerdo (sistema pielocalicinal e artérias intrarrenais) evidencia a artéria segmentar posterior (artéria retropiélica) em íntima relação com a face posterior da junção ureteropiélica (seta). A = artéria renal, u = ureter.*



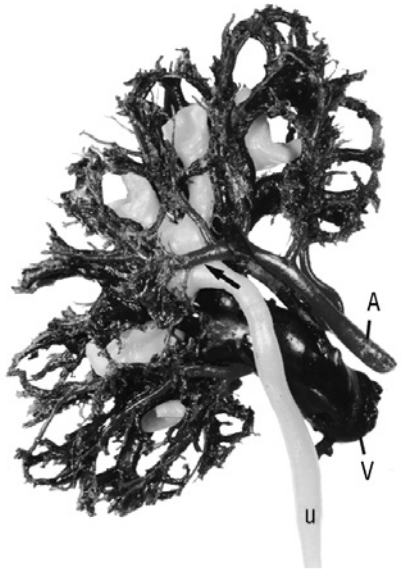
Muitos autores recomendam que a JUP seja incisada ao longo da sua face posterolateral, mas os achados evidenciam que essa incisão apresenta um grande risco de lesar os vasos retropiélicos. De fato, mesmo quando o procedimento é feito por endourologistas experientes, a incidência de hemorragia severa quando a JUP é incisada na região posterolateral é de 12%.[13] Uma incisão posterior ou posterolateral na estenose de JUP também apresenta a possibilidade de lesão da artéria segmentar posterior (artéria retropiélica), que além de causar hemorragia significativa, pode levar a perda de grande porção do parênquima renal funcionante em função de infarto renal. É importante notar que em alguns indivíduos a artéria segmentar posterior pode ser responsável por até 50% da irrigação do parênquima renal, irrigando em média 33% do parênquima renal funcionante (Figura 19).[14]

Figura 19. *Vista posterior de um molde de corrosão de rim esquerdo que teve os segmentos arteriais injetados com resina de diferentes cores. O molde demonstra o segmento posterior (P) injetado em vermelho correspondendo a 49,36% da área total do rim. A = segmento anterior, I = segmento inferior.*



Além dos 6,2% dos vasos que estão em contato direto com a JUP, cruzando sua face posterior, outros 20,5% dos casos são caracterizados por vasos cruzando acima da face dorsal da JUP a uma distância menor do que 1,5 cm (Figura 20). Esse fato é de grande importância para os cirurgiões que vão realizar uma endopielotomia, pois para se obter uma junção desobstruída, geralmente é necessário estender a incisão endoscópica até o tecido saudável por até 1 a 2 cm de cada lado (acima e abaixo) da área estenosada da JUP. Esses achados anatômicos confirmam que o risco de lesão de um vaso dorsal é especialmente grande em incisões posteriores e posterolaterais.

Figura 20. *Vista posterior de um molde de rim esquerdo (sistema pielocalicinal com artérias e veias intrarrenais) evidencia a artéria segmentar posterior (artéria retropiélica) cruzando a menos de 1,5 cm (0,5 cm) acima da face posterior da junção ureteropiélica (seta). A = artéria renal, V = veia renal, u = ureter.*

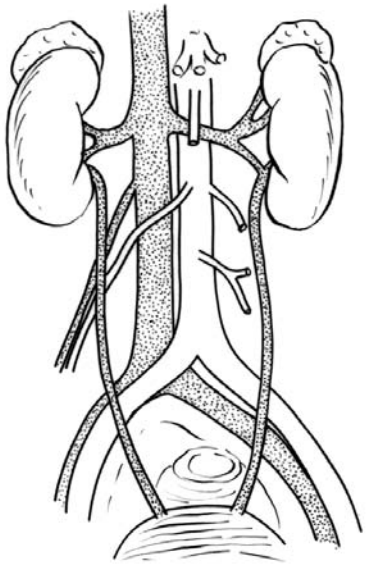


O risco de lesão dos vasos que cruzam acima da JUP a uma distância menor do que 1,5 cm é particularmente grande em casos de fibrose extensa da JUP, pois nesses casos é necessário fazer uma incisão longa, algumas vezes se estendendo até o parênquima renal.[15,16] Portanto, as incisões posteriores e posterolaterais devem ser evitadas.

Anatomia do ureter

O ureter é um conduto tubular, formado por musculatura lisa e com peristalse, que conecta a pelve renal com a bexiga, apresentando cerca de 22 a 30 cm de extensão (Figura 21). O ureter apresenta internamente uma camada mucosa constituída por epitélio pseudoestratificado, o mesmo da mucosa da bexiga.[17,18] A túnica muscular está disposta em 3 camadas: fibras circulares (mais internamente), fibras longitudinais internas e longitudinais externas. Externamente é recoberto por uma túnica adventícia, em continuidade com a cápsula renal.

Figura 21. *Trajeto do ureter desde sua origem na pelve renal até sua junção com a bexiga.*



Relações do ureter

O ureter é inteiramente retroperitoneal e pode ser dividido em duas porções: abdominal e pélvica. Sua porção abdominal mantém uma relação importante com o músculo psoas maior e a bainha que o recobre, passando anterior e medialmente a este músculo e ao nervo genitofemoral, tendo o peritônio à sua frente. A hipertrofia do músculo psoas maior pode levar a alterações no trajeto uretral, ocorrendo nesses casos, um desvio lateral do ureter abaixo da pelve renal e um desvio medial na região abaixo da quinta vértebra lombar.[19]

À direita o ureter está próximo da veia cava inferior e se relaciona com os vasos cólicos direitos e ileocólicos, passando distalmente a porção caudal do mesenté-

rio e do íleo terminal, antes de entrar na pelve. O ureter esquerdo no início do seu trajeto é coberto pela porção inicial do jejuno, relacionando-se com a aorta e com os vasos cólicos esquerdos; ao se aproximar da pelve cruza o cólon sigmoide e seu mesocólon. As relações ureterais com os vasos colônicos e, especialmente o cólon sigmoide tem grande importância nas cirurgias de ressecção intestinal. Ao longo do seu trajeto abdominal, em ambos os lados, o ureter tem um trajeto lateral aos vasos gonadais.[20,21]

O ureter antes de penetrar na pelve, passa anteriormente aos vasos ilíacos. Assim, a manipulação endourológica de cálculos nessa região por ureterorrenoscopia deve ser feita com bastante cautela, já que perfurações do ureter nessa região podem acarretar lesões vasculares graves.

O ureter pélvico

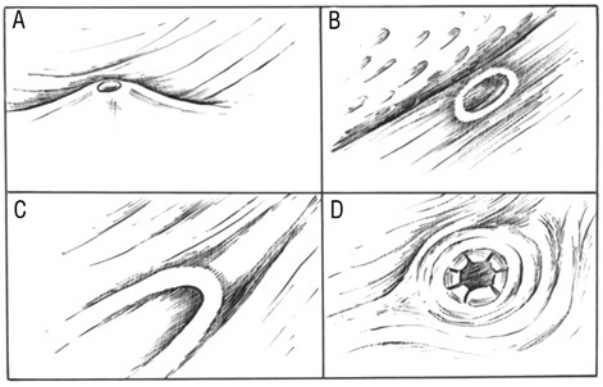
A porção pélvica do ureter é acompanhada pela artéria ilíaca interna (hipogástrica) durante seu trajeto inicial. Ao penetrar na pelve menor dirige-se ao espaço retrovesical e, no homem, é atravessado pelo duto deferente anterossuperiormente antes de alcançar a bexiga, lateralmente às vesículas seminais.

Na mulher, a porção pélvica do ureter penetra no paramétrio e situa-se numa pinça vascular constituída acima pela artéria uterina e por baixo pela artéria vaginal (Figura 22). Nesse ponto, tumores de útero ou ovário, além do próprio útero gravídico, podem comprometer o ureter levando a obstrução urinária do lado acometido. Além disso, pode ocorrer lesão iatrogênica do ureter durante a realização de cirurgias pélvicas, principalmente histerectomias. Antes de penetrar na bexiga, o ureter passa anteriormente à vagina e sua lesão nesta porção durante cirurgias ginecológicas pode ocasionar a formação de fístulas ureterovaginais.

Figura 22. *Cruzamento do ureter pélvico com a artéria uterina.*

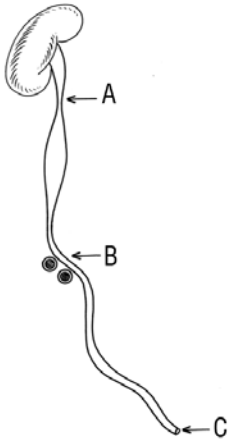
A porção do ureter que atravessa a musculatura vesical é chamada de porção intramural; esta parte do ureter se dirige para o trígono da bexiga. A musculatura vesical que envolve a porção intramural do ureter e a bainha de Waldeyer, uma bainha fibrosa que envolve a porção final do ureter, fazem parte do mecanismo que impede o refluxo vesicoureteral.[22] Várias condições podem levar ao refluxo vesicoureteral, uma das causas mais comuns é a implantação anômala da porção intramural do ureter na bexiga. Nos casos de refluxo a morfologia do óstio uretral no trígono vesical apresenta-se alterada (Figura 23).[22]

Figura 23. *Variações na morfologia do óstio uretral no trígono vesical. A) Aspecto normal ou em cratera de vulcão; B) Orifício em estádio, geralmente situado mais lateralmente que o normal e relacionado ao refluxo; C) Orifício em ferradura, também relacionado com o refluxo; D) Orifício em buraco de golfe, situado mais lateralmente que o normal e também associado com o refluxo.*



O ureter não tem um calibre uniforme durante o seu trajeto, apresentando uma espessura que varia de 2 a 10 mm. Durante seu trajeto existem três regiões onde o ureter apresenta um calibre reduzido: a junção pieloureteral, o cruzamento do ureter com os vasos ilíacos e a porção intramural do ureter (Figura 24). Esses pontos de estreitamento ou constrições do ureter são os locais onde ocorre comumente a impactação de cálculos e coágulos e as regiões onde a introdução da aparelhagem de ureteroscopia deve ser realizada com maior cuidado, para evitar perfurações.[19]

Figura 24. *Constrições do ureter: (A) Junção pieloureteral, (B) cruzamento com os vasos ilíacos e (C) porção intramural do ureter.*



Vascularização, drenagem linfática e inervação

O ureter é irrigado por várias artérias ao longo do seu trajeto. As principais artérias responsáveis pela irrigação da porção abdominal do ureter são: renal, gonadal, aorta e ilíaca comum.[23] Os ramos da artéria renal que irrigam o ureter emergem proximamente ao seio renal. Por esse motivo, nas nefrectomias realizadas para transplante renal, a dissecção dos vasos proximamente ao seio renal e a retirada da gordura periureteral podem comprometer a irrigação uretral.

As artérias responsáveis pela irrigação da porção pélvica do ureter são a ilíaca interna e alguns de seus ramos como a vesical inferior, a uterina, a retal média e a vaginal.[2,23,24] Vasos anômalos podem causar obstrução do ureter pélvico. Variações no curso normal de alguns ramos da artéria ilíaca interna (artérias vesical inferior e umbilical, principalmente) podem causar obstrução na junção ureterovesical com hidronefrose.

É de grande interesse cirúrgico o fato de que as artérias que irrigam o ureter abdominal chegam ao ureter por sua parede medial, enquanto as artérias que irrigam o ureter pélvico chegam por sua parede lateral (Figura 25).

Figura 25. *Origem das artérias que irrigam o ureter. As artérias responsáveis pela irrigação do ureter abdominal chegam ao ureter por sua parede medial. As artérias que irrigam o ureter pélvico alcançam o órgão por sua parede lateral.*

Após chegarem ao ureter todos os ramos arteriais apresentam um curso longitudinal no interior da adventícia do ureter, formando um grande plexo anastomótico. Assim, a dissecção cirúrgica do ureter deve procurar preservar o máximo possível a adventícia, a fim de evitar a lesão secundária à isquemia.[4]

As veias e os linfáticos acompanham as artérias. Na pelve os linfáticos drenam preferencialmente para os linfonodos ilíacos internos, externos e comuns. No abdômen os linfáticos do ureter esquerdo drenam para linfonodos paraaórticos esquerdos, enquanto os linfáticos do ureter direito drenam para os linfonodos interaortocavais e paracavais direitos. Os linfáticos da porção superior do ureter e da pelve renal tendem a drenar para os linfáticos do rim homolateral. A disseminação linfática das lesões ureterais, portanto, depende do local acometido pela patologia.[20]

O ureter apresenta uma inervação autônoma abundante. Os nervos do ureter se originam a partir dos plexos celíaco, aórtico-renal, mesentérico e dos plexos hipogástricos superior e inferior.[19] A função exata da inervação autônoma do ureter não é muito clara.

A peristalse uretral não necessita do estímulo autônomo externo, no entanto esse movimento se origina e se propaga através da musculatura lisa intrínseca do ureter através de sítios específicos - os marcapassos ureterais - localizados nos cálices menores do sistema coletor. O sistema autônomo parece modular de alguma forma esse processo. Fibras nociceptivas do rim, pelve renal e ureter acompanham os nervos simpáticos.

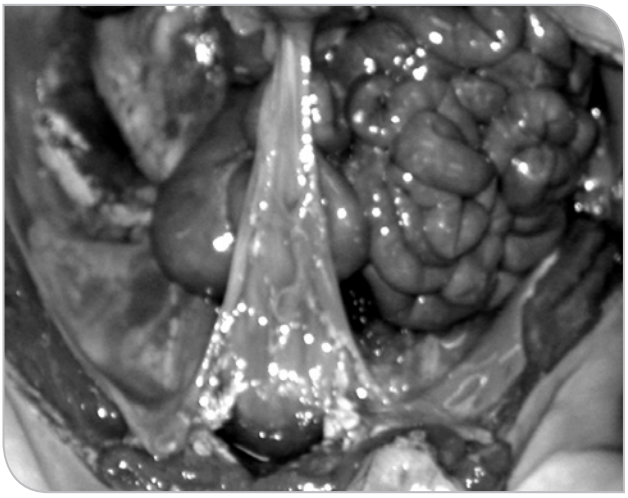
Em caso de irritação da mucosa ou distensão uretral, como o que ocorre na obstrução por litíase, ocorre estímulo nociceptivo, resultando em dor visceral, refletida diretamente na distribuição somática correspondente ao segmento espinhal, originado da distribuição simpática do ureter e do rim.[20]

Anatomia geral da bexiga

Relações da bexiga

A função principal da bexiga é o armazenamento e eliminação da urina. Seu aspecto é tetraédrico, apresentando um teto, duas paredes laterais, uma base ou assoalho, um ápice e o colo vesical.[25,26] Do ápice da bexiga se origina o úraco, resquício embriológico do alantoide fetal que se estende até a região da cicatriz umbilical. No adulto o úraco é coberto pelo peritônio sendo denominado de ligamento umbilical mediano (Figura 26).

Figura 26. *Feto feminino do terceiro trimestre gestacional evidenciando o úraco (U), que se estende do ápice da bexiga até a região da cicatriz umbilical.*



A bexiga é recoberta superiormente pelo peritônio, que tem continuidade como lâmina parietal anterior em sua face ventral. Na face dorsal, o peritônio que recobre a bexiga funde-se com o peritônio visceral do recesso vesicorretal no homem e ureterovesical na mulher (Figura 27). As faces anteroinferior e laterais da bexiga estão separadas das paredes pélvicas por um espaço preenchido por tecido gorduroso, o espaço de Retzius.[27-29]

Figura 27. *Pelve feminina de cadáver formolizado evidenciando a relação da bexiga (B) com o útero (U).*

A bexiga é composta por uma camada mais interna formada por epitélio pseudoestratificado, abaixo da qual localiza-se a lâmina própria, composta por tecido fibroelástico. Mais internamente, está a camada muscular lisa, geralmente dividida em longitudinal interna, circular média e longitudinal externa. Na região superior, essas três camadas misturam-se e suas fibras podem mudar de direção e de plano (Figura 28). Esse arranjo é importante para permitir boa complacência e bom esvaziamento vesical. Na região do colo vesical as três camadas estão bem definidas e formadas por fibras mais finas que as do restante da bexiga. A camada média, no homem continua na direção da uretra prostática até o nível do colículo seminal para formar o esfíncter pré-prostático, muito rico em fibras adrenérgicas, no nível do colo vesical. As fibras da camada longitudinal externa formam uma alça ao redor do colo vesical que também contribuem para o mecanismo de continência nessa região.[28,29]

Figura 28. *Desenho esquemático mostrando a direção das fibras do músculo detrusor da bexiga.*

Na mulher, as fibras longitudinais internas convergem para formar a camada longitudinal interna da uretra feminina. Além disso, o colo vesical feminino tem menos fibras adrenérgicas que o masculino.

Junção ureterovesical

Nesse ponto, o ureter perde sua camada de músculo circular. Cerca de 2 ou 3 cm antes de penetrar na parede vesical, uma bainha fibromuscular em forma de leque estende-se longitudinalmente pelo ureter e o acompanha até a região do trígono. Essa bainha é conhecida com bainha uretral ou de Waldeyer. Em seu trajeto pelo interior da parede da bexiga, o ureter situa-se logo abaixo do urotélio e seu calibre diminui acentuadamente. Esse arranjo funciona como um mecanismo antirrefluxo, comprimindo o ureter contra as fibras do detrusor no momento em que a bexiga se enche.

Trígono vesical

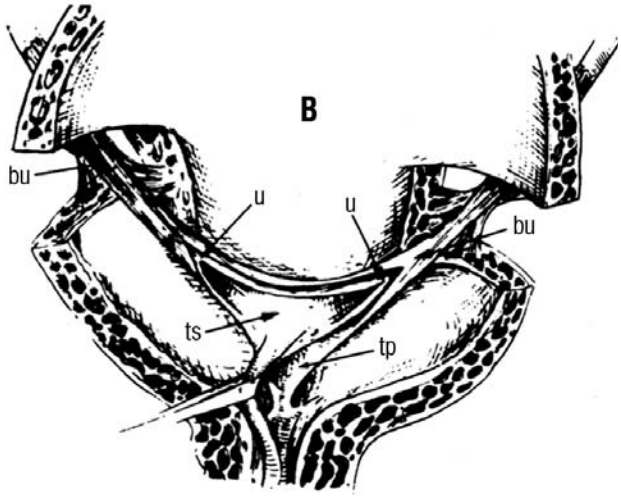
É o triângulo formado pelos dois óstios ureterais e o orifício interno da uretra. As fibras musculares de cada ureter dirigem-se ao ureter contralateral e ao orifício da uretra formando uma bainha triangular, dando origem à barra interuretérica. A musculatura do trígono compõe-se de três camadas:

a) superficial, derivada da camada muscular longitudinal dos ureteres, que se estende pela uretra até o colículo seminal;

b) uma camada profunda, continuação da bainha de Waldeyer e que se insere no colo vesical;

c) uma camada de detrusor, formada pela longitudinal externa e circular interna da musculatura da bexiga (Figura 29).[22]

Figura 29. *Desenho esquemático de uma vista anterior do trígono vesical. B= bexiga; u= ureter; bu= bainha uretral; ts= trígono superficial; tp= trígono profundo.*



Vascularização da bexiga

É derivada das artérias vesicais, ramos da ilíaca interna. As artérias obturatórias e glútea inferior também participam dessa irrigação. O plexo venoso vesical, que no homem está em continuidade com o plexo prostático, drena para o sistema da ilíaca interna e para o plexo vertebral. A drenagem linfática se faz para linfonodos ilíacos internos e externos.

Neuroanatomia da bexiga

A inervação da pelve é derivada dos seguimentos sacral e coccígeo da medula espinhal e da porção pélvica do sistema nervoso autônomo. A bexiga recebe inervação autonômica do plexo vesical e prostático. O esfíncter estriado da uretra é inervado pelo nervo pudendo. Serão descritos a seguir a anatomia do sistema nervoso autônomo e sua relação com a bexiga, o trajeto e áreas de inervação do nervo pudendo e as regiões localizadas no sistema nervoso central, envolvidas na inervação da bexiga.

Nervo pudendo

O nervo pudendo é oriundo do plexo sacral e é responsável pela maior parte da inervação do períneo.[23] Contém fibras motoras sensitivas e fibras simpáticas pré-ganglionares. [23] Atravessa o forame isquiático maior, penetrando na pelve pelo forame isquiático menor, junto com os vasos pudendos internos, atravessando o canal pudendo ("canal de Alcock"). Na parede lateral da fossa isquiorretal, se divide, originando o nervo retal inferior, o nervo perineal e o nervo dorsal do pênis (clitóris) (Figura 30). O nervo pudendo é responsável pela inervação somática da musculatura esquelética que compõe o esfíncter externo da uretra.[30]

Figura 30. *Desenho esquemático mostrando o trajeto do nervo pudendo e sua área de inervação. As setas evidenciam o nervo. O esquema também evidencia a formação do plexo hipogástrico inferior. A seta mostra o plexo hipogástrico superior, que se divide, originando os nervos hipogástricos direito e esquerdo . Os nervos hipogástricos recebem os nervos esplâncnicos pélvicos, formando o plexo hipogástrico inferior (estrela).*

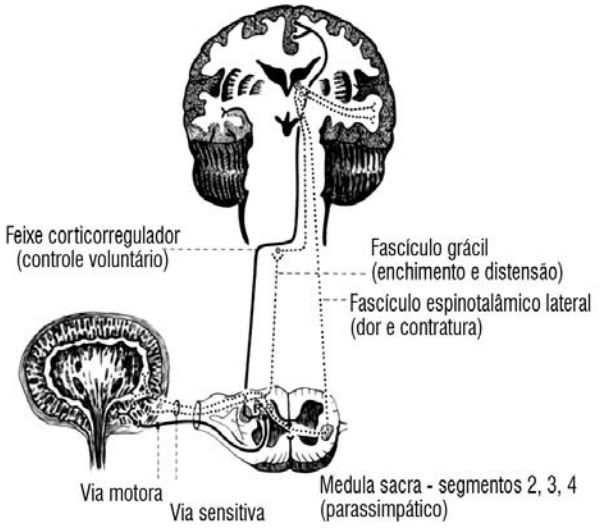
Sistema nervoso autônomo

A inervação autonômica da bexiga e uretra é oriunda dos plexos vesical e prostático, que se originam a partir do plexo hipogástrico inferior. A formação e a localização do plexo hipogástrico inferior são de grande importância para o entendimento das patologias que acometem a inervação da bexiga.[22,30,31]

O plexo hipogástrico superior, abaixo da bifurcação da aorta se divide nos dois nervos hipogástricos inferiores direito e esquerdo[23] (Figura 31). O nervo hipogástrico inferior atravessa o estreito superior de pelve e se une com os nervos esplâncnicos sacrais, originando o plexo hipogástrico inferior.[23]

As fibras simpáticas são derivadas dos segmentos medular e de T11 a L2 e se dirigem ao plexo hipogástrico superior; as fibras parassimpáticas são provenientes dos segmentos medulares de S2, S3 e S4 e chegam ao plexo hipogástrico inferior pelos nervos esplâncnicos pélvicos (Figura 31).

Figura 31. *Desenho esquemático mostrando a integração da bexiga, medula espinhal e centros supracorticais na micção, com destaque para as principais vias envolvidas no processo da micção.*



Na porção parassimpática do sistema nervoso autônomo, os neurônios pré-ganglionares estão localizados na porção lateral da substância cinzenta intermédia da medula sacral, região chamada de núcleo parassimpático sacral. Os neurônios parassimpáticos pós-ganglionares se localizam na parede da bexiga e no plexo pélvico.[31] O principal agente neuro-humoral do sistema parassimpático é a acetilcolina (ACh). Os receptores de ACh se localizam principalmente no fundo da bexiga e em menor quantidade na região da uretra posterior.[30]

Quando os nervos pélvicos são estimulados a ACh é secretada pelos neurônios pós-ganglionares, produzindo contração da musculatura da bexiga.[8,9] Antes desta contração, impulsos oriundos do nervo pudendo, relaxam o componente muscular do esfíncter uretral.[30] O sistema

parassimpático, portanto, é responsável pela contração da bexiga durante a micção.

O sistema simpático é formado por neurônios localizados nos seguimentos medulares de T-10 a L1. Os axônios destes neurônios fazem sinapses com a cadeia simpática, que participará da formação do plexo hipogástrico superior.[23,29] As fibras pós-ganglionares chegam à bexiga através do plexo hipogástrico inferior, onde atuam no colo vesical, na músculatura detrusora e na uretra posterior.[30]

O sistema nervoso simpático estimula tanto os receptores alfa como os receptores beta localizados na unidade vesicouretral. Os receptores alfa se situam predominantemente na região do trígono, colo vesical e porção proximal da uretra posterior.[30,31] Os receptores beta-adrenérgicos se localizam principalmente no fundo da bexiga.[30] O principal neurotransmissor deste sistema é a noradrenalina (NDR).

Quando a NDR é secretada pelos neurônios pós-ganglionares e chega à região dos receptores alfa-adrenérgicos, na região do colo vesical e uretra posterior, ocorre uma contração muscular nessas regiões aumentando sua resistência. O estímulo dos receptores beta no fundo da bexiga, causa relaxamento da musculatura nesse local.[30,31] O sistema simpático portanto é atuante na fase de enchimento vesical e na contração da região do colo vesical.

Sistema nervoso central

Vários fatores estão envolvidos no processo da micção: (A) centros corticais; (B) várias regiões da medula espinhal; (C) propriedades intrínsecas da bexiga, uretra posterior e do esfíncter uretral. Descreveremos a seguir os locais do sistema nervoso central, envolvidos na micção.

Vias aferentes e eferentes originadas do centro da micção na medula sacral se conectam com o tronco encefálico.[30-32] Existem dois tratos ascendentes na medula espinhal: (A) Trato sensório pélvico, no funículo posterior (grácil) e (B) Trato sacrobulbar, no funículo lateral (espinotalâmico lateral) (Figura 31). Existem três tratos descendentes (via motora ou feixe corticorregulador): (A) Trato reticuloespinhal lateral, que estimula a contratilidade vesical; (B) Trato reticuloespinhal anterior, que inibe o detrusor e (C) Trato reticuloespinhal que estimula a contração do esfíncter externo da uretra.[30]

Esses tratos se dirigem ao tronco encefálico e diencéfalo, onde há três centros relacionados à miccção[30] (Figura 31): (A) Centro facilitador na região anterior da ponte; (B) Centro inibitório no mesencéfalo e (C) Centro facilitador na região posterior do hipotálamo, no diencéfalo.[30-32]

A porção supramedial da região média do lobo frontal, a porção anterior do giro do cíngulo e o joelho do corpo caloso (Figura 31) fazem parte da porção final do ciclo miccional.[30-32]

Três circuitos estariam envolvidos na micção: (1) A distensão da bexiga, leva ao transporte de estímulos pelas fibras aferentes dos nervos pélvicos até a medula sacral; neurônios internunciais nessa região da medula, transmitem esses impulsos e estimulam as fibras eferentes parassimpáticas, simpáticas e somáticas, que atuam na região do fundo, colo vesical e esfíncter externo da uretra, respectivamente;(2) Outras vias intraespinhais levam mensagens para as áreas sacral e toracolombar do tronco encefálico e (3) Comunicações no lobo frontal e temporal com o tronco encefálico atuam facilitando ou inibindo os neurônios eferentes da medula espinhal.[30]

O conhecimento das vias descritas anteriormente, do local de origem e trajeto da inervação, bem como os centros supracorticais envolvidos na micção, facilitam o entendimento de diversas patologias relacionadas ao trato urinário inferior.

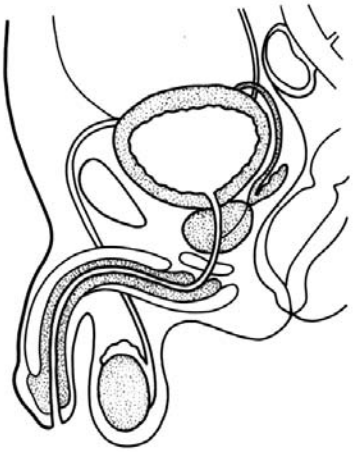
Anatomia do sistema genital masculino

Anatomia da próstata

A próstata é um dos órgãos de maior importância para o urologista. É acometida com grande frequência por patologias como o câncer de próstata a hiperplasia prostática benigna e a prostatite. O conhecimento da anatomia prostática é de extrema utilidade para a realização dos procedimentos cirúrgicos prostáticos.

A próstata possui uma base, um ápice, face anterior, face posterior e duas faces inferolaterais. As relações da próstata são: Superiormente: a base da próstata é contínua com o colo vesical e a musculatura lisa passa sem interrupção de um órgão para outro. A uretra penetra na região central da base da próstata; Inferiormente: o ápice da próstata repousa sobre a superfície superior do diafragma urogenital (Figura 32). A uretra deixa a próstata logo acima do ápice, sobre a superfície anterior; Anteriormente: a superfície anterior da próstata está relacionada com a sínfise púbica, separada desta pela gordura extraperitoneal no espaço retropúbico; Posteriormente: a superfície posterior da próstata está intimamente relacionada com a superfície anterior do reto e separada deste pelo septo retoprostático (fáscia de Denoviliers).[33]

Figura 32. *Corte sagital de uma pelve masculina evidenciando as relações da próstata.*



Septo retoprostático

O septo retoprostático é uma estrutura fibromuscular que reveste a região posterior da próstata e as vesículas seminais (Figura 33). Apresenta múltiplas camadas que estão fusionadas ao estroma prostático. Sua porção posterior é separada da parede anterior do reto por um plano de clivagem. Sua porção anterior é separada da fáscia genital acima pelo espaço retovesical e abaixo, da cápsula prostática, pelo espaço retoprostático. Apenas sua porção medial é fusionada com a próstata, sem a interposição de tecido adiposo, o que diminui a suposta função de barreira protetora à invasão retal no câncer de próstata, nessa região.[34]

É derivada da fusão das duas paredes do fundo de saco retoprostático, se estende do ponto mais profundo do espaço peritoneal interprostato-retal até o assoalho pélvico, a camada posterior deste septo, na verdade é a própria camada fascial própria do reto.[35]

Figura 33A. *Desenho esquemático de um corte sagital de uma pelve masculina evidenciando o septo retoprostático (*). P = próstata; R = reto.*

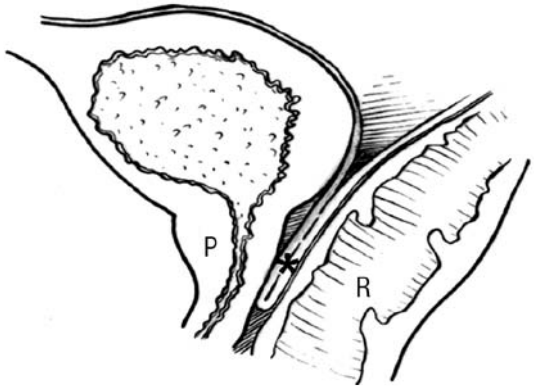
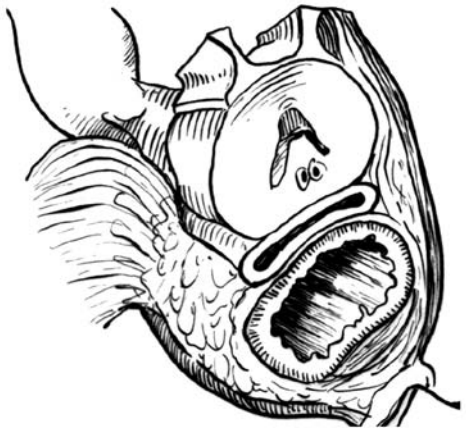


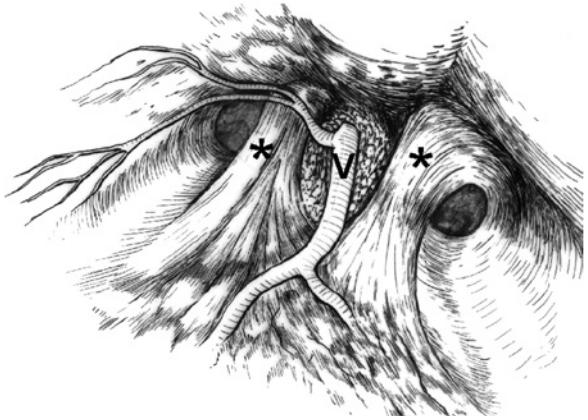
Figura 33B. Desenho esquemático de um corte frontal da pelve masculina evidenciando a relação do septo retoprostático (*) com o reto (R) e a próstata (P).



Ligamentos puboprostáticos

Os ligamentos puboprostáticos (também denominados pubovesicais) estão localizados no espaço retropúbico e unem a bexiga ao púbis (Figura 34). A confusão entre os termos pubovesical e puboprostático é relativa à variação de tamanho, largura e configuração da próstata, principalmente no adulto. O colo e a base da bexiga são elevados pelo crescimento do adenoma na hiperplasia prostática benigna e a inserção do ligamento na bexiga fica escondida pelo crescimento e protrusão da comissura anterior.[36] Esses ligamentos são formados por uma condensação da fáscia pélvica e contêm músculo liso que é contínuo com a camada longitudinal da parede da bexiga.[36]

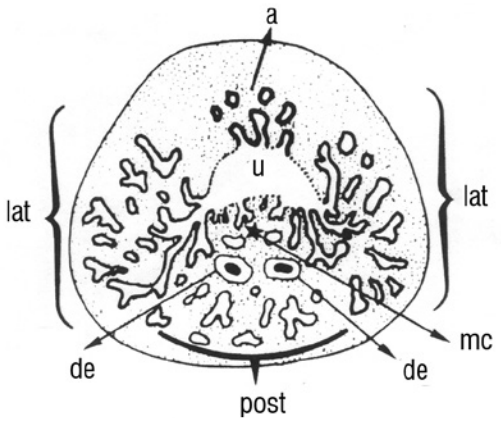
Figura 34. Desenho esquemático da região pré-vesical evidenciando os ligamentos puboprostáticos (*). Notar a presença do ramo superficial do plexo venoso periprostático entre os dois ligamentos (v).



Anatomia zonal da próstata

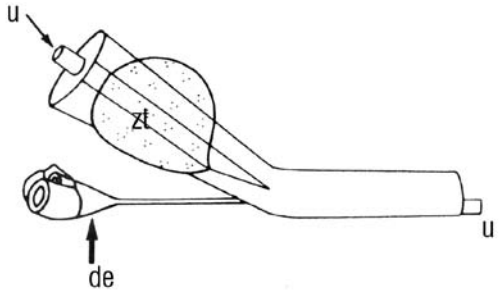
De acordo com a divisão clássica que ainda hoje é adotada na maioria dos livros de urologia e de anatomia (Classificação de Lowsley), a próstata apresenta 06 lobos contínuos e não separáveis macro ou microscopicamente: lobo anterior, lobo posterior, lobos laterais direito e esquerdo, lobo médio comissural, lobo médio subcervical (glândulas de Albarran) (Figura 35) . Entretanto, é verificado que esses lobos aparecem como entidades distintas apenas em indivíduos acometidos de hiperplasia prostática benigna e mesmo assim apresentando diversas variantes anatômicas.[37]

Figura 35. *Classificação de Lowsley: A próstata apresenta 06 lobos: lobo anterior (A), lobo posterior (P), lobos laterais direito e esquerdo (lat), lobo médio comissural (mc), lobo médio subcervical (glândulas de Albarran). U=uretra; de= duto deferente.*



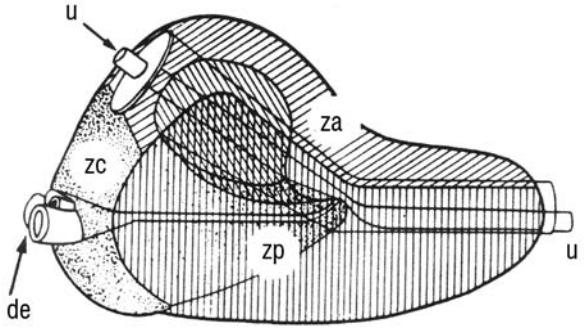
Diversos estudos de Mcneal modificaram o conceito clássico da divisão anatômica da próstata em lobos, visto que este autor confirmou que essa divisão existe em condições normais apenas durante o período fetal. Nos últimos anos, com base em diferenças histológicas, foi descrito que no adulto o tecido glandular da próstata representa 2 glândulas fusionadas em uma única estrutura. Essas duas porções foram denominadas zona central e zona periférica (Figura 36A).[6]

Figura 36A. *Desenho esquemático evidenciando a anatomia zonal da próstata segundo Mcneal. Zt = zona de transição; zc = zona central; za= zona anterior; u = uretra; de = duto deferente*



A zona central consiste de uma porção de tecido glandular circundando os dutos ejaculatórios. Apresenta um ápice, localizado próximo ao colículo seminal (*Veromontanum*) e uma base, localizada superior e posteriormente ao colo vesical (Figura 36A). A zona central representa cerca de 20% da massa total de tecido glandular prostático. A zona de transição da próstata representa entre 5% e 10% do tecido glandular normal (Figura 36B).

Figura 36B. *Desenho esquemático evidenciando apenas a zona de transição da próstata, todas as outras regiões foram retiradas. U=uretra; de= duto deferente.*



A zona periférica é a maior região da próstata e sua massa constitui cerca de 70% do total da massa glandular prostática. É representada por uma fileira dupla de dutos que têm origem no recesso posterolateral da parede da uretra e se irradiam lateralmente (Figura 36A). Estes dutos se estendem como uma linha dupla contínua desde o ápice da próstata até quase o colo vesical e como são laterais e posteriores, não mantêm relação anatômica com o colículo seminal. Em conjunto a zona central e a zona periférica totalizam 90% a 95% do tecido glandular prostático.[38]

A principal característica anatômica da uretra que está situada cranialmente à base do *Veromontanum* é um esfíncter muscular cilíndrico que circunda a submucosa da uretra até a região do colo vesical. Quase todos os dutos localizados ao longo desse segmento uretral estão envolvidos por este esfíncter, ficando restritos à área da submucosa. Sendo assim, o desenvolvimento pleno dessas glândulas periuretrais é abortado pelo seu confinamento e representam em conjunto menos do que 1% do tecido glandular prostático.

A região mais distal ao citado esfíncter periuretral apresenta dutos mais complexos e um sistema acinar maior do que aqueles descritos anteriormente; esta sub-região é conhecida como zona de transição da próstata e representa entre 5% e 10% do tecido glandular normal (Figura 36B). Embora pequena e insignificante do ponto de vista funcional, a região pré-prostática (glândulas submucosas periuretrais + zona de transição) é uma área de grande complexidade anatômica. A região esfincteriana descrita anteriormente pode ser analisada como uma intrusão do colo vesical em uma região glandular prostática. Nesse ponto, os 2 tipos de tecido se misturam e competem por espaço; como resultado o tecido esfincteriano (originado no colo vesical) torna-se plenamente desenvolvido enquanto o componente glandular permanece atrofiado.[38]

Essa relação entre os tecidos de diferentes tipos e origens pode ser importante para o entendimento da patologia prostática benigna.

Finalmente, uma região considerável da próstata denominada zona anterior (estroma fibromuscular anterior) é inteiramente não glandular, consistindo principalmente de fibras musculares lisas. A zona anterior não tem um papel importante na função prostática, entretanto, sua localização e extensão aumentam a dificuldade de visualizar e estudar o tecido glandular da região anterolateral da próstata.[3]

Esfíncter externo da uretra

O segmento da uretra localizado entre o ápice da próstata e o bulbo do pênis é revestido por um cilindro de orientação vertical chamado esfíncter estriado externo da uretra.[39,40] Essa disposição do esfíncter é diferente da descrição clássica que mostra o diafragma urogenital e o esfíncter como um plano horizontal unindo os ramos isquiopúbicos, entre as fáscias superior e inferior do períneo.[41] Na uretra membranosa esse músculo estriado forma um anel concêntrico de fibras circulares, sendo este mais espesso anteriormente, diminuindo de forma progressiva nas faces laterais, permanecendo esparso posteriormente e com forma semilunar (Figuras 37 e 38). As fibras modificam suas direções de transversais (anteriormente) para longitudinais (lateralmente). Essa camada muscular está separada da mucosa uretral por glândulas submucosas e por músculo liso.[42]

Figura 37. *Desenho esquemático evidenciando o esfíncter estriado da uretra e sua relação com a próstata (centro da imagem).*

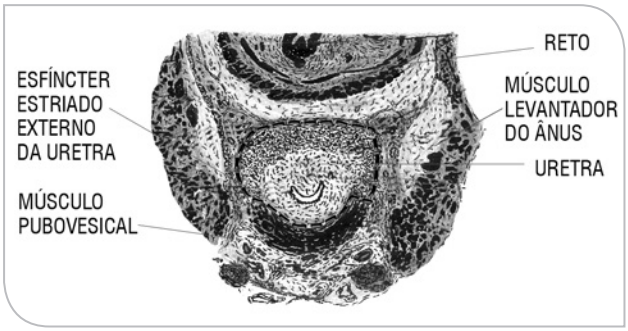


Figura 38A. *Fotomicrografia da próstata de um feto do primeiro trimestre gestacional evidenciando a disposição do esfíncter estriado externo da uretra com a região anterior da próstata. Notar que as fibras estriadas do esfíncter (seta preta) são independentes da musculatura lisa (seta cinza) (Tricrômico de Masson, X40).*

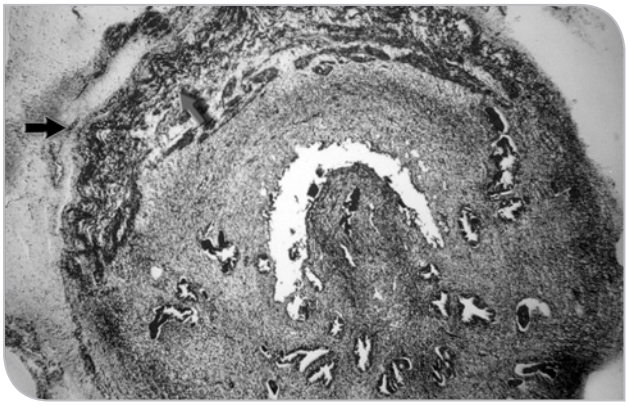
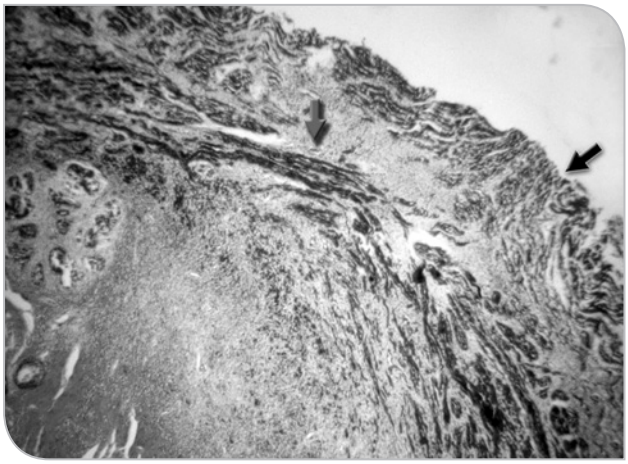


Figura 38B. *Fotomicrografia da próstata de um feto do terceiro trimestre gestacional, evidenciando que as fibras estriadas do esfíncter uretral (seta preta) não se misturam com a musculatura lisa (seta cinza) (Tricrômico de Masson, X40).*



A maioria dessas fibras possui disposição periférica, exceto na linha mediana anterior, onde algumas fibras são visualizadas dentro do lobo anterior vestigial. Essas fibras são misturadas com o estroma fibromuscular e glândulas, diminuindo em direção ao lúmen da uretra.[42]

As fibras transversais que recobrem a face anterior terminam abruptamente a meio caminho entre o ápice da próstata e o colo da bexiga, um pouco acima do colículo seminal. Em alguns casos o músculo estriado continua avançando proximalmente de forma simétrica como tratos distintos de fibras longitudinais primárias que cobrem as faces anterolaterais da próstata (Figura 38). O curso das fibras musculares estriadas e do lúmen da uretra mostra que proximalmente a uretra cruza obliquamente um arco de músculo estriado. A contração ativa ou tônica dessa musculatura aproxima as paredes anterior e posterior da uretra próximo ao colículo seminal, fechando o colo da bexiga, ao mesmo tempo em que é verificado um fechamento da uretra distal pela contração da porção circular. Em cortes transversais do ápice da próstata o músculo estriado é circular, envolvendo toda a uretra, no terço médio se desloca lateralmente, já no colo da bexiga é visto apenas nas regiões posterolaterais.[39]

Próximo ao colo vesical as fibras diminuem e desaparecem, porém poucas podem ser vistas misturadas com o músculo liso na face lateral do trígono vesical. Esse músculo liso é o próprio esfíncter uretral interno, pois é formado a partir da parede anterior da bexiga e diminui gradualmente sobre a face anterior da próstata. Algumas de suas fibras provavelmente penetram no ligamento pubovesical ou puboprostático.[42]

Músculo retouretral

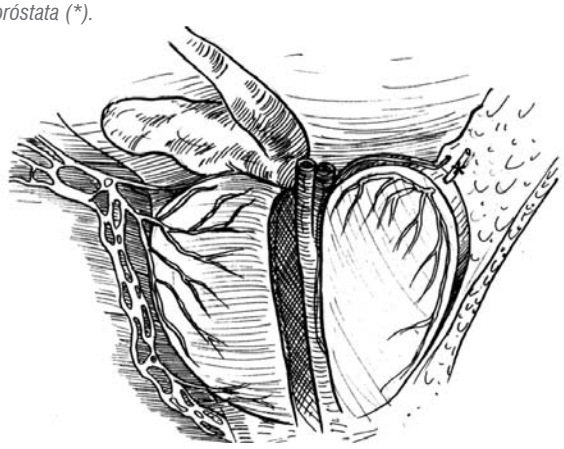
O músculo retouretral se origina da face anterior do reto e se insere no corpo perineal. Esse músculo precisa ser dividido para se acessar o ápice prostático durante as prostatectomias radicais por via perineal.[43] O índice de lesão retal nessa via de acesso é em torno de 11 a 15%[43], fato que ocorre em consequência da origem e da disposição que este músculo mantém com o reto. O músculo retouretral apresenta duas extensões: uma lateral e outra posterior que se fusionam na linha média e se inserem no corpo perineal.[43]

Vascularização da próstata

Artérias

A próstata é irrigada pelas artérias vesicais inferiores e retal média, ramos do tronco anterior da ilíaca interna. A artéria vesical inferior é a artéria mais importante e quando se aproxima da glândula se divide em dois ramos principais: artéria uretral e artéria da cápsula. A artéria uretral penetra na glândula através da junção prostatovesical, posteriormente e se relaciona com o colo vesical, sendo responsáveis por grande parte da vascularização nos casos de hiperplasia prostática benigna. Quando o adenoma é ressecado os principais pontos de sangramento se localizam no colo vesical na posição de 4 e 8 horas (Figura 39).[43]

Figura 39. *Desenho esquemático demonstrando os ramos arteriais da próstata (*).*



Plexo venoso periprostático

O plexo venoso periprostático é derivado da veia dorsal profunda do pênis. A veia dorsal profunda do pênis transita entre o arco púbico e o esfíncter estriado da uretra, entrando na pelve, onde origina três ramos: o ramo central superficial e dois plexos laterais (Figura 40). O ramo superficial se localiza entre os dois ligamento puboprostáticos e drena a gordura retropúbica, a parede anterior da bexiga e a porção anterior da próstata. Os plexos laterais localizam-se lateralmente à próstata e recebem drenagem do reto, se comunicando com o plexo vesical. Existem cerca de três a cinco veias se originando do plexo lateral que drenam para a veia ilíaca interna. Existem comunicações dessas veias com as veias emissárias dos ossos pélvicos e com o plexo vertebral, fato que estaria envolvido na disseminação dos tumores prostáticos (Figura 41).[43] Existem variações muito frequentes na localização e distribuição das veias periprostáticas.[44]

Figura 40A. *Desenho esquemático evidenciando a formação do plexo venoso periprostático. Vs = Ramo superficial; Vp = Ramos laterais profundos.*

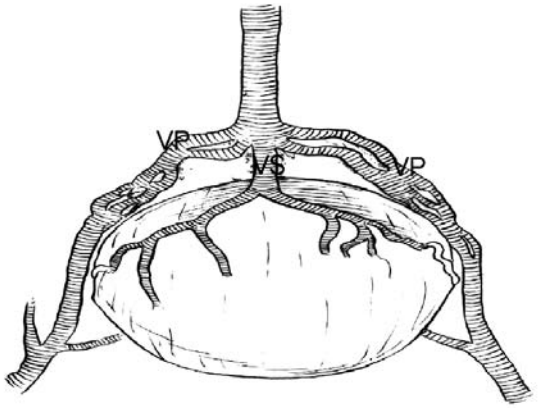


Figura 40B. *Desenho esquemático evidenciando a relação do plexo venoso periprostático com a região anterior e lateral da próstata.*

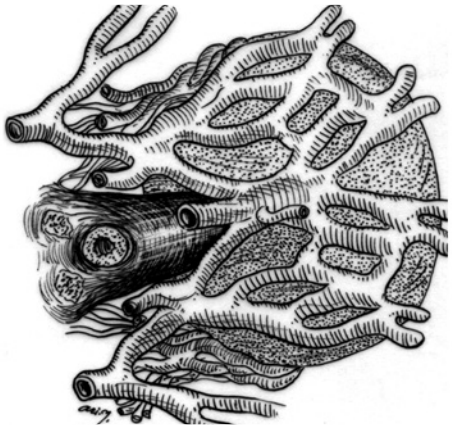
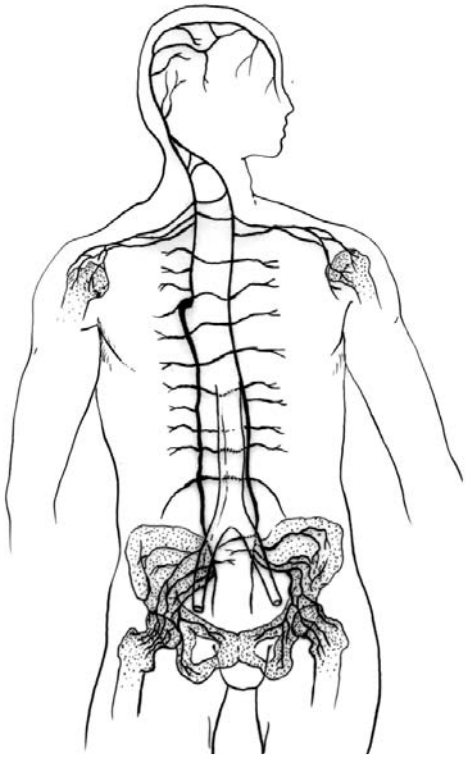


Figura 41. *Desenho esquemático mostrando as comunicações existentes do plexo venoso periprostático com os outros sistemas venosos do corpo, destaque para o plexo venoso paravertebral.*



Drenagem linfática da próstata

A drenagem linfática da pelve é feita principalmente para os linfonodos ilíacos internos. Esses linfonodos apresentam três cadeias principais: pré-sacral, obturador e linfonodos pudendos internos (Figura 42A). A drenagem linfática da próstata é feita para os linfonodos ilíacos internos, principalmente para os linfonodos obturatórios, que apresentam importância cirúrgica, pois é essa cadeia que deve ser retirada durante as prostatectomias radicais (Figura 42B).[45]

Figura 42A. *Drenagem linfática da próstata. 1- Cadeia de linfonodos ilíacos externos; 2 – Cadeia de linfonodos obturatórios e 3 – Cadeia de linfonodos pré-sacrais.*

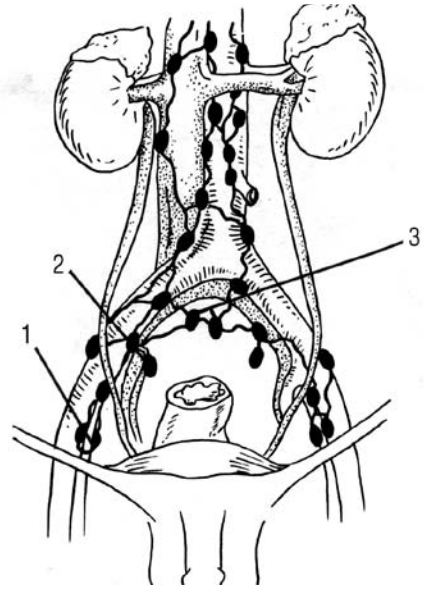


Figura 42B. *Cadeia de linfonodos obturatórios (LO).*

Inervação da próstata e o feixe neurovascular

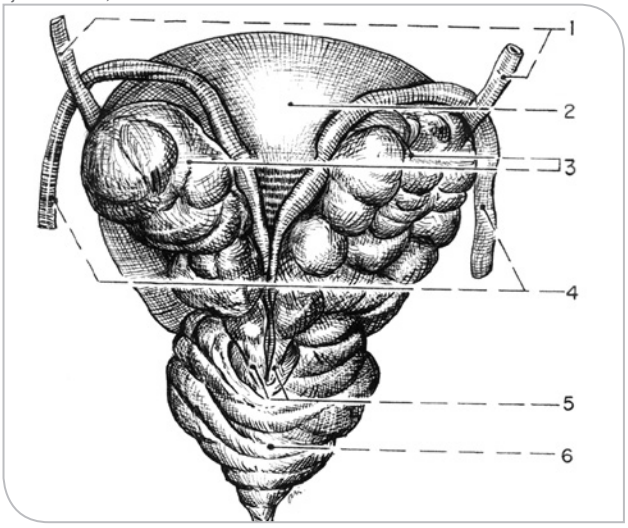
A inervação da próstata se origina do plexo hipogástrico inferior. O plexo hipogástrico inferior se origina a partir da união do nervo hipogástrico (ramo do plexo hipogástrico superior) com os nervos esplâncnicos pélvicos – ramos parassimpáticos.[46] Um dos principais ramos do plexo hipogástrico inferior é o nervo cavernoso (feixe neurovascular), responsável pela ereção. Há uma íntima relação do nervo cavernoso com a superfície lateral da próstata, o que leva com grande frequência a lesões do nervo durante as prostatectomias radicais (Figura 43). A lesão desse nervo pode levar à disfunção sexual erétil, e sempre que possível este deverá ser preservado.

Figura 43. *Inervação da próstata. S – Plexo hipogástrico superior; i – Plexo hipogástrico inferior, o feixe neurovascular é visto em cinza.*

Vesículas seminais

A vesícula seminal é um órgão anexo do sistema genital masculino, responsável pela produção de parte do líquido seminal. A vesícula seminal tem um formato alongado, piriforme, com uma extremidade superior alargada e uma extremidade inferior ou colo que se une ao duto deferente (Figura 44). Apresenta várias cavidades no seu interior, sendo sua parede em grande parte (cerca de 80%) formada por musculatura lisa.[47] São duas camadas musculares, uma longitudinal externa e uma circular interna.

Figura 44. *Vista posterior das vesículas seminais. 1 - Ureter; 2 - Região posterior da bexiga; 3 - Vesículas seminais; 4 - Dutos deferentes; 5 - Dutos ejaculatórios; 6 - Próstata.*

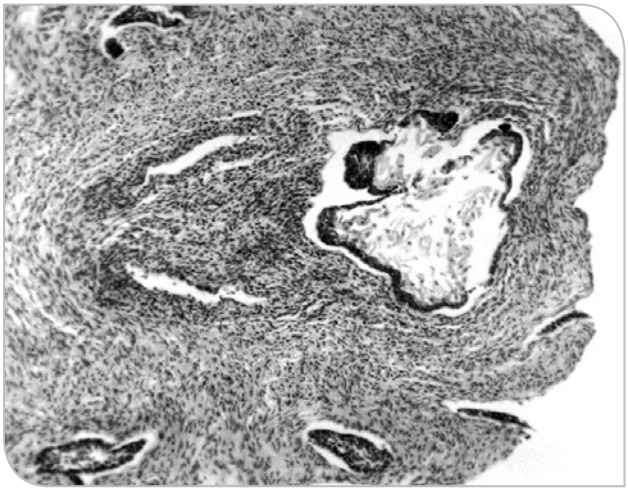


O conhecimento das relações das vesículas seminais tem importância cirúrgica e radiológica. Anteriormente a vesícula seminal se relaciona com a porção da bexiga correspondente ao trígono vesical. Em casos de cistos ou tumores da vesícula seminal um dos acessos cirúrgicos utilizados é o transvesical com abertura da região do trígono vesical e visualização das vesículas seminais. Posteriormente a vesícula seminal é separada do reto pelo septo retoprostático.[46] Por meio de toque retal e da ultrassonografia transretal podemos explorar as vesículas seminais. Lateralmente as vesículas seminais se relacionam com o plexo venoso periprostático. A vascularização arterial das vesículas seminais é feita por ramos da artéria ilíaca interna, principalmente pela artéria do duto deferente e pelas artérias vesical inferior e retal média. A drenagem venosa é feita para o plexo venoso periprostático. A linfa da vesícula seminal drena para linfonodos ilíacos internos e a inervação é feita a partir de nervos do plexo hipogástrico inferior.

Dutos ejaculatórios

O duto ejaculatório é formado pela união em ângulo agudo da vesícula seminal com o duto deferente. Após um trajeto de 15 a 20 mm no adulto, o duto ejaculatório desemboca na uretra prostática, em um pequeno óstio situado na parte anterior do colículo seminal à direita e à esquerda do utrículo prostático (Figura 45). O duto ejaculatório pode ser dividido em 3 segmentos: proximal, medial e distal.[47]

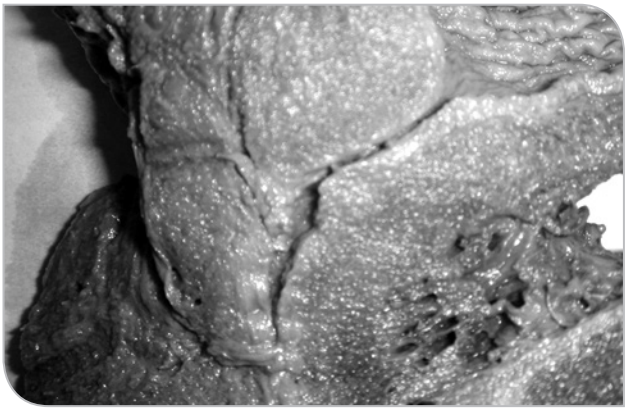
Figura 45. *Fotomicrografia da próstata de um feto do terceiro trimestre de gestação evidenciando a porção distal do duto ejaculatório (seta) e sua proximidade com o utrículo prostático (*). Hematoxilina e eosina X100.*



O segmento proximal situa-se na junção com a vesícula seminal. O duto é continuação direta da vesícula seminal, enquanto a ampola do duto deferente entra em ângulo agudo medialmente. As fibras musculares lisas da camada longitudinal externa da vesícula seminal têm continuidade com a parede do duto ejaculatório.

A porção intraprostática ou segmento medial, cursa a superfície posterior da próstata superficialmente por 10 a15 mm (Figura 46). A porção distal situada na região central da próstata desemboca no colículo seminal.[46]

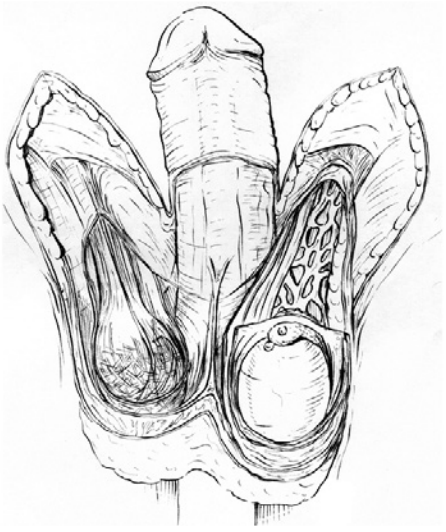
Figura 46. *Peça anatômica fixada evidenciando a porção intraprostática do duto ejaculatório (*). P = próstata; B = Bexiga.*



Testículo e bolsa escrotal

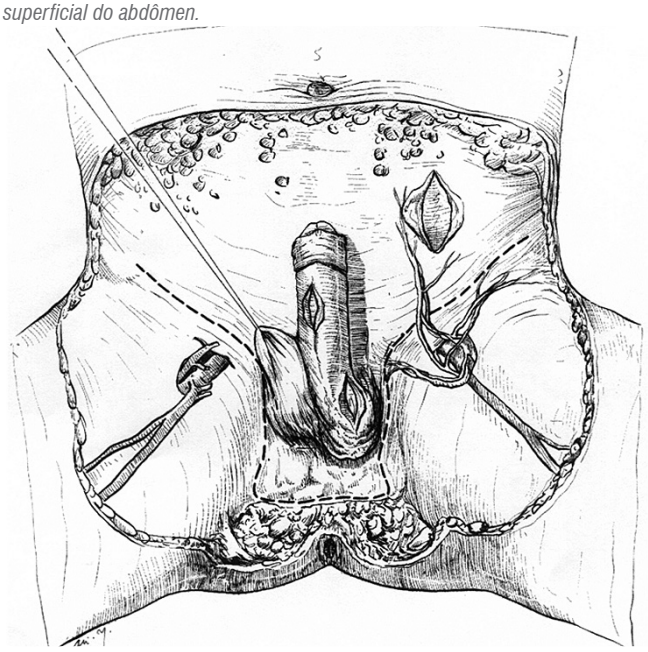
A bolsa escrotal é uma dobra de pele da região perineal, que abriga o testículo, epidídimo e os elementos do funículo espermático (Figura 47). A bolsa escrotal é dividida em dois compartimentos independentes por uma rafe mediana. Patologias infecciosas ou coleções líquidas localizadas em um dos compartimentos da bolsa escrotal geralmente não se disseminam para o lado oposto em razão da presença desta barreira anatômica.[33]

Figura 47. *Exposição da bolsa escrotal, evidenciando as túnicas testiculares e a relação entre o testículo e o epidídimo.*



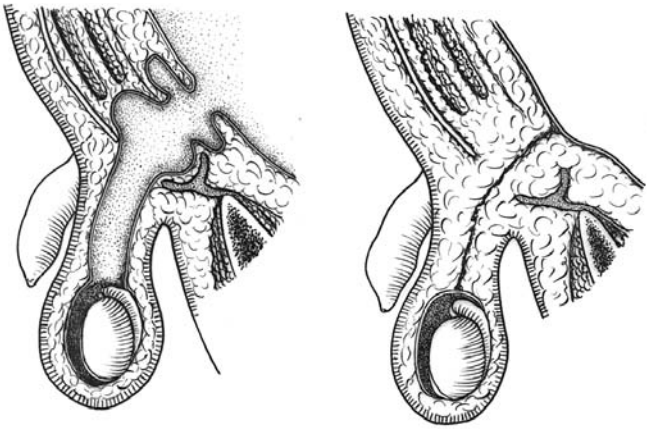
Abaixo da pele da bolsa escrotal, encontramos a túnica dartos que é contínua com a fáscia perineal superficial e com a fáscia superficial do abdômen (Figura 48). A disposição dessa túnica explica a disseminação de urina que ocorre nos traumas de uretra anterior para a parede abdominal anterior e períneo.[41]

Figura 48. *Esquema mostrando a disposição da fáscia perineal superficial e sua continuidade com a túnica dartos da bolsa escrotal e com a fáscia superficial do abdômen.*



Abaixo da túnica dartos visualizamos uma série de camadas que envolvem o testículo (Figura 47). Essas túnicas são derivadas da parede abdominal que o testículo atravessa durante a sua migração. A camada mais superficial é a túnica espermática externa, derivada do músculo oblíquo externo do abdômen; a segunda camada é a túnica cremastérica, derivada do músculo oblíquo interno do abdômen; a terceira camada é a túnica espermática interna, derivada do músculo transverso do abdômen e a camada mais profunda, derivada do peritônio é a túnica vaginal.[48] Após a migração do testículo a comunicação entre o testículo e a túnica vaginal – o conduto peritônio-vaginal, se fecha. Se isto não ocorre o paciente pode desenvolver uma hérnia inguinal indireta (Figura 49).

Figura 49. *Desenho esquemático no qual pode-se observar a persistência do processo vaginal (esquerda) e o processo vaginal obliterado (direita).*



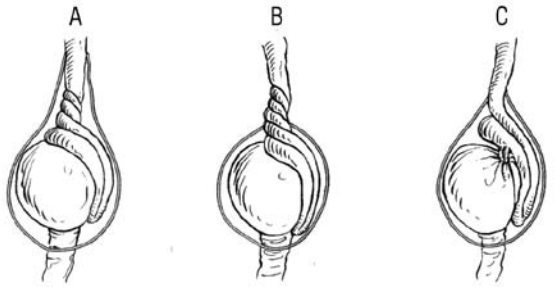
A túnica vaginal é dividida em dois folhetos, o parietal e o visceral, situado entre eles, a cavidade da túnica vaginal. Em casos de implantação alta da túnica vaginal, o testículo fica livre dentro da túnica vaginal, o que facilita a ocorrência de torção testicular. A torção testicular é uma anomalia anatômica, decorrente de alterações na túnica vaginal ou no epidídimo.[49]

Normalmente o testículo apresenta-se fixo no interior da túnica vaginal. Em casos de implantação anômala da túnica vaginal, o testículo apresentaria uma mobilidade excessiva, condição denominada testículo em badalo de sino.[49] A região entre o testículo e o epidídimo é denominada mesórquio.[49-51] Nos casos de anomalias de disjunção epididimária ou de epidídimo alongado, condições muito frequentes na criptorquia[52-54], o mesórquio apresenta-se alargado, favorecendo a torção testicular, condição denominada torção testicular por mesórquio longo (Figura 50). O terceiro tipo de torção testicular, de acordo com a anatomia da túnica vaginal e as relações entre o epidídimo e o testículo é a torção extravaginal, torção que geralmente ocorre intraútero ou em recém-nascidos. Os três tipos de torção testicular podem ser vistos na figura 51.

Figura 50A. *Paciente apresentando disjunção epididimária com mesórquio alongado. T = testículo; E = epidídimo; * = mesórquio alongado.*

Figura 50B. *Torção testicular com 12 horas de evolução em paciente com mesórquio alongado, notar a ocorrência de necrose testicular.*

Figura 51. *Desenho esquemático evidenciando os tipos de torção testicular: A) Torção intravaginal; B) Torção extravaginal e C) Torção por mesórquio longo.*



Ao dissecarmos todas as túnicas descritas anteriormente, observamos o testículo, que apresenta duas extremidades, uma superior e uma inferior; duas margens laterais e duas superfícies, uma anterior e uma posterior que está coberta pelo epidídimo. Na extremidade superior do testículo podemos observar o apêndice testicular. Os apêndices testiculares e epididimários já foram considerados anomalias anatômicas[55], no entanto alguns estudos relatam que essas estruturas estão presentes na maioria dos indivíduos normais.[56]

Esses apêndices, quando muito longos e de formato pediculado, podem torcer sobre o próprio eixo, causando sintomatologia muito dolorosa e simular torção do cordão espermático.[57,58] Existem também relatos de tumores originados nessas estruturas.[59]

O apêndice testicular é derivado da porção superior do duto paramesonéfrico, também sendo conhecido como hidátide séssil de Morgagni.[60] A parte do duto mesonéfrico, cranial ao testículo pode formar a idátide pediculada de Morgagni, atualmente conhecida como apêndice epididimário.

Outras estruturas vestigiais derivadas dessa porção do duto mesonéfrico são os "órgãos de Haller", localizados na fissura entre o testículo e o epidídimo, consistindo-se de um grupo de vasos aberrantes superiores e inferiores, e o "órgão de Giraldes", chamado de paradídimo ou corpo inominado, e localizado na porção distal do cordão espermático[60,61] (Figura 52).

Figura 52A*. O esquema evidencia a localização mais frequente dos apêndices testiculares e epididimários. Ilustração com base no artigo de Rolnick (2). Seta maior: apêndice testicular; seta menor: apêndice epididimário; Estrela: paradídimo; Asteriscos: Vasos aberrantes de Haller superior e inferior.*

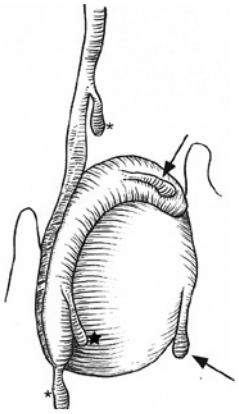
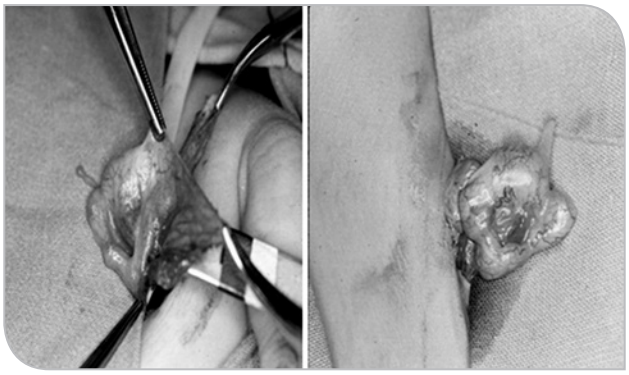
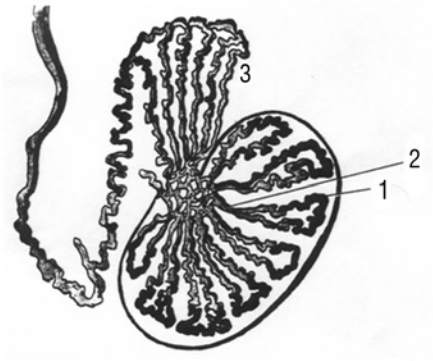


Figura 52B). *Apêndice epididimário (*) em paciente portador de criptorquia. C) Apêndice testicular (*) em paciente portador de criptorquia.*



O testículo é envolvido por uma túnica espessa com grande quantidade de tecido conjuntivo denso, a túnica albugínea, que envia septos para o interior do testículo dividindo-o em lobos, onde estão situados os túbulos seminíferos contorcidos (Figura 53). Os túbulos seminíferos contorcidos chegam à região do mediastino testicular, retificam-se e originam a rede testicular de onde partem os túbulos eferentes, que comunicam o testículo com a cabeça do epidídimo.[33,49]

Figura 53. *Visualização dos túbulos seminíferos contorcidos (1), túbulos seminíferos retos (2) e dutos eferentes (3).*



Vascularização e drenagem linfática

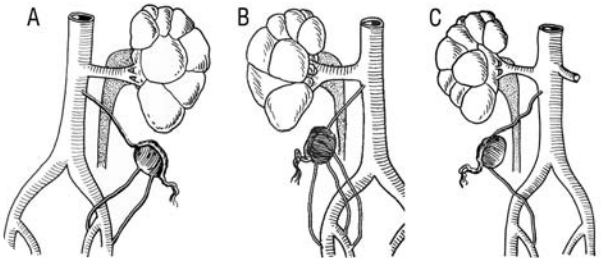
O testículo é irrigado por três artérias: artéria testicular ramo direto da aorta, artéria deferencial e artéria cremastérica ramos da artéria ilíaca interna. As três artérias que vascularizam o testículo penetram no órgão na região do mediastino testicular, onde se anastomosam amplamente.

Um estudo prévio feito em fetos humanos com o testículo posicionado no abdômen evidenciou que na grande maioria dos casos o testículo é irrigado por três ou quatro artérias (Figura 54). Em apenas 23% dos casos o testículo era irrigado por 2 artérias.[62] O conhecimento desse padrão de vascularização é importante durante a realização da orquidopexia dos testículos posicionados no abdômen.

Uma técnica muito comumente utilizada nesses casos é a cirurgia de Fowler-Stephens, na qual se liga a artéria testicular. O testículo é mobilizado e sua vascularização

fica mantida pela artéria deferencial e cremastérica. Um ponto importante para realização desta cirurgia é que se deve evitar uma dissecção testicular grande para não ocorrer desvascularização do órgão.

Figura 54. *Desenho esquemático da vascularização do testículo em fetos humanos com o testículo em posição abdominal. A) Desenho esquemático com três artérias; B) Desenho esquemático com quatro artérias e C) Desenho esquemático com duas artérias.*

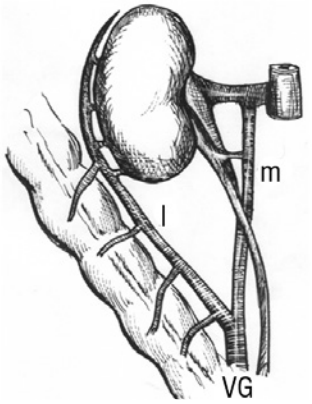


O conhecimento da anatomia das veias que drenam o testículo tem importância clínica, em função de uma patologia que acomete as veias testiculares e é uma das principais causas de infertilidade, a varicocele. O testículo é drenado pelo plexo pampiniforme, que na região do anel inguinal profundo origina a veia testicular. A veia testicular esquerda desemboca na veia renal esquerda e a veia testicular direita desemboca diretamente na veia cava inferior.[33]

As veias testiculares apresentam válvulas por toda a sua extensão. Na região da quarta vértebra lombar as veias testiculares se dividem em dois troncos, um lateral e um medial (Figura 55). O tronco lateral se anastomosa com veias retroperitoneais, principalmente colônicas e veias capsulares renais; o tronco medial se anastomosa com veias do ureter; existem anastomoses entre os dois troncos venosos. [33,41]

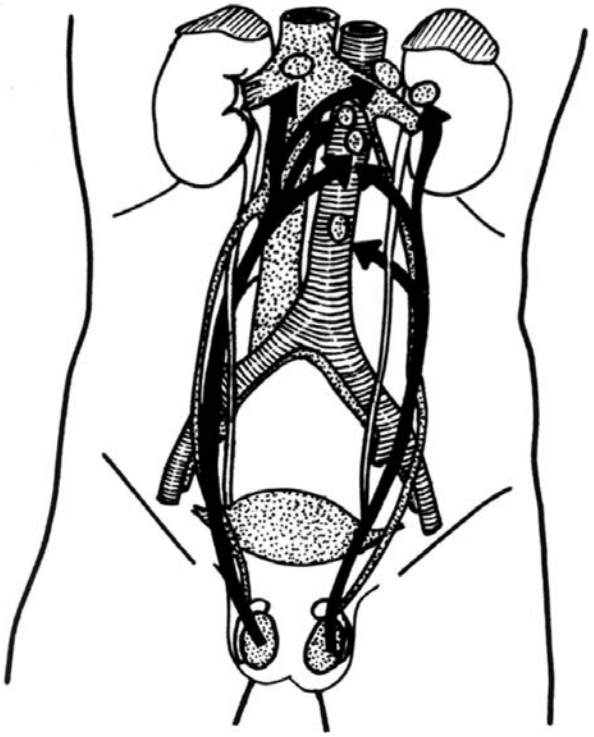
A varicocele consiste na dilatação das veias testiculares, principalmente do lado esquerdo, seu tratamento é cirúrgico e consiste na ligadura das veias varicosas. Um dos fatores envolvidos na recidiva após a cura cirúrgica da varicocele é a distribuição anatômica das veias testiculares no retroperitônio.[63]

Figura 55. *Trajeto abdominal da veia gonadal. Na região da quarta vértebra lombar a veia gonadal se bifurca num tronco lateral que se anastomosa com veias retroperitoneais e em um tronco medial que drena para a veia cava inferior. VG – Veia gonadal, m – tronco medial; l – tronco lateral.*



A drenagem linfática da bolsa escrotal é feita para os linfonodos inguinais superficiais. O testículo direito drena para linfonodos retroperitoneais situados ao longo do pedículo renal e da veia cava inferior e entre a veia cava inferior e a aorta. O testículo esquerdo tem sua linfa drenada para linfonodos situados ao longo do hilo renal esquerdo e da artéria aorta (Figura 56). Um dos principais meios de disseminação dos tumores testiculares é a via linfática. O conhecimento da drenagem linfática do testículo e da bolsa escrotal tem implicação no diagnóstico e terapêutica desses tumores.[64]

Figura 56. *Drenagem linfática do testículo.*



Epidídimo

O epidídimo é o órgão responsável pela maturação, reserva e transporte dos espermatozoides. É a primeira porção da via eferente do testículo. Está localizado na face posterolateral do testículo (Figura 47). Apresenta uma porção superior dilatada, a cabeça, uma porção central, o corpo e uma extremidade inferior afilada, a cauda.

A cabeça do epidídimo está diretamente ligada ao polo cranial do testículo pelos dutos eferentes. A cauda está ligada ao polo inferior do testículo por tecido areolar e por uma reflexão da túnica vaginal. Um recesso da túnica vaginal, o seio do epidídimo ou mesórquio, está entre o corpo do epidídimo e a face lateral do testículo.[41]

Turek[65] sugeriu uma classificação da relação entre o testículo e o epidídimo em seis grupos (Figura 57): Tipo1 – epidídimo unido ao testículo pela cabeça e cauda; Tipo 2 – epidídimo totalmente unido ao testículo; Tipo 3 – disjunção da cauda epididimária; Tipo 4 – disjunção de cabeça epididimária; Tipo

5 – disjunção total do epidídimo; Tipo 6 – atresia epididimária. As anatomias do tipo 1 e 2 são consideradas normais e os demais tipos são anomalias anatômicas comumente encontradas em pacientes com criptorquia (Figura 58).[66,67]

Figura 57. *Desenho esquemático evidenciando a classificação das relações anatômicas entre o testículo e o epidídimo. Tipo 1 – epidídimo unido ao testículo pela cabeça e cauda; Tipo 2 – epidídimo totalmente unido ao testículo; Tipo 3 – disjunção da cauda epididimária; Tipo 4 – disjunção de cabeça epididimária; Tipo 5 – disjunção total do epidídimo; Tipo 6 – atresia epididimária.*

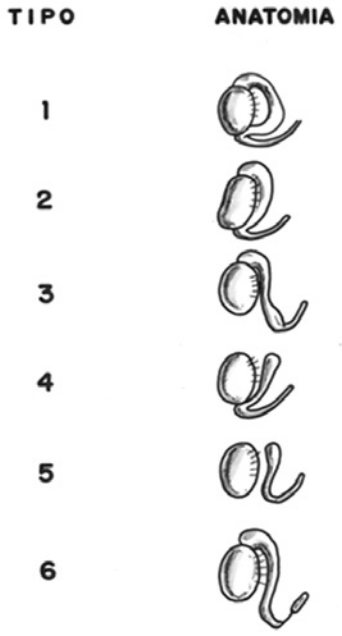


Figura 58A. *Paciente com criptorquia apresentando disjunção de cauda do epidídimo (anatomia do tipo 3). T = Testículo; E= Epidídimo e * = gubernáculo testicular.*

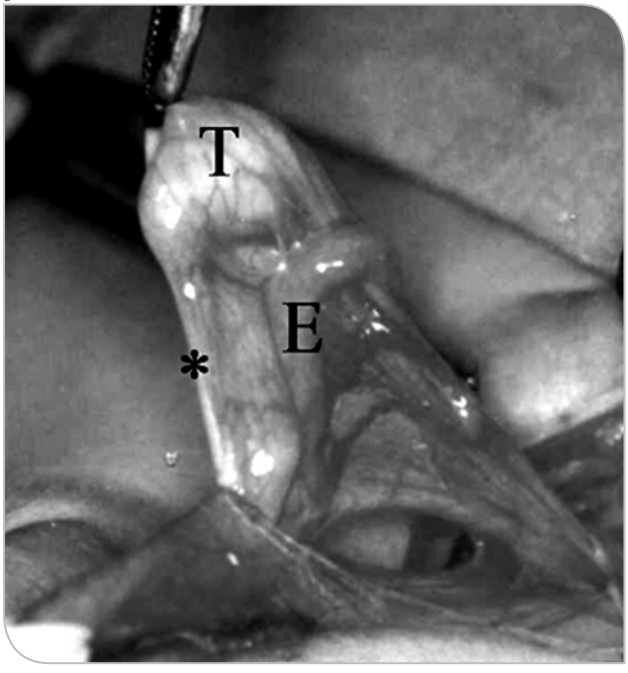
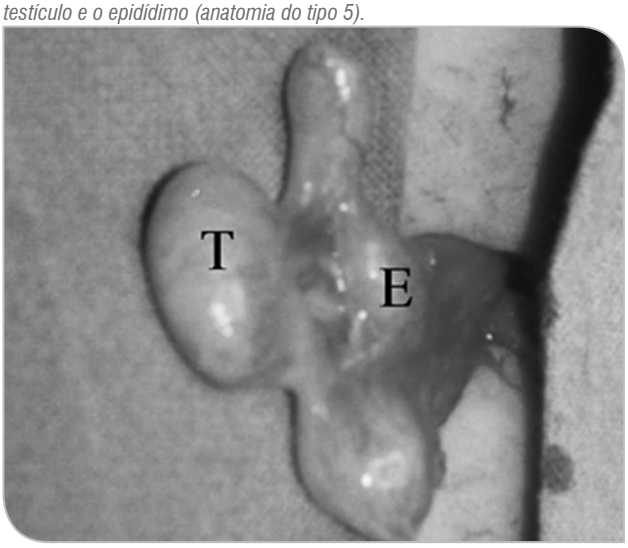
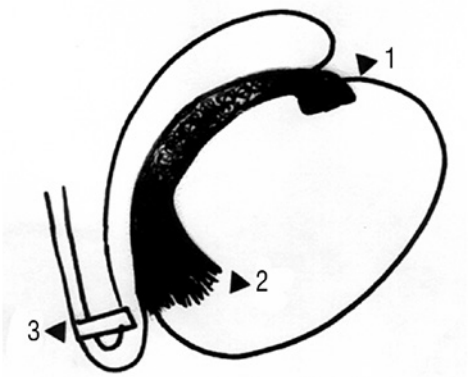


Figura 58B. *Paciente com criptorquia apresentando disjunção total entre o testículo e o epidídimo (anatomia do tipo 5).*



Shafik[68], num estudo de 38 cadáveres, relata a presença de três ligamentos epididimários. Os ligamentos unem respectivamente o polo superior do testículo à cabeça do epidídimo; o polo inferior do testículo à cauda do epidídimo e o duto deferente à cauda do epidídimo (Figura 59). Esses ligamentos são dobras da porção visceral da túnica vaginal, sendo importantes para a fixação do testículo e do epidídimo.

Figura 59. *Ligamentos testiculares segundo Shafik (1987): 1 - Ligamento superior do epidídimo; 2 - Ligamento inferior do epidídimo; 3 - Ligamento do duto deferente.*



Os dutos eferentes do testículo, em número de 12 a 15, são retos e se tornam tortuosos após penetrar na cabeça do epidídimo. Nessa região formam massas em forma de cunha, os lóbulos do epidídimo (Figura 53), indo desembocar no duto do epidídimo. Este duto é enovelado e forma o corpo e a cauda do epidídimo. O duto epididimário aumenta de diâmetro e espessura à medida que se aproxima da cauda do epidídimo onde se torna o duto deferente. As convoluções epididimárias são mantidas por fino tecido areolar e por tecido fibroso.[33]

A cabeça e o corpo do epidídimo, são supridos pela artéria epididimária, originada da artéria testicular, a uma distância variável do epidídimo. Essa artéria, geralmente, se

origina na região do canal inguinal e forma um arco anastomótico com a artéria deferencial. A cabeça do epidídimo recebe suprimento arterial adicional da artéria testicular. Três artérias contribuem para a irrigação da cauda do epidídimo: a artéria epididimária, artéria deferencial e artéria testicular. Pode haver uma quarta artéria, ramo da artéria cremastérica participando da irrigação dessa região.[33,41]

As veias do corpo e cauda do epidídimo formam uma rede anastomótica chamada veia epididimária de Hoeber. As veias principais do epidídimo se juntam com o plexo pampiniforme.[33]

A drenagem linfática do epidídimo é feita por duas vias: os linfáticos da cabeça e do corpo drenam para os linfáticos testiculares; os linfáticos da cauda drenam para os linfonodos ilíacos externos.

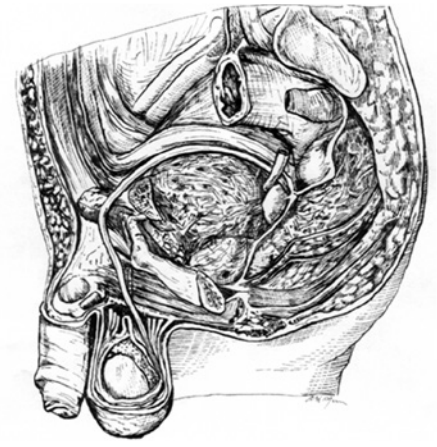
Os nervos do testículo e epidídimo acompanham os vasos testiculares e são derivados do décimo e décimo primeiros segmentos da medula espinhal, através dos plexos renal e aórtico.

Duto deferente

O duto deferente é uma continuação do duto epididimário que transporta os espermatozoides do epidídimo até o duto ejaculatório. O duto deferente se inicia na cauda do epidídimo, onde é tortuoso, ascende pelo lado medial do epidídimo onde é circundado pelo plexo pampiniforme, fazendo parte do funículo espermático. Continua em direção superior para o anel inguinal externo e nessa região pode ser facilmente palpável. É o elemento mais posterior e de consistência endurecida no funículo espermático, sendo esse o local onde o duto deferente é abordado durante as vasectomias.[33]

Após passar pelo canal inguinal curva-se em torno da artéria epigástrica inferior e ascende anteriormente à artéria ilíaca externa, voltando-se posterior e inferiormente, cruzando os vasos ilíacos externos e penetrando na pelve (Figura 60). Cruza a face medial do ureter, atingindo a face posterior da bexiga, percorrendo em direção inferior e medial sobre a face medial da vesícula seminal. Nessa região o duto é dilatado e tortuoso, sendo denominado ampola, se unindo ao duto da vesícula seminal, formando o duto ejaculatório.

Figura 60. *Trajeto do duto deferente.*

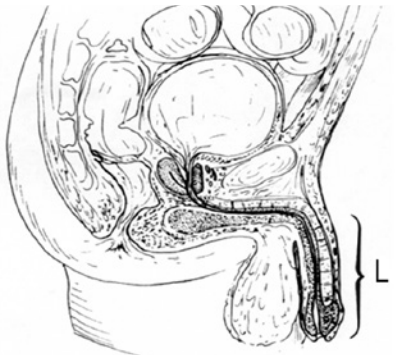


A irrigação arterial do duto deferente é feita pela artéria deferencial, um ramo da artéria ilíaca interna; a drenagem venosa é feita por um plexo que se situa ao redor do duto deferente.

Anatomia do pênis

O entendimento da anatomia peniana é fundamental para a compreensão do mecanismo da ereção. O pênis é dividido em duas porções: a raiz, situada no espaço superficial do períneo que é responsável pela fixação e estabilidade do pênis e a porção livre, que forma a maior parte do órgão e é constituído por três estruturas eréteis, os dois corpos cavernosos e o corpo esponjoso que apresenta uma expansão distal coberta por pele, a glande do pênis[33,41] (Figura 61).

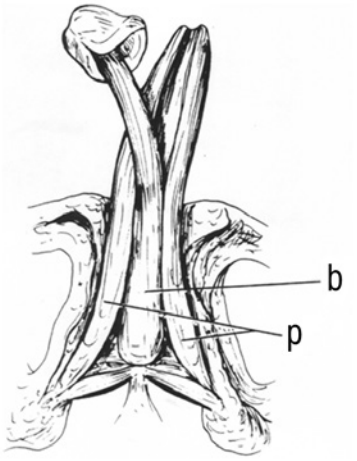
Figura 61. *Esquema mostrando a raiz e a porção livre (L) do pênis.*



Raiz do pênis

A raiz do pênis é formada por uma extremidade central dilatada, o bulbo e duas porções laterais os ramos ou pilares do pênis (Figura 62). O bulbo do pênis fica localizado no intervalo entre os dois ramos, estando fixado à superfície inferior da face inferior do diafragma urogenital, continua-se anteriormente com o corpo esponjoso e é atravessado em sua porção central pela uretra bulbar, sendo envolvido pelo músculo bulboesponjoso.[33,41]

Figura 62. *Desenho esquemático evidenciando os corpos eréteis penianos. Na raiz do pênis podemos observar o Bulbo (B) e os ramos ou pilares penianos (P).*



A contração do músculo bulboesponjoso 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 isquiocavernosos; a contração desses músculos é responsável pela compressão da raiz do pênis, levando a um aumento na pressão dentro do corpo cavernoso o que aumentaria a rigidez peniana.[69] A contração dos músculos isquiocavernosos atuaria aumentando a rigidez peniana principalmente durante a penetração.[48,49]

Porção livre do pênis

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.

Glande e prepúcio

A glande é a porção distal dilatada do corpo esponjoso (Figura 62), apresenta uma elevação que a separa do corpo do pênis chamada de coroa da glande e é separada do prepúcio pelo sulco balanoprepucial.[33,48] O prepúcio apresenta uma extensão vascularizada da mucosa que se fixa na porção ventral da glande, denominada de freio do prepúcio (Figura 63). No ápice da glande está localizado o meato externo da uretra. Nesta região fica localizada a fossa navicular, segunda região mais dilatada da uretra, só perdendo para a uretra prostática.[33,48] A fossa navicular é melhor visualizada, se realizarmos um corte sagital da glande (Figura 64).

Figura 63. *Corte transverso da glande em um feto do segundo trimestre gestacional corado pela hematoxilina e eosina em um aumento de 40 vezes. Notar que a glande é formada somente por corpo esponjoso e circunda totalmente a uretra. P – prepúcio.*

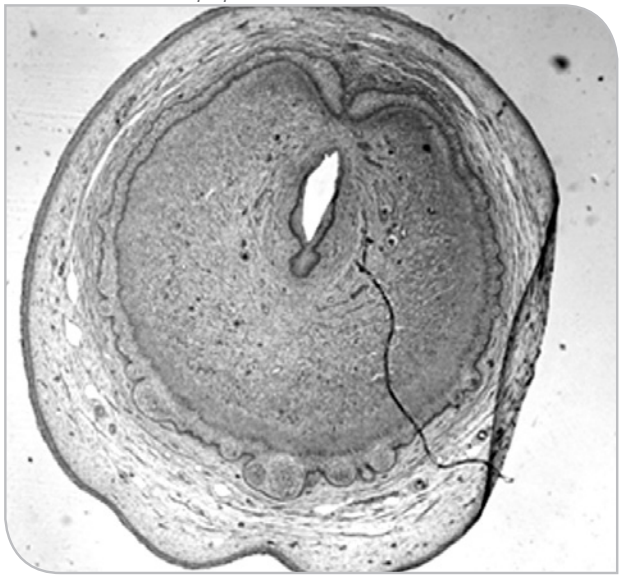


Figura 64. *Corte sagital do pênis de um cadáver formolizado evidenciando a fossa navicular da uretra glandar.*

O prepúcio é um tecido mucocutâneo especializado e muito inervado que cobre e protege a glande. Ao nascimento a glande não pode ser exposta em razão de sua face interna epitelial estar fusionada com a glande. Após os 2 ou 3 anos de idade, cistos de queratinização acabam por romper as aderências prepuciais e, juntamente com as ereções intermitentes, alargam o anel fimótico, expondo a glande. Cerca de 80 a 90% dos meninos não circuncisados são capazes de expor a glande após os 3 anos de idade.[70]

A fimose fisiológica acomete 96% dos recém-natos e diminui sua incidência com a idade. Aos 3 anos, 10% dos pacientes apresentam fimose e aos 14 anos essa incidência atinge 1%[71] (Figura 65). O processo natural do alargamento do prepúcio pode sofrer alterações mediante episódios de balanopostites e adelgaçamento e lesão do prepúcio por tração traumática do anel levando a formação de fibrose cicatricial e a impossibilidade de exposição da glande.

Figura 65. *Paciente de 4 anos de idade, portador de fimose, com incapacidade de exposição da glande.*

Existem vários tipos de classificação da posição do anel fimótico[72-74], porém apenas Kayaba demonstra o formato e o grau de retratibilidade do prepúcio anatomicamente.[75] Segundo essa classificação existem quatro grupos de acordo com o grau de retração do prepúcio[75] (Figura 66). No grupo A o prepúcio não apresenta nenhuma retração; o grupo B apresenta apenas exposição do meato uretral; no Grupo C, consegue-se exposição de metade da glande e no grupo D a exposição da glande é incompleta em decorrência da presença de aderências no sulco balanoprepucial.

Figura 66. *Esquema com base no trabalho de Kayaba[75] evidencia os quatro tipos de prepúcio de acordo com a posição do anel e sua capacidade de retração: Grupo A - nenhuma retração do prepúcio; Grupo B - exposição do meato uretral; Grupo C - exposição de metade da glande e Grupo D: exposição da glande com aderências no sulco balanoprepucial.*

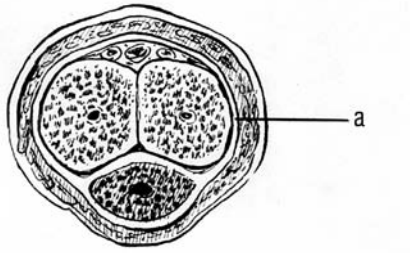
Corpo do pênis

O corpo do pênis é formado por três estruturas eréteis que se ingurgitam de sangue durante a ereção, os dois corpos cavernosos e o corpo esponjoso. Os corpos cavernosos estão situados na região dorsal do pênis, ou seja, a região posteros-superior, quando o pênis está em ereção. 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.[48,76]

Se fizermos um corte transversal no corpo do pênis (Figura 67), observaremos que os corpos eréteis estão envolvidos por uma série de estruturas. Abaixo da pele observamos a tela subcutânea, chamada fáscia superficial do pênis.

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 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. A fáscia de Buck é uma fáscia forte e membranácea, envolvendo ambos os corpos cavernosos e o corpo esponjoso.[41,48,76]

Figura 67. *Corte transverso do corpo do pênis mostrando a disposição dos corpos cavernosos e a túnica albugínea (A).*



Sobre a fáscia profunda do pênis, encontramos um envoltório fibroso denso, a túnica albugínea do pênis. A porção da túnica albugínea que envolve os corpos cavernosos é mais espessa do que a túnica albugínea que envolve o corpo esponjoso (Figura 68). Da túnica albugínea partem numerosas trabéculas que dividem o interior dos corpos eréteis em espaços cavernosos.[76]

A túnica albugínea, principalmente a porção que envolve os corpos cavernosos tem papel importante na ereção peniana. A túnica albugínea dos corpos cavernosos é constituída principalmente de feixes colágenos espessos, contendo poucas fibras elásticas (Figura 68). 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 espessura é de 0,5 mm.

A túnica albugínea é formada quase inteiramente por fibras colágenas espessas. Desde a superfície profunda da túnica, colunas fibrosas penetram a substância do corpo cavernoso 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 passam no interior de verdadeiros estojos da túnica albugínea que 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.[77]

Figura 68. *Pênis de um feto do terceiro trimestre gestacional cortado transversalmente, corado pelo Sirius red que evidencia o colágeno representado pela região mais escura da imagem, notar a grande concentração de fibras colágenas na túnica albugínea. Aumento de 40 vezes.*

Artérias do pênis

O pênis é irrigado pelas duas artérias pudendas internas, ramos da artéria ilíaca interna (hipogástrica). 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 (Figura 69). A artéria cavernosa se situa no interior do corpo cavernoso, a artéria bulbouretral é responsável pela irrigação do corpo esponjoso e uretra e a artéria dorsal do pênis fica situada entre a túnica albugínea e

a fáscia de Buck. As artérias penianas se ramificam originando artérias menores que se dirigem para os espaços cavernosos, as artérias helicinais[33,41,48] (Figura 70).

Figura 69. Artérias do pênis. A) Ramificação da artéria pudenda interna, mostrando o trajeto dos ramos penianos. B) Corte transverso do corpo peniano evidenciando a disposição das artérias do pênis.

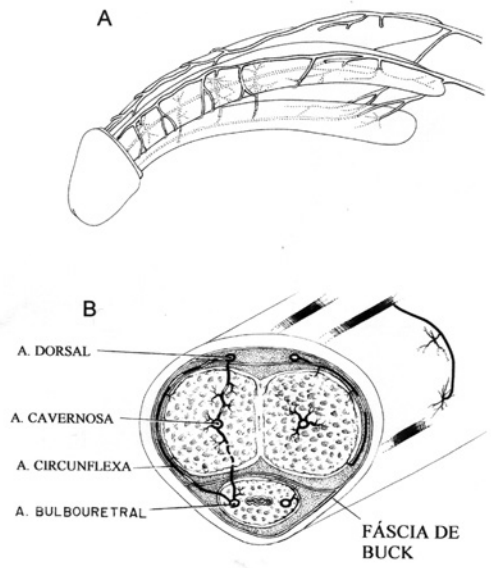
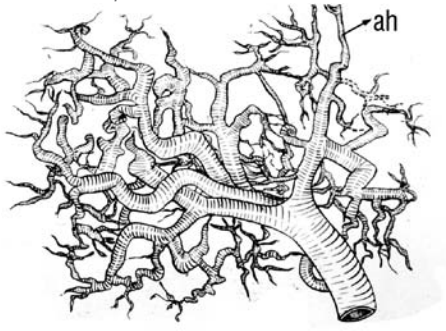


Figura 70. Desenho esquemático evidenciando as artérias helicinais do pênis.



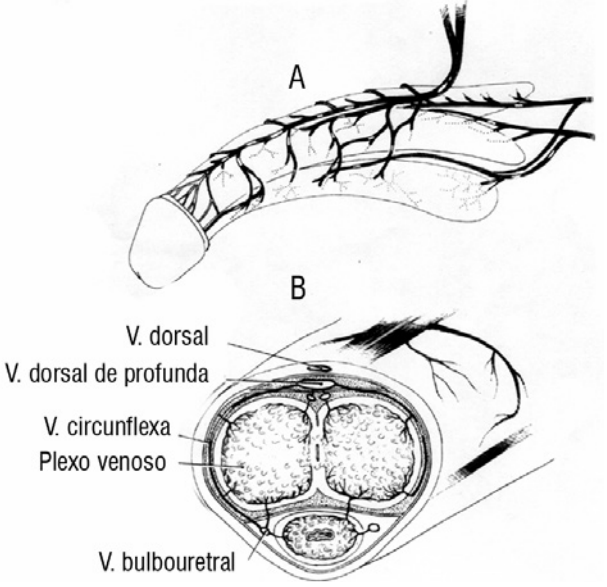
As artérias cavernosas e seus ramos helicinais são envolvidos por uma bainha fibrosa. Essas bainhas estabelecem ligações com as trabéculas da túnica albugínea. A pressão durante a ereção é muito alta, as artérias se tornariam inabilitadas a funcionar se não fossem envolvidas por bainhas fibrosas. Esse 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 cavernosas, correndo paralelamente ao eixo 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.[41,48]

Coxins arteriais foram descritos por Conti em 1952 e com base nesses achados morfológicos foi proposta uma teoria de regulação vascular que prevaleceu por muitos anos. Nos últimos anos alguns autores[78] colocaram em dúvida os achados anatômicos de Conti e propuseram que aquelas estruturas descritas eram alterações ateroescleróticas das artérias penianas. Em 1988 Conti[79] confirmou todos os seus achados anteriores e provou que os coxins realmente existem, não são alterações ateroescleróticas e sua teoria morfológica de regulação do fluxo sanguíneo no pênis voltou a vigorar.

Veias do pênis

A drenagem venosa dos corpos eréteis penianos se origina em pequenas vênulas advindas dos espaços perisinusoidais situados abaixo da túnica albugínea. Essas veias drenam para as veias emissárias, que atravessam a túnica albugínea e desembocam nas veias circunflexas, situadas lateralmente aos corpos eréteis. As veias circunflexas drenam para a veia dorsal profunda do pênis que por sua vez desemboca no plexo venoso periprostático (Figura 71). 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 71. Veias do pênis. A) Formação do plexo venoso periprostático. B) Corte transverso do corpo do pênis mostrando a disposição das veias.

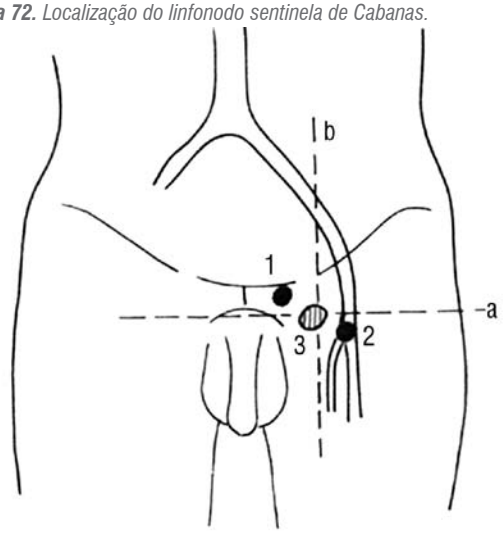


Drenagem linfática do pênis

O conhecimento da drenagem linfática do pênis é importante para a compreensão da disseminação dos tumores epidermoides deste órgão. A pele e o prepúcio drenam para os linfonodos superficiais da região inguinal, situados acima da fáscia lata.

A glande e o restante do pênis drenam para linfonodos inguinais profundos, situados profundamente à fáscia lata e para linfonodos ilíacos externos. De especial importância na disseminação dos tumores de pênis é o chamado linfonodo sentinela de Cabanas, situado medialmente à crossa da safena (Figura 72), sendo o primeiro local de acometimento na disseminação linfoide dos tumores de pênis.[64]

Figura 72. Localização do linfonodo sentinela de Cabanas.



1 - Tuberosidade pubiana
2 - Crossa da safena
3 - Linfonodo "sentinela"

Nervos do pênis

O pênis é inervado pelos nervos dorsais do pênis, que são ramos do nervo pudendo, inervando a pele e principalmente a glande; os ramos profundos dos nervos perineais, que entram no bulbo, e inervam principalmente a uretra e os nervos cavernosos do pênis, ramos do plexo hipogástrico inferior, responsáveis pela inervação autonômica do pênis, inervando os corpos eréteis penianos[35] (Figura 73).

Figura 73. Desenho esquemático evidenciando a divisão do plexo hipogástrico superior (S) e a formação do plexo hipogástrico inferior (I) que origina o nervo cavernoso (em cinza).

Os nervos cavernosos são muito importantes no processo da ereção. Eles apresentam características anatômicas diferentes dos outros nervos, estando localizados em túneis fibrosos nos quais numerosas bandas fibrosas estabelecem conexão. Durante a ereção, quando o corpo cavernoso está repleto de sangue desenvolve grande pressão, esses túneis fibrosos perineurais, que estão conectados a todos os elementos fibrosos do corpo cavernoso, inclusive a albugínea, tornam-se estirados e previnem a compressão dos nervos cavernosos durante a ereção. A pressão intracavernosa no estado ereto pode ser 10 vezes maior do que a pressão sistólica. No pênis flácido os nervos são espiralados ou ondulados. Esse espiralamento e ondulação dos nervos, exatamente como as artérias helicinais, permite o seu alongamento e ajuste às mudanças de dimensão do corpo cavernoso durante a ereção.[78]

Referências

1. Sampaio FJB. Anatomy of the kidney for endourology. In: Segura JW (ed.). Smith's textbook of endourology. Part II: Percutaneous surgery. St. Louis: Quality Medical, p.150, 1996.
2. Sampaio FJB, Favorito L.A, Rodrigues HC. Anatomia do sistema urinário aplicado à urologia, em Barata e Carvalhal: Urologia Princípios e Prática, capítulo 1, ArtMed, Porto Alegre, 1999.
3. Hooper KD, Sherman JL, Luethke JM. The retrorrenal colon in the supine and prone patient. Radiology, 162: 4433, 1987.
4. Sampaio FJB, Favorito L.A. Ureteropelvic Junction stenosis: vascular anatomical background for endopyelotomy. J Urol, 150: 1787, 1993.
5. Sampaio FJB. Renal arterial pedicle: anatomic analysis applied to urologic and radiologic procedures. In: Sampaio FJB, Uflacker R (eds). Renal anatomy applied to urology, endourology and interventional radiology. New York: Thieme Medical, p. 47, 1993.
6. Delmas V, Hidden G, Dauge MCI. Remarques sur les lymphatiques du rein: le premier relais nodal. Bull SocAnat, 13: 105, 1989.
7. Badlani G, Eshghi M, Smith AD. Percutaneous surgery for ureteropelvic junction obstruction (endopyelotomy): technique and early results. J Urol ,135: 26-28, 1986.
8. Clayman RV, Basler JW, Kavoussi L, Picus DD. Ureteronephroscopicendopyelotomy. J Urol, 144: 246-252, 1990.
9. Sampaio FJB. Relationship between segmental arteries and pelviureteric junction. Brit J Urol, 68: 214-217, 1991.
10. Sampaio FJB, Favorito LA. Ureteropelvic junction stenosis: vascular anatomical background for endopyelotomy. J Urol, 150: 1787-1791, 1993.
11. Sampaio FJB. Vascular anatomy at the ureteropelvic junction. UrolClin North Am, 25: 251-258, 1998.
12. Sampaio FJB. Ureteropelvic junction anatomy. Atlas UrolClin North Am, 22, 2003.
13. Meretyk I, Meretyk S, Clayman RV. Endopyelotomy: comparison of ureteroscopic retrograde and antegrade percutaneous techniques. J Urol, 148: 775-783, 1992.
14. Sampaio FJB, Passos MARF. Renal arteries: anatomic study for surgical and radiological practice. SurgRadiolAnat, 14: 113-117, 1992.
15. Uflacker R. Percutaneous kidney procedures. Endopyelotomy. In Sampaio FJB, Uflacker R (eds). Renal Anatomy Applied to Urology, Endourology, and Interventional Radiology. New York: Thieme Medical Publishers, 1993, pp 90-96.
16. Sampaio FJB. Ureteropelvic Junction Anatomy. In: Ureteropelvic Junction Obstruction. Edited by G.M. Preminger, Philadelphia: W.B. Saunders Co, Atlas of the Urologic Clinics, 11: 129-140, 2003.
17. Wolf JS, Humphrey PA, Rayala HJ, Gardner SM, Mackey RB, ClaymanRV.Comparative ureteral anatomy. J Endour, 10: 527, 1996.
18. Abdel-Razzak OM. Ureteral anatomy. In Smith's Textbook of endourology, Quality Medical Publishing, p.388, 1996.
19. BreeRl, Grenn B, Keiller DL, Genet EF. Medial deviation of the ureter secondary to psoas muscle hypertrophy. Radiology, 118: 691, 1976.
20. Kabalin JN. Surgical anatomy of genitourinary tract - Anatomy of the retroperitoneum and kidney. In: Campbell's Urology, 6a. ed., New

York, Saunders, 1992.
21. Redman JF. Anatomy of the genitourinary system. In Adult and Pediatric Urology, 3 ed, Mosby - Year book, 1996.
22. Tanagho EM, Meyers FH, Smith DR. The trigone: Anatomical and physiological considerations. In relation to the ureterovesical junction. J Urol, 100: 623, 1968.
23. Gardner E, Gray DJ, O'rahilly R. Anatomia - Estudo Regional do Corpo Humano. 3a. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1972.
24. Netter F. Reproductive System. Vol 2. Ciba, New Jersey, 1978.
25. Favorito LA, Sampaio FJB: Anatomia aplicada da pelve em Garcia Marques: Técnica operatória e cirurgia experimental, capítulo 16, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2005.
26. Sampaio FJB, Favorito LA: Anatomia do trato urinário em Bruschini, Truzzi e Srougi: Distúrbios urológicos da gravidez, capítulo 1, Manole, São Paulo, 2006.
27. Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz E W, Voge D, Riedmiller H: Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: Results of na autopsy study and implications for the clinic. J Urol, 156: 1969-1971, 1996.
28. Gosling JA, Dixon JS, Humpherson JR: Gross anatomy of the kidneys and upper urinary tract. In: Functional anatomy of the urinary tract and integrated text and colour atlas. London: Churchill & Livingstone, 1983.
29. Hinman Jr F: Bladder, ureterovesical junction and rectum. In: Atlas of urosurgical anatomy. Philadelphia: Saunders, p.309, 1993.
30. Bauer SB: Urodinamics in Children. In Pediatric Urologiy – Ashcraft. Philadelphia: Saunders, p.49, 1990.
31. Chancellor MB, Yoshimura N: Physiology and Pharmacology of the bladder and urethra. In: Campbell's Urology, 8a. ed., New York, Saunders, P. 831, 2002.
32. Martin JH: Neuroanatomy, Text and Atlas. Appleton& Lange, 1996.
33. Sampaio F.J.B.; Favorito L.A.; Rodrigues H.C. Anatomia do sistema urinário aplicado à urologia, em Barata e Carvalhal: Urologia Princípios e Prática, capítulo 1, ArtMed, Porto Alegre, 1999.
34. Villers A.; Mcneal J.E.; Freiha F.S.; Boccon-Gibod L.; Stamey T.A.: Invasion of denovilliers' fascia in radical prostatectomy specimens. J Urol, 149: 793-798, 1993.
35. Ophoven A., Roth S.: The anatomy and embryological origins of the fascia of Denoviliers: A medico-historical debate. J Urol, 157: 3-9, 1997.
36. Myers R.P.; Goellnner J.R.; Cahill D.R.: Prostate shape, external striated urethral sphincter and radical prostatectomy: The apical dissection. J Urol, 138: 543-550, 1987.
37. Sampaio F.J.B.: Neoplasia prostática: Conceitos anatômicos fundamentais para a compreensão da patologia benigna e maligna. J.Bras. Urol. 18: 121-124. 1992.
38. Mcneal J.E.; Redwine E.A.; Freiha F.S.; Stamey T.A.: Zonal distribuition of prostatic adenocarcinoma: Correlation with histologic pattern and direction of the spread. Am. J. Surg. Path. 12: 897, 1988.
39. Oerlich T.M.: The urethral sphincter muscle in the male. Amer J Anat, 158: 229-246, 1980.
40. Brooks J.D.; Chao W.M.; Kerr J.: Male pelvic anatomy reconstructed from the visible human data set. J Urol, 159: 868-872, 1998.
41. Netter F. Reproductive System. Vol 2. Ciba, New Jersey, 1978.
42. Manley C.B.: The striated muscle of the prostate. J Urol, 95: 234-240, 1966.
43. Brooks J.D.: Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Campbell's Urology, 8a. ed., New York, Saunders, P. 41, 2002.
44. Myers R.P.: Anatomical variation of the superficial preprostatic veins with respect to radical retropubic prostatectomy. J Urol, 145: 992-993, 1991.
45. Weingartner K.; Ramaswamy A.; Bittinger A.; Gerharz E. W.; Voge D.; Riedmiller H.: Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: Results of an autopsy study and implications for the clinic. J Urol, 156: 1969-1971, 1996.
46. Favorito LA, Sampaio FJB: Anatomia aplicada da pelve em Garcia Marques: Técnica operatória e cirurgia experimental, capítulo 16, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2005.
47. Nguyen H.T, Etzell J, Turek P.J: Normal human ejaculatory duct anatomy: A study of cadaveric and surgical specimens. J. Urol., 155: 1639-1642, 1996.
48. Gardner E, Gray DJ, O'rahilly R: Anatomia - Estudo Regional do Corpo Humano. 3a. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1972.
49. Parker RM, Robison JR: Anatomy and diagnosis of torsion of the testicle. J urol, 106: 243-247, 1971.
50. Scorer CG, Farrinton GH: Congenital anomalies of the testis: Cryptorchidishm, testicuar torsion, inguinal hernia and hydrocele. In: Campbell's Urology, 4th ed, vol 2. Philadelphia: WB Saunders co, 1979.
51. Elder JS: Epididymal anomalies associated with hydrocele/hernia and cryptorchidism: Implications regarding testicular descent. J Urol 148: 624-626, 1992.
52. Gill B, Kogan S, Starr S, Reda E, Levitt S: Significance of epididymal and ductal anomalies associated with testicular maldescent. J Urol 142: 556-558, 1989.
53. Gill B, Kogan S: Cryptorchidism. Currentconcepts. PedClin N Amer, 44: 1211-1227, 1997.
54. Marshall FF: Anomalies associated with cryptorchidism. UrolClin N Amer, 9: 339-347, 1982.
55. Johansen TEB: Anatomy of the testis and epididymis in cryptorchidism. Androl, 19: 565-569, 1987.
56. Rolnick D, Kawanoue S, Szanto P, Bush IM: Anatomical incidence of testicular appendages. J Urol, 100: 755-756, 1968.
57. Vermeulen CW, Hagerty CS: Torsion of the appendix testis (Hydatid of Morgagni): report of two cases with a study of the microscopic anatomy. J Urol, 54: 459-465, 1945.
58. Krukowsky ZH, Auld CD: Torsion of the appendix epididymis in a maldescendent testis. BJU, 160: 755-756, 1983.
59. Kernohan NM, Coutts AG, Best PV: Cystoadenocarcinoma of appendix testis. Histopathology, 17:147-154,1990.
60. Noske HD, Kraus SW, Altinkilic BM, Weidner W: Historical milestones regarding torsion of the scrotal organs. J Urol, 159: 13-16, 1998.
61. Favorito LA, Cavalcante AGL, Babinski M: Study on the incidence of testicular and epididymal appendages in patients with cryptorchidism. IntBraz J Urol, 2004: 30: 49-52.
62. Sampaio FJB, FAVORITO L A, Damião R, Gouveia E: Arterial supply of the human fetal testis during its migration. J Urol 161: 1603 - 1605, 1999.
63. Wishahi MM: Detailed anatomy of the internal spermatic vein and the ovarian vein. Human cadaveric study and operative spermatic venography: Clinical aspects. J Urol., 145: 780-784, 1991.
64. Srougi M, Simon SD: Câncer Urológico. São Paulo, Platina, 1990.
65. Turek PJ, Ewalt DH, Snyder HM 3rd, Duckett JW: Normal epididymal anatomy in boys. J Urol. 1994:151:726-7.
66. Favorito LA, Sampaio, FJB: Anatomical Relationships between testis and epididymis during the fetal period in humans (10-36 weeks postconception). EurUrol, 33: 121-123, 1998.
67. Favorito LA, Costa WS, Sampaio FJB: Analysis of anomalies of the epididymis and processus vaginalis in human fetuses and in patients with cryptorchidism treated and untreated with human chorionic gonadotrophin.BJU Int. 2006 Oct;98(4):854-7.
68. Shafik A: Epididymal ligaments: Anatomy and function. Int J Fertil, 32: 324-330, 1987.
69. Claes H, Bijnens B, Baert L: The hemodynamic influence of the ischiocavernosus muscles on erectile function. J. Urol., 156: 986-990, 1996.
70. Orsola, A., Caffaratti, J., Garat, J.M.: Conservative treatment of phimosis in children using a topical steroid. Urology, 56(2): 307-10, 2000.
71. Shankar, K.R., Rickwood, A.M.: The incidence of phimosis in boys. B. J.U.Int., 84(1): 101-2, 1999.
72. Elmore, J.M.; Baker, L.A.; Snodgrass, W.T.: Topical steroid therapy as an alternative to circumcision for phimosis in boys younger than 3 years. J Urol, 168: 1746-1747, 2002.
73. Atilla, K.M., Dundaroz, R., Odabas, O., Ozturk, H., Akin, R., Gokcay,E.: A nonsurgical approach yo the treatment of phimosis: local nonsteroidal anti-inflammatory ointment application. J. Urol., 158(1): 196-7, 1996.
74. Kikiros, C.S.; Beasley, S.W.; Woodward, A.A.: The response of phimosis to local steroid application. PediatrSurgInt, 8: 329, 1993.
75. Kayaba, H.; Tamura, H; Kitajima S.; Fujiwara, Y.; Kato, T.; Kato, T.: Analysis of shape and retractability of the prepuce in 603 japanese boys. J Urol, 156: 1813-1815, 1996.
76. Favorito LA, Sampaio FJB: Anatomia aplicada da pelve em Garcia Marques: Técnica operatória e cirurgia experimental, capítulo 16, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2005.
77. Goldstein AMB, Meehan JP, Morrow JW, Buckley PA, Rogers FA: The fibrous skeleton of the corpora cavernosa and its probable function in the mechanism of erection. Brit. J. Urol., 57:574-578, 1985.
78. Benson GS, McConnell A, Schmidt WA: Penile polsters: Functional structures or atherosclerotic changes? J. Urol., 125: 800-803, 1981.
79. Conti G, Virag R, von Niederhausern W: The morphological basis for the polster theory of penile vascular regulation. Acta Anat., 133: 209-212, 1988.

Capítulo 2

Dr. Luciano Alves Favorito

Embriologia do sistema geniturinário

Palavras-chave: embriologia, sistema urogenital, rim, pênis, uretra, bexiga

Introdução

O conhecimento da embriologia básica dos sistemas urinário e genital é de grande importância para o entendimento das anomalias congênitas que os acometem. O presente capítulo tem como objetivo mostrar o desenvolvimento embriológico urinário e genital e sua associação com as principais anomalias congênitas.

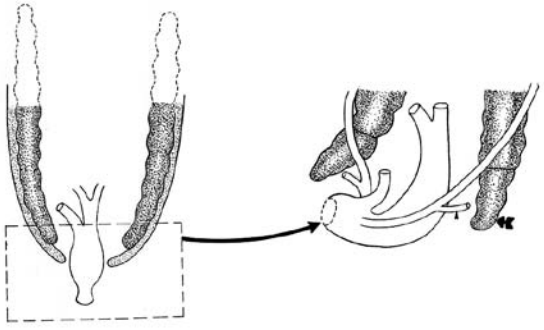
Desenvolvimento do sistema urinário

Rim

O sistema urinário se desenvolve a partir do mesoderma intermediário, que se estende ao longo de todo o comprimento da parede dorsal do embrião.[1-3] Durante a vida intrauterina, o homem desenvolve três rins, que em ordem de surgimento são: pronefro, mesonefro e metanefro (rim definitivo).

O pronefro desenvolve-se em torno da terceira semana de gestação, sofrendo degeneração apoptótica, desaparecendo até a quinta semana gestacional.[4] O mesonefro surge na região média do embrião, em torno da quarta semana gestacional, originando estruturas tubulares. Até o quarto mês o mesonefro desaparece completamente, exceto por poucos elementos que persistem na maturidade. No mesênquima situado na região lateral do mesonefro em desenvolvimento, surgem os dutos mesonéfricos, que avançam caudalmente e se fundem com a porção terminal da cloaca primitiva.[5] A canalização dos dutos mesonéfricos forma uma unidade excretora que apresenta função transitória (Figura 1.1).

Figura 1.1. *Desenho esquemático com base em publicação prévia[5] evidenciando o desenvolvimento do pronefro (pontilhado), mesonefro (área escura) – figura da direita e o do blastema metanefrogênico (seta maior) e broto ureteral (seta menor) – figura da esquerda.*



No início da quinta semana de desenvolvimento, os brotos ureterais se originam na porção distal dos dutos mesonéfricos e avançam para a porção mais caudal dos blocos do mesoderma intraembrionário, o metanefro.[5,6] A fusão do broto uretérico com o blastema metanefrogênico, em torno do trigésimo segundo dia de desenvolvimento, inicia o processo de nefrogênese (Figura 1.1).[6]

O broto ureteral estimula uma transformação mesênquimo-epitelial que originará o rim metanéfrico. Essa transformação não ocorre na ausência do broto ureteral. Especula-se que moléculas produzidas no broto ureteral induzam as modificações que ocorrem no blastema metanefrogênico.[6] A bifurcação do broto ureteral determina o padrão do sistema pielocaliceal e os lóbulos renais correspondentes.[3]

Entre a sexta e a décima semana os rins embrionários ascendem pela parede abdominal posterior, até atingir sua

posição definitiva na região lombar (Figura 1.2). O mecanismo exato dessa migração é desconhecido, mas postula-se que ocorra em função do crescimento diferencial entre a região sacral e lombar do embrião.[3] Durante sua ascensão, os rins modificam o sítio de origem de sua vascularização até as artérias definitivas serem formadas na região lombar do embrião.

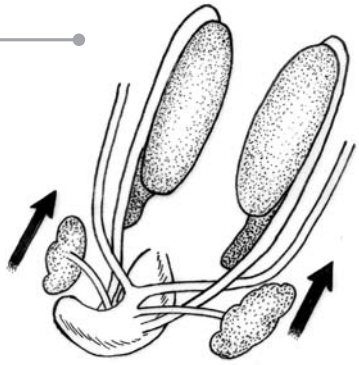


Figura 1.2. *Desenho esquemático com base em publicação prévia[5] evidenciando a ascensão renal (setas) que ocorrem entre a sexta e a décima semanas de desenvolvimento.*

Diversas anomalias podem ocorrer durante o processo de embriogênese renal: agenesia, displasia, anomalias císticas, anomalias de rotação, anomalias vasculares, anomalias de ascensão e anomalias de fusão. As anomalias de ascensão e fusão estão entre as mais frequentes[1-3,5,7] e estão evidenciadas nas figuras 1.3. A, B, C e D

Figura 1.3 A. *Esquema evidenciando as principais anomalias de ascensão e fusão do rim. A) Rim em ferradura; B) Rim pélvico e C) Ectopia renal cruzada com fusão.*

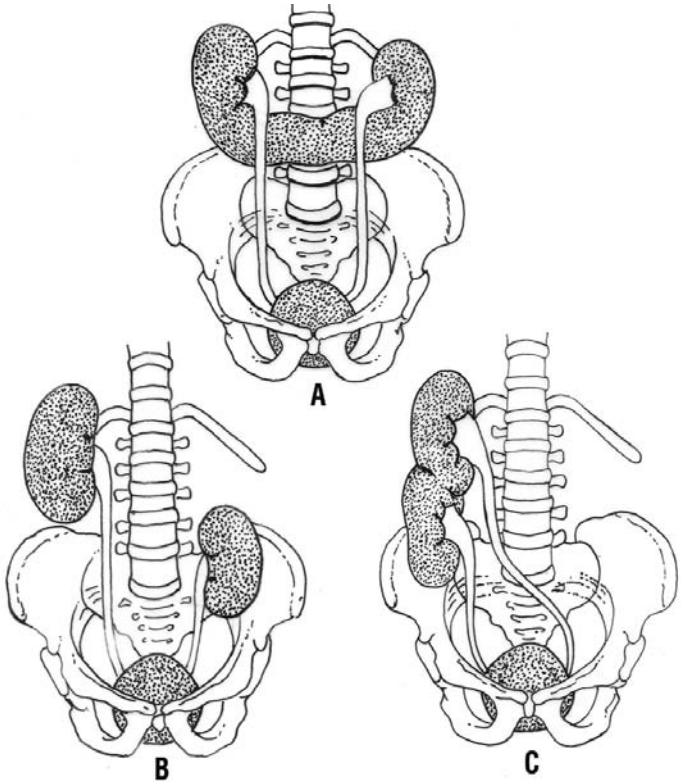
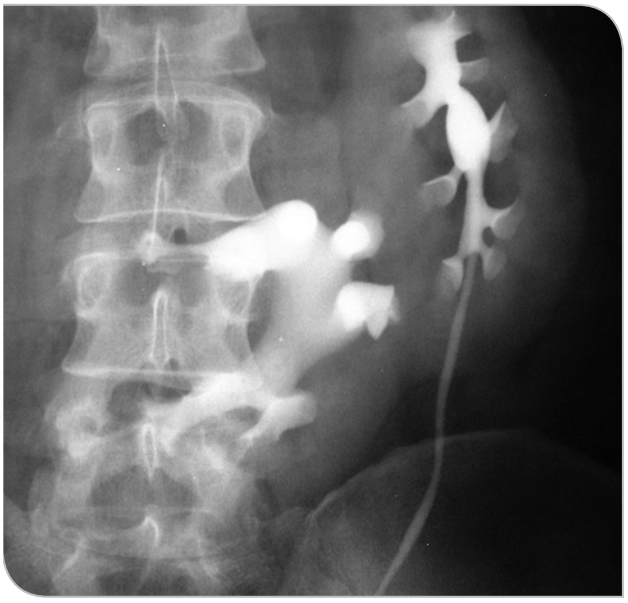


Figura 1.3 B. *Feto do terceiro trimestre gestacional portador de rim em ferradura.*

Figura retirada do artigo de Favorito et al.[7]

Figura 1.3 C. *Feto do segundo trimestre gestacional com anomalia renal de ascensão – rim pélvico.*

Figura 1.3 D. *Urografia excretora de paciente do sexo feminino com 12 anos de idade apresentando ectopia renal cruzada com fusão.*

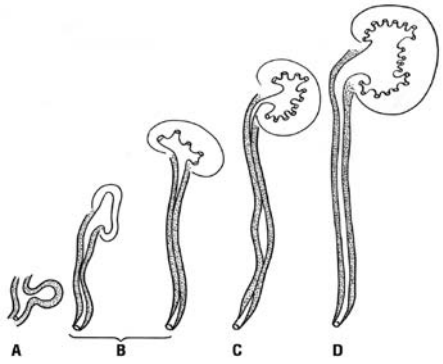


Ureter

O sistema coletor do rim e o ureter se originam a partir do broto uretérico, uma evaginação dorsal do duto mesonéfrico, em torno do vigésimo oitavo dia pós-concepção.[1-3] O broto uretérico apresenta uma porção superior dilatada e uma porção inferior afilada. A porção dilatada do broto uretérico origina a pelve renal e a sua porção inferior origina o ureter.[2]

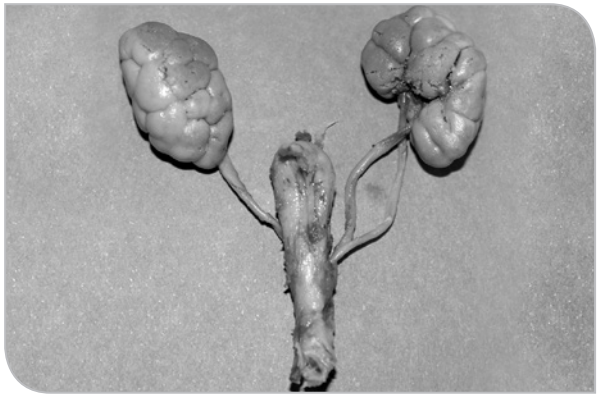
Desde o início de seu desenvolvimento até o trigésimo quinto dia pós-concepção o ureter está patente em toda a sua extensão.[3] No entanto, entre o trigésimo sétimo e o quadragésimo dia pós-concepção a luz do ureter se oblitera, ficando patente em sua porção média[3] (Figura 1.4). Após o quadragésimo dia a luz do ureter se estende rapidamente em direção cranial e caudal e novamente o ureter fica patente (Figura 1.4).

Figura 1.4. *Esquema evidenciando a obliteração e a recanalização do ureter durante o desenvolvimento embrionário. A) Broto uretérico se originando do duto mesonéfrico, com 28 dias pós-concepção; B) Entre os dias 37 e 40 pós-concepção a luz do ureter é progressivamente obliterada; C) A luz do ureter começa a ficar patente novamente, iniciando-se por sua porção média; D) Após o 40º dia pós-concepção a luz do ureter está novamente patente em toda a sua extensão.*



As anomalias de desenvolvimento do ureter ocorrem em cerca de 10% dos pacientes urológicos.[8] As anomalias mais comuns são as duplicações parcial e total, os orifícios ectópicos, as ureteroceles, a incompetência da junção ureterovesical, causando o refluxo vesicoureteral e as obstruções intrínsecas do ureter. A figura 1.5 evidencia um feto do segundo trimestre gestacional com duplicação completa do ureter.

Figura 1.5. *Feto do segundo trimestre gestacional com duplicação completa do ureter esquerdo.*



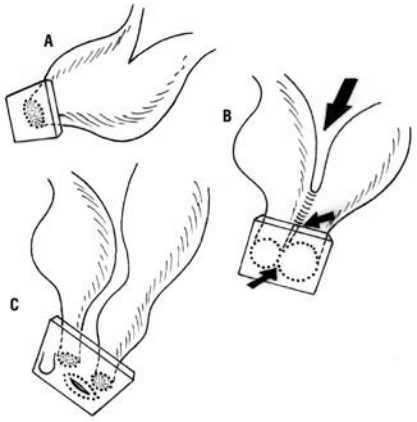
As obstruções ureterais congênitas são mais frequentes na junção pieloureteral e na junção ureterovesical. Segundo Alcaraz[9] as obstruções ureterais congênitas podem ser divididas em dois grandes grupos: obstruções ureterais intrínsecas e obstruções da junção ureterovesical. A obstrução da junção ureterovesical ocorreria decorrente da persistência da membrana ureterovesical (membrana de Chwalla) que oclui essa região temporariamente entre o trigésimo sétimo e o quadragésimo terceiro dia pós-concepção.[10]

Com oito semanas pós-concepção o ureter é um tubo patente, no entanto sem musculatura lisa.[3] O desenvolvimento da camada muscular do ureter tem início após a passagem de urina por essa estrutura, fato que estimularia a miogênese, o que ocorre em torno da décima segunda semana pós-concepção.[3]

Bexiga

A cloaca primitiva é dividida pelo septo urorretal, processo que se estende da quarta até a sétima semana pós-concepção.[1-3] A cloaca é dividida no canal anorretal, posterior e no seio urogenital, localizado anteriormente (Figura 1.6). A membrana cloacal é dividida também em duas porções, a membrana urogenital anteriormente e a membrana anal, posteriormente. O seio urogenital, originado da cloaca primitiva, é dividido em três porções: vesical, pélvica e fálica.

Figura 1.6. *Esquema evidenciando a divisão da cloaca que irá originar o seio urogenital entre a quarta e a sexta semana de gestação. A) Cloaca primitiva; B) Divisão da cloaca pelo septo urorretal (setas); C) Término da divisão da cloaca terminada com a formação do seio urogenital anterior e o canal anorretal posterior.*



A porção vesical é a mais superior e a mais larga do seio urogenital. Inicialmente ela é contínua com o alantoide, cujo lúmen posteriormente se oblitera originando o úraco.[1-3] A segunda porção do seio urogenital, situada abaixo da porção vesical, é a porção pélvica, que originará a próstata e porção membranosa da uretra (Figura 1.6). A porção distal do seio urogenital é a porção fálica, que é fechada externamente pela membrana urogenital (Figura 1.6).

Em torno da quinta semana de desenvolvimento, a porção do duto mesonéfrico situada distalmente à origem dos brotos uretéricos se dilata e é absorvida pela região do seio urogenital(3). Os dutos mesonéfricos se fundem na linha média originando uma região triangular, o futuro trígono vesical.[11]

A bexiga é então dividida sob o ponto de vista embriológico em duas porções: corpo vesical e trígono. O corpo vesical é

derivado do endoderma da região vesical do seio urogenital. O epitélio dessa região é derivado do endoderma do seio urogenital; e a lâmina própria, as camadas musculares e a adventícia derivam do mesênquima esplâncnico adjacente.[1-3]

O trígono se origina da incorporação dos dutos mesonéfricos na base da bexiga em desenvolvimento.[11] Inicialmente esses dutos contribuem para a formação da mucosa do trígono vesical; no entanto esse epitélio é substituído pelo epitélio endodérmico do seio urogenital.[1-3]

Diversas anomalias congênitas podem acometer a bexiga, sendo que as principais abrangem: as anomalias do úraco (originadas por falhas no fechamento do alantoide); as anomalias de septação; os divertículos congênitos de bexiga e a extrofia vesical.

Desenvolvimento do sistema genital masculino

Testículo

O testículo humano se origina a partir de um espessamento do epitélio celomático na região medial do duto mesonéfrico. Durante o desenvolvimento embrionário, no segundo trimestre gestacional, o testículo atravessa a parede abdominal, passando pelo canal inguinal e chega até o escroto (Figura 1.7). Essa migração se inicia em torno da 24ª semana pós-concepção e se completa por volta da 32ª semana pós-concepção.[12,13] Estudos prévios evidenciaram que todos os fetos com mais de 30 semanas pós-concepção já tinham os testículos no escroto (Figura 1.7).[14]

Figura 1.7. *Esquema mostrando a cronologia da migração testicular. Os fetos com idade gestacional entre 10 e 20 semanas pós-concepção tinham a maioria dos testículos situados no abdômen; os fetos com idade entre 21 e 25 semanas pós-concepção tinham a maioria dos testículos situados no canal inguinal e todos os fetos com mais de 30 semanas tinham os testículos situados na bolsa escrotal.*

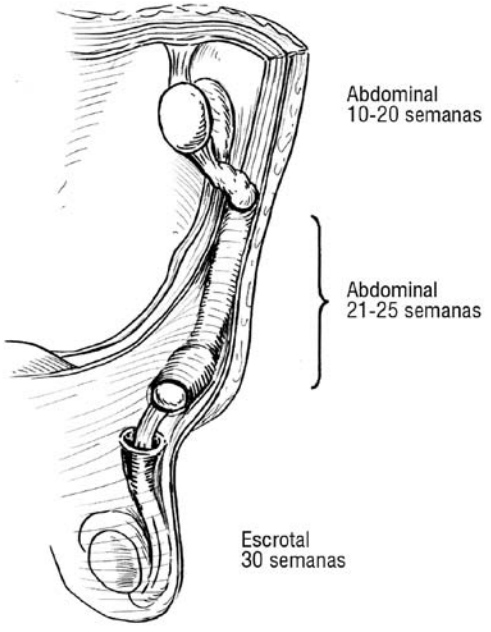


Figura do artigo de Sampaio e Favorito.[14]

A primeira indicação de desenvolvimento gonadal ocorre na quinta semana de gestação, quando surge um espessamento do epitélio celomático na região medial do mesonefro, a crista genital. Nesse local, cordões epiteliais (cordões sexuais primários) crescem para o interior do mesênquima subjacente, iniciando a formação da gônada indiferenciada.[2]

Na sexta semana de gestação, a gônada primitiva é constituída por um epitélio germinativo superficial e por um blastema interno. Na sétima semana, o fator de diferenciação testicular ou gene SRY, localizado no braço curto do cromossomo Y, determina o desenvolvimento da camada medular da gônada indiferenciada e sua transformação no testículo.[15]

Os cordões primários se condensam, ramificam e se anastomosam, dispostos de maneira radial e convergente em direção ao mesórquio, formando os túbulos seminíferos, túbulos retos e posteriormente a rede testicular. Logo, perdem suas conexões com o epitélio superficial, o que é atribuído ao desenvolvimento de uma cápsula fibrosa e espessa, denominada túnica albugínea.[2]

As células germinativas primordiais migram, por meio de movimentos ameboides, da porção caudal do saco vitelino para a crista genital. Essa migração estará completa ao final da sexta semana gestacional.[16] Posteriormente, elas se diferenciam em gonócitos, penetrando nos cordões sexuais que formarão os túbulos seminíferos. Alguns gonócitos aderem à membrana basal dos túbulos e se diferenciam em espermatogônias fetais.[17]

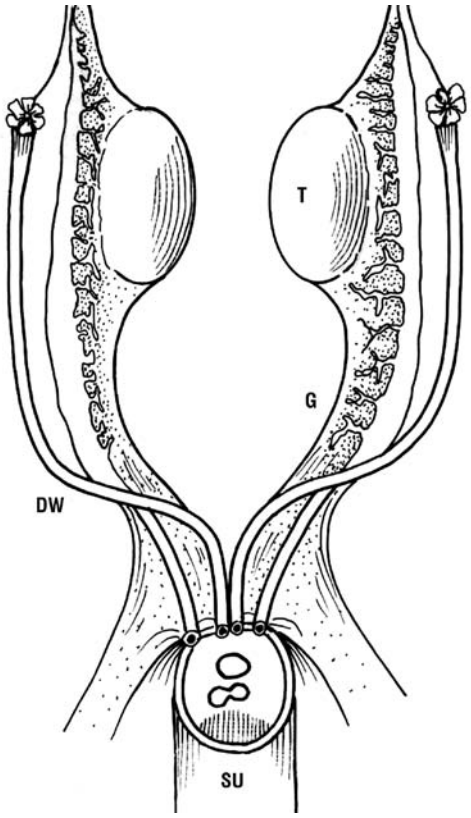
As células de Sertoli se desenvolvem na sexta e sétima semanas gestacionais, a partir do epitélio de revestimento. Produzem o fator inibidor de Müller, que provoca a regressão do duto paramesonéfrico (duto de Müller).[18] No embrião masculino, as extremidades superiores dos dutos paramesonéfricos seriam responsáveis pela formação das hidátides sésseis de Morgagni, identificadas nos polos superiores do testículo e atualmente denominadas apêndices testiculares.[18]

Por volta da nona semana de gestação, as células de Leydig, derivadas do mesênquima, produzem testosterona, que estimula a transformação do duto mesonéfrico (duto de Wolff) no trato genital masculino.[12,15]

Quando o mesonefro degenera, cerca de 5 a 12 túbulos mesonéfricos próximos ao testículo em diferenciação (túbulos epigenitais), persistem, perdem seus glomérulos primitivos e se fusionam com a rede testicular, constituindo os túbulos eferentes.[1,19] Essa fusão ocorre por volta da 12ª semana de gestação, quando tem início a canalização da rede testicular e dos túbulos mesonéfricos, que só se completará próximo à puberdade.[1,2,15]

No terceiro mês de vida fetal, o testículo está em posição retroperitoneal na cavidade da futura pelve. O testículo se desenvolve na porção medial do mesonefro e está unido à área do futuro canal inguinal por uma coluna de mesênquima conhecida por gubernáculo testicular[2] (Figura 1.8). No segundo trimestre gestacional, o testículo e o epidídimo começam a migrar do abdômen até o escroto, completando este percurso por volta da 30ª semana pós-concepção.[14]

Figura 1.8. Esquema mostrando o desenvolvimento do testículo e a formação do epidídimo. T= testículo, G= gubernáculo, DW= duto de Wolff, SU= seio urogenital, seta= túbulos mesonéfricos.



Epidídimo e duto deferente

O epidídimo e o duto deferente se originam a partir do duto mesonéfrico. Os túbulos mesonéfricos (dutos epigenitais), em função da proximidade com as gônadas, em fase de diferenciação, se fusionam com os túbulos do testículo (Figura 1.8). Geralmente 5 a 12 túbulos mesonéfricos se unem à rede testicular, constituindo os túbulos eferentes.[19]

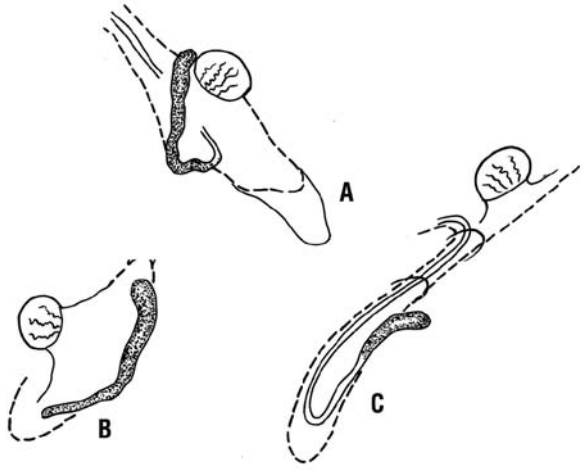
A porção dos dutos mesonéfricos adjacentes ao testículo torna-se alongada e convoluta formando o epidídimo. A porção remanescente do duto mesonéfrico forma o duto deferente. Essa fusão urogenital ocorre em torno da 12ª semana pós-concepção.

Durante o quarto mês de desenvolvimento embrionário, os túbulos eferentes adjacentes ao testículo permanecem retos, enquanto os túbulos adjacentes ao duto deferente se enovelam.[3] O epidídimo apresenta, portanto, dupla origem embrionária: a cabeça originando-se da margem genital e o corpo e a cauda originando-se a partir da porção superior do duto deferente que se enovela.

Podem ocorrer malformações congênitas na região dos túbulos eferentes, levando a uma disjunção entre o testículo e o epidídimo.[20] Existem anomalias anatômicas, nas quais ocorre agenesia do corpo e da cauda do epidídimo, enquanto a cabeça apresenta-se em sua posição habitual.[21]

As anomalias de disjunção (Figura 1.9) ou atresia podem ser explicadas pela dupla origem embriológica do epidídimo, ou pelo acontecimento de alterações na vascularização do duto mesonéfrico que ocorrem nesse período.[20] Essas anomalias estão frequentemente associadas à criptorquidia[21] e são visualizadas também em pacientes com infertilidade.

Figura 1.9. Anomalias de disjunção do epidídimo. A - disjunção de cauda epididimária; B - disjunção total entre o epidídimo e o testículo e C - disjunção total entre o epidídimo e o testículo, com o epidídimo situado em mais caudalmente que o testículo.



Em indivíduos sem criptorquidia e em fetos humanos sem anomalias congênitas[19] a incidência de anomalias epididimárias é pouco frequente (menos de 5% dos casos).

Próstata e vesículas seminais

O epitélio da uretra prostática próximo aos orifícios dos dutos ejaculatórios é derivado do endoderma da parte vesical do seio urogenital. O epitélio do restante da uretra prostática é derivado do endoderma da parte pélvica do seio urogenital. Os dutos prostáticos primitivos desenvolvem-se na uretra prostática sob influência do mesênquima do duto mesonéfrico (Wolff) (Figura 1.10). Os androgênios fetais começam a ser produzidos no testículo na oitava semana e são pré-requisito para a atividade indutora do mesênquima. Entre a décima primeira e a décima segunda semana pós-concepção o mesênquima ao redor da uretra prostática é estimulado pelos androgênios para induzir a proliferação do epitélio. Inicialmente, os dutos são sólidos e após a trigésima semana eles adquirem lúmen. No início desenvolvem-se pequenas coleções de brotos celulares e depois surgem estruturas acinares (Figura 1.11). Finalmente, à medida que os dutos invadem o mesênquima ao seu redor, desenvolvem-se grupos lobulares de estruturas ácino-tubulares. Os dutos prostáticos surgem de três áreas no epitélio e no mesênquima contíguo, na porção do seio urogenital, destinada a ser o assoalho da uretra prostática.[1-3,5]

Figura 1.10. *Desenho esquemático do desenvolvimento dos dutos prostáticos a partir da influência do mesênquima do duto de Wolff.*

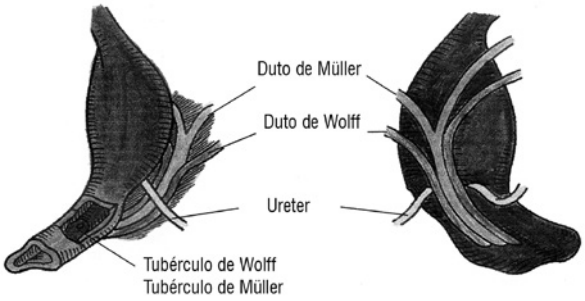
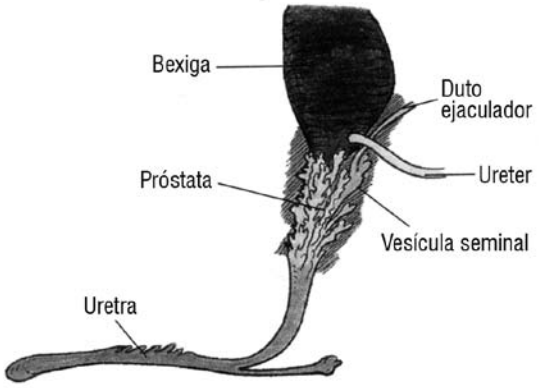


Figura 1.11. *Desenho esquemático do desenvolvimento prostático, numa fase mais adiantada, onde começam a se desenvolver as estruturas acinares.*



Cada um dos três grupos de dutos drenará cada uma das três zonas da próstata. O primeiro grupo de dutos brota distalmente ao colículo seminal e torna-se zona periférica da próstata. O segundo grupo brota da uretra em duas fileiras ao lado e acima do local de saída dos dutos ejaculatórios e tornar-se-á a zona central. O terceiro grupo, situado na região vesicouretral, proliferar-se-á no interior da submucosa profunda para formar os dutos e glândulas da zona de transição.[22]

Pênis

Perto do final do primeiro mês de gestação, o intestino posterior e o futuro sistema urogenital, alcançam a superfície do embrião na região da membrana cloacal, na sua face ventral. A membrana cloacal é dividida por um septo em metade posterior ou anal e metade anterior ou membrana urogenital.

Três protuberâncias aparecem em torno da membrana urogenital. A mais cefálica é o tubérculo urogenital. As outras duas, as protuberâncias genitais, margeiam a membrana urogenital a cada lado (Figura 1.12). Até esse ponto, a genitália masculina e feminina são basicamente semelhantes (fase indiferenciada).[23,24] Sob a influência da testosterona em resposta à liberação do hormônio luteinizante pela hipófise, ocorre a masculinização da genitália externa. Um dos primeiros sinais de masculinização é o aumento da distância entre o ânus e as estruturas genitais, seguido pelo alongamento do pênis, formação da uretra peniana a partir do sulco uretral e desenvolvimento do prepúcio[25] (Figura 1.13).

O desenvolvimento do prepúcio tem início a partir da décima terceira semana de gestação originado de uma invaginação circular do ectoderma que encobre toda a glande em torno da vigésima semana de gestação[26] (Figura 1.14).

Figura 1.12. *Origem da genitália masculina. A) estágio indiferenciado; B) Alongamento do tubérculo genital, para a formação do pênis; C) Genitália masculina totalmente desenvolvida.*

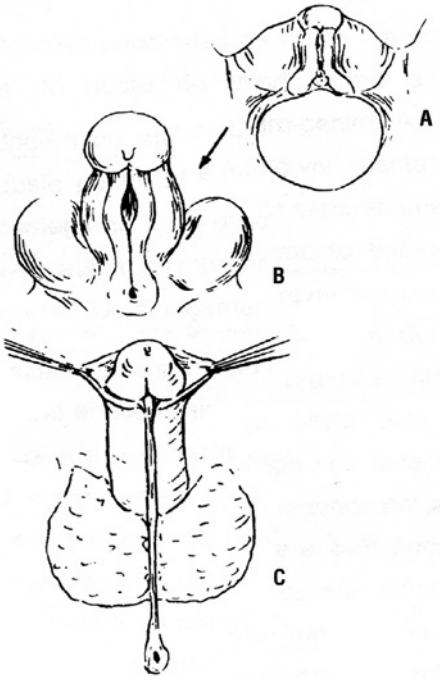
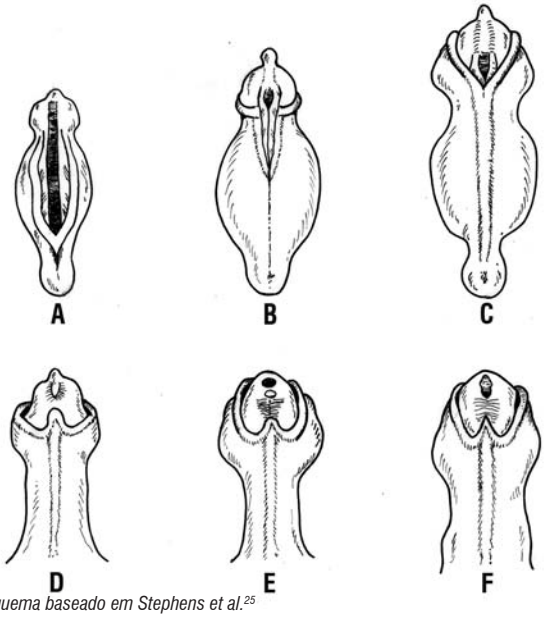


Figura 1.13. *Formação da uretra peniana, glande e prepúcio, vista em aspecto ventral. A) Placa uretral aberta; B) Fusão progressiva das dobras da placa uretral; C) Orifício uretral situado na região próxima do sulco coronal; D e E) Fusão das dobras prepuciais com a região da glande; F) Estágio final da formação do prepúcio e da uretra.*



Esquema baseado em Stephens et al.[25]

Figura 1.14. *Fotomicrografia em corte sagital da porção distal do pênis de um feto com 16 SPC, na qual observamos que o prepúcio (P) cobre quase a totalidade da glande (G), à exceção da porção distal (setas).*

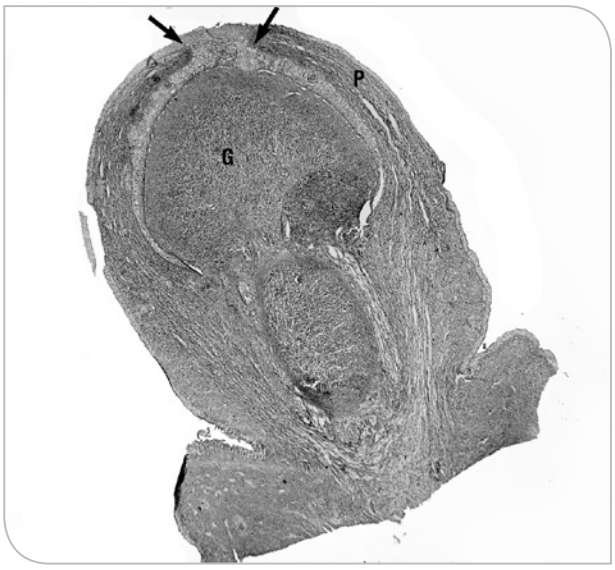


Figura do artigo de Favorito et al.[26]

Existem três porções separadas da uretra masculina. A porção acima da abertura do duto de Wolff (mesonéfrico) forma a uretra até o *verumontanum* inclusive, utrículo e seio urogenital. A segunda porção forma o segmento que se estende desde o *verumontanum* até a base da glande. O segmento glandar é formado separadamente. Existe um revestimento endodérmico até o alargamento bulbar do seio urogenital. A partir desse ponto, a uretra é revestida por ectoderma.[23,24,27]

O seio urogenital começa no local de abertura dos dutos de Wolff e Müller (paramesonéfrico) e estende-se até a membrana urogenital, que o separa da fossa cloacal acima. O alongamento desse seio acompanha o crescimento do tubérculo urogenital. Sob sua face ventral aparece um sulco longitudinal, que é o indício da segunda porção da uretra.[23,24]

A placa uretral endodérmica invade a substância mesodérmica do pênis primitivo que é coberta pelo epitélio ectodérmico exterior. O sulco uretral impressiona a placa uretral e o ectoderma de revestimento no sulco regride para expor o endoderma da placa uretral. As extremidades da placa uretral ficam unidas às margens ectodérmicas do sulco. O sulco aprofunda-se, formando o sulco uretral secundário (definitivo), que é revestido por endoderma e flanqueado pelas dobras uretrais. A uretra endodérmica situa-se dentro do mesoderma, que por sua vez é envolvido pelo ectoderma. Após a fusão das dobras uretrais, o mesênquima no seu interior forma o corpo esponjoso.[11,24]

Iniciando próximas ao ânus, as dobras uretrais ectodérmicas fusionam-se sobre a placa uretral para formar a uretra peniana. A uretra distal (no sulco coronal) é a última a se fechar. O local de fusão das dobras uretrais forma a rafe perineal (Figura 1.12). A goteira uretral fecha-se por envolvimento de suas margens, enquanto a membrana urogenital da fossa cloacal fecha por detrás, formando um tubo uretral que é aberto na bexiga e na goteira uretral exposta. A invaginação epitelial da uretra proximal forma subsequentemente os lobos da glândula prostática.[22,23]

Aproximadamente ao mesmo tempo, a parede abdominal é fechada anteriormente, e o processo de fusão ventral total é completado em torno da 12ª semana (primeiro trimestre). Nesse momento, as pregas labioescrotais são evidentes e sua fusão na linha média forma a rafe mediana perineal, que se estende a partir da região do ânus pela linha média do escroto até o nível da glande.[11,24]

O segmento glandar da uretra que será parte da fossa navicular é formado mais tardiamente do que a uretra peniana e por um mecanismo diferente. É formado um sulco na superfície inferior da glande, mas somente sua porção proximal é alcançada pela placa uretral endodérmica.

Um tampão de ectoderma da extremidade da glande invade o mesênquima como uma intrusão ectodérmica (Figura 1.15). À medida que o ectoderma penetra na glande, desenvolve-se um lúmen (Figura 1.16). Ao mesmo tempo, as dobras uretrais envolvem mais a placa uretral. O segmento ventral da intrusão ectodérmica fica situado dorsalmente à extremidade distal da placa uretral que avança (Figura 1.17). As dobras uretrais primárias proliferam e se fecham sobre o sulco. A intrusão ectodérmica faz contato com a porção final da placa uretral que forma o teto da uretra (Figura 1.16). O novo lúmen ectodérmico fica em continuidade com a porção proximal endodérmica da uretra. Assim, a parede dorsal da fossa navicular é formada por ectoderma e a parede ventral é formada por endoderma. Isto explica a existência de epitélio escamoso estratificado (do ectoderma) na porção mais distal da uretra.[11,23,24]

Figura 1.15. *Desenho esquemático com base em publicações prévias[23,24] evidenciando o estágio inicial da formação da uretra glandar.*

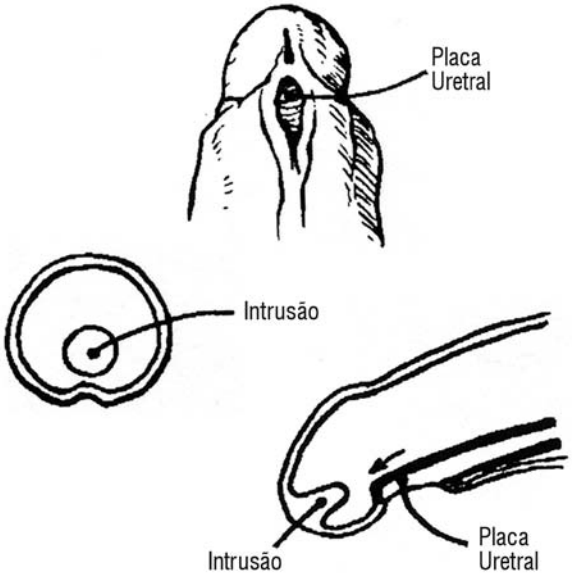


Figura 1.16. Desenho esquemático com base em publicações prévias[23,24] evidenciando o estágio intermediário da formação da uretra glandar.

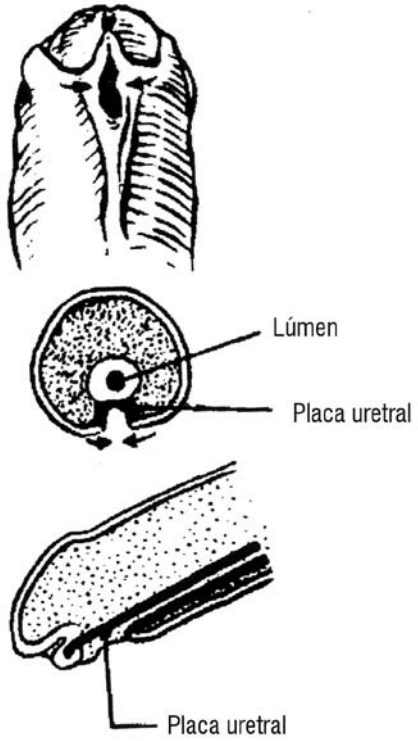
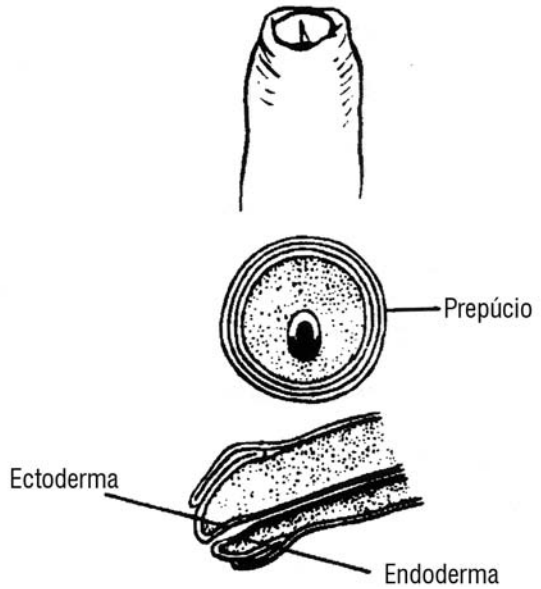


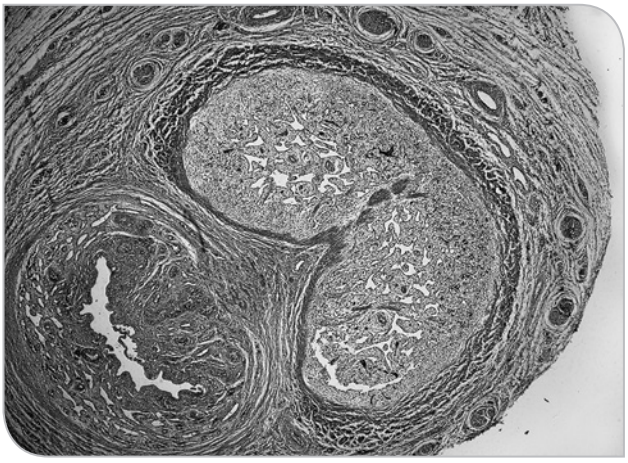
Figura 1.17. Desenho esquemático com base em publicações prévias[23,24] evidenciando o estágio final da formação da uretra glandar.



Nas hipospádias, a depressão uretral atrofiada no local que seria o meato normal é explicada por anormalidades da intrusão ectodérmica. Visto que esta é a última etapa na formação da uretra existe uma grande incidência de hipospádias com a abertura do meato na região subcoronal.[22,23]

Nos fetos com 14 semanas pós-concepção as dobras uretrais ainda não estão fechadas e a placa uretral ectodérmica vacuolizada formará a uretra glandar. Após a fusão das dobras uretrais, o mesênquima no seu interior forma o corpo esponjoso. Já nos fetos com 24 semanas pós-concepção a uretra está em posição definitiva com a fáscia periesponjosa e a albugínea formadas, além da presença de artérias cavernosas nos corpo cavernosos (Figura 1.18).

Figura 1.18. Corte transverso do pênis de feto com 24 semanas pós-concepção mostrando os corpos cavernosos superiormente com as trabéculas e as artérias cavernosas já formadas. Note a túnica albugínea em azul mais escuro com o septo intercavernoso e o corpo esponjoso com a uretra localizados inferiormente. Tricrômico de Masson X20.



Desenvolvimento do sistema genital feminino

Ovário

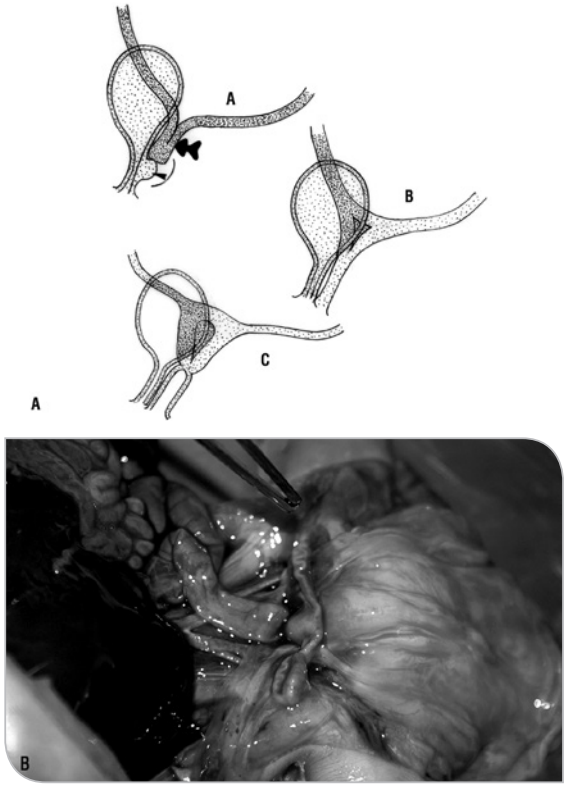
O ovário se desenvolve na cavidade abdominal, na região medial do duto mesonéfrico, a partir de um espessamento do epitélio celomático, localizado nessa região, em torno da sétima semana de desenvolvimento.[1-3] O ovário também apresenta uma migração, no entanto a presença do útero impede que o ovário se desloque para fora da cavidade abdominal, fazendo com que o ovário se localize na região pélvica.[11]

Assim como no sexo masculino, existe uma estrutura mesenquimatosa ligada ao polo inferior do ovário. Essa estrutura une a extremidade inferior do ovário à região dos grandes lábios, e é denominada gubernáculo feminino ou ligamento redondo, que fará parte do canal inguinal da mulher.[11]

Útero, tuba uterina e vagina

O útero e as tubas uterinas são originados a partir dos dutos paramesonéfricos entre a décima e a vigésima semanas de gestação.[5] Esses dutos apresentam três porções: a) porção cranial, que se abre na cavidade celomática; b) porção horizontal que cruza o duto mesonéfrico e c) porção caudal que se fusiona com a sua homóloga contralateral[1,5] (Figura 1.19). Com a migração do ovário as duas primeiras porções originam a tuba uterina e a porção distal fusionada forma o canal uterino[1] (Figura 1.19).

Figura 1.19. *A) Desenvolvimento do trato genital feminino. A) Fusão dos dutos paramesonéfricos (seta maior) com o bulbo sinovaginal (seta menor); B) Formação da vagina e C) Aspecto final da genitália feminina após o término da canalização do útero e da vagina. B) Fotografia de feto feminino com 22 semanas pós-concepção evidenciando o útero e anexos já formados.*



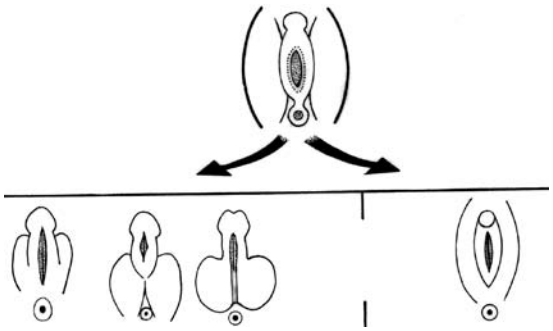
Na ausência de testosterona os dutos mesonéfricos se degeneram, apresentando poucos resquícios que são o epoóforo o paraóforo, localizados próximos à tuba uterina e os cistos de Gartner, próximos à porção superior da vagina.[1]

Na região da união dos dutos paramesonéfricos com o seio urogenital, se desenvolve uma condensação tecidual chamada bulbo sinovaginal. Entre a décima e a vigésima semana o bulbo sinovaginal se desenvolve em direção ao períneo fetal, separando a vagina em desenvolvimento da uretra. Nesse período ocorre a canalização da vagina. O lúmen da vagina se mantém separado do seio urogenital por um fino tecido chamado hímen, que apresenta uma camada epitelial derivada do seio urogenital e uma fina camada de células vaginais. Os dois terços proximais da vagina são derivados dos dutos paramesonéfricos, enquanto o terço distal tem origem no seio urogenital (Figura 1.19). A entrada da vagina e a genitália externa são derivadas do ectoderma.[1,5]

Genitália externa

No início do desenvolvimento a genitália externa é indiferenciada. A genitália externa feminina se desenvolve em consequência de estímulos hormonais entre o terceiro e o quinto mês de gestação.[1] O tubérculo genital se alonga originando o clitóris, as pregas uretrais não se fusionam e originam os lábios menores. As dobras genitais se alongam e formam os lábios maiores, o sulco urogenital se mantém aberto e forma o vestíbulo vaginal. A figura 1.20 mostra a origem da genitália externa indiferenciada nos dois sexos (Figura 1.20).

Figura 1.20. *Desenho esquemático com base em publicação prévia[1] evidenciando que a genitália indiferenciada origina a genitália externa no sexo masculino (esquerda) e no sexo feminino (direita).*



Referências

1. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 7th Ed., Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1995.
2. Moore KL. The Developing human. Clinically Oriented Embryology. Philadelphia, W.B. Saunders, 1977.
3. Maizels M. Normal development of the urinary tract. Campbell's Urology, 6a. ed., New York, Saunders, P. 1301, 1992.
4. Pole RJ, Qi BQ, Beasley SW. Patterns of apoptosis during degeneration of the pronephros and mesonephros. J Urol, 167: 269-271, 2002.
5. Thomas FMD, Rickwood AMK, Duffy PG. Essentials of paediatric urology. Martin Dunitz Ltda, 2002.
6. Glassberg KI. Normal and abnormal development of the kidney. A clinician's interpretation of current knowledge. J Urol, 167: 2339-2351, 2002.
7. Favorito LA, Cardinot TM, Morais AR, Sampaio FJ. Urogenital anomalies in human male fetuses. Early Hum Dev; 79:41-47, 2004.
8. Motola JA, Shalon RS, Smith AD. Anatomy of the ureter. Urol Clin N Amer, 15: 295-298, 1988.
9. Alcaraz A, Vinaixa F, Tejedo-Mateu A, Forés MM, Gotzens V, Mestres CA, Oliveira J, Carretero P. Obstruction and recanalization of the ureter during embryonic development. J Urol, 145:410-416, 1991.
10. Domenech G, Tejedo A, Vilanova J. Contribuition al estudio de la membrana ureteral de Chwalla. Su importancia clinica. Arch Esp Urol, 26: 355-359, 1973.
11. Park JM. Normal and anomalus development of the urogenital system. In: Campbell's Urology, 8a. ed., New York, Saunders, P. 1737, 2002.
12. Backhouse KM. Embryology of testicular descent and maldescent., Urol Clin N Amer, 9: 315-25, 1982.
13. Heyns CF, Hutson JM. Historical review of theories on testicular descent. J. Urol.; 153: 754-767, 1995.
14. Sampaio FJB, Favorito LA. Analysis of testicular migration during the fetal period in humans. J. Urol; 159: 540-542, 1998.
15. Rosansky TA, Bloom DA. The undescended testis: theory and management. Urol Clin N Amer, 22: 107-118, 1996.
16. Lamb DJ: Growth factors and testicular development. J Urol, 150: 583-585, 1993.
17. Kogan S, Hadziselimovic F, Howards SS, Snyder III HM, Huff D. Pediatric andrology. In: Adult and pediatric urology, 3rd ed. St Louis: Mosby Year Book, 1996.
18. Noske HD, Kraus SW, Altinkilic BM, Weidner W. Historical milestones regarding torsion of the scrotal organs. J Urol, 159: 13-16, 1998.
19. Scorer CG, Farrington GH. Development and descent of the testis. In Congenital Deformities of the testis and epididymis: New-York: Appleton-Century-Crofts; pp 1-27, 1971.
20. Barthold JS, Redman JR. Association of epididymal anomalies with patent processus vaginalis in hernia, hydrocele and cryptorchidism. J. Urol., 156: 2054-2056, 1996.
21. Hinman JR F. Penis and Male Urethra. In: Atlas of Urological Anatomy. W.B. Saunders Co., Philadelphia, p.418, 1993.
22. Baskin LS. Hipospadias. Anatomy Embriology and Reconstrutive techniques., Braz J Urol,26: 621-629,2000.
23. Baskin LS. Hypospadias and urethral development. J Urol, 163: 951-956, 2000.
24. Duckett JW, Baskin LS: Hypospadias. In: Adults and Pediatric Urology. Mosby, St. Louis, p.2549, 1996.
25. Stephens FD, Smith ED, Hutson JM Congenital intrinsic lesions of the anterior urethra. In Congenital anomalies of the kidney, urinary and genital tracts. 2a ed. London, Martin Dunitz; pp. 117-133, 2002.
26. Favorito LA, Balassiano CM, Costa WS, Sampaio FJ. Development of the human foreskin during the fetal period. Histol Histopathol. ;27: 1041-1045, 2012.
27. Baskin LS: Hipospadias. Anatomy Embriology and Reconstrutive techniques., Braz J Urol,26: 621-629,2000.

Capítulo 3

Dr. Ricardo André Zordan
Dr. Marcelo Quintanilha Azevedo

Fisiologia do trato urinário superior

Palavras-chave: fisiologia renal, néfron, glomérulo, renina-angiotensina, ADH, h. antidiurético, vasopressina, PTH, paratormônio

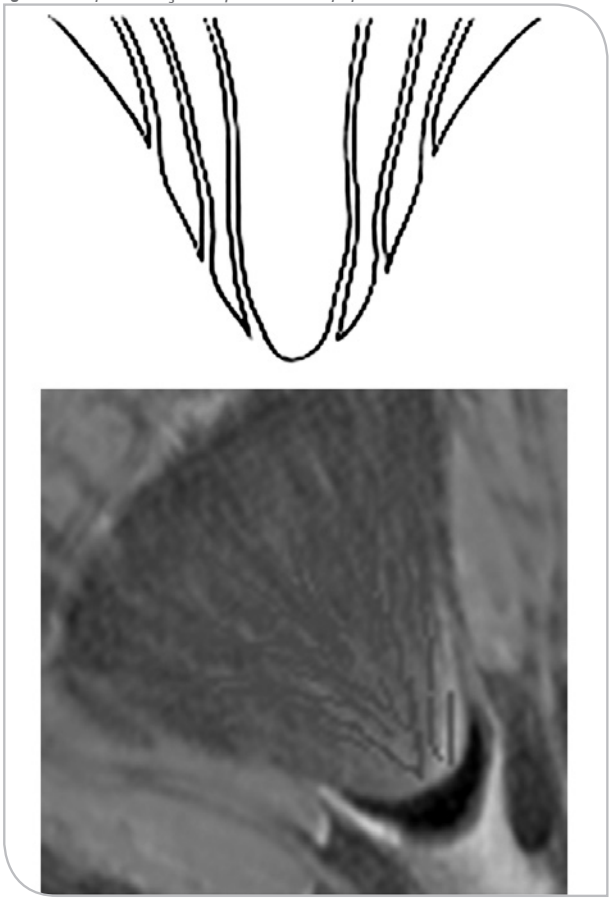
Introdução

Os rins são os principais órgãos de excreção do corpo humano. Pelos dois rins transitam cerca de 22% do débito cardíaco, com aproximadamente 180 litros de plasma filtrados diariamente, sendo um órgão crucial na manutenção da homeostase. Dentre suas principais funções podemos citar a excreção de produtos do metabolismo, regulação do balanço de água e eletrólitos, regulação da osmolaridade dos líquidos corporais, do equilíbrio ácido-básico e da pressão arterial, assim como o metabolismo e excreção de hormônios e a gliconeogênese.

Anatomia fisiológica dos rins

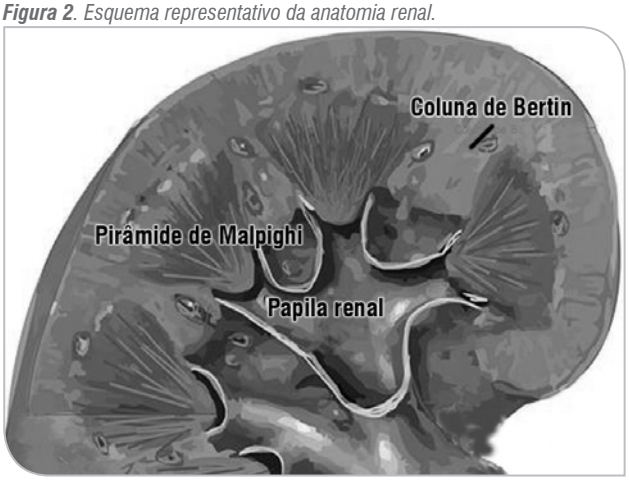
Os rins são grosseiramente divididos em polo superior, inferior e hilo, e neste último todos os vasos renais e sistema coletor se situam. Quando o rim é seccionado transversalmente de polo a polo, notamos duas regiões distintas: a medula (porção interna) e o córtex renal (porção externa) que mede aproximadamente 1 cm de espessura, tem aspecto granular e é nele que se situam os glomérulos. A medula é subdividida em duas partes, uma zona interna e outra externa mais próxima ao córtex; sendo formada por 10 a 18 estruturas cônicas (pirâmides de Malpighi). As bases dessas pirâmides estão no limite com o córtex renal, e os vértices das pirâmides insinuam-se para o interior dos cálices renais (papilas renais) e nesses vértices é que ocorre a drenagem de urina para o interior do sistema coletor, através de 10 a 25 aberturas, os dutos de Bellini[1,2] (Figura 1).

Figura 1. *Representação esquemática da papila renal e dos ductos de Bellini.*



As laterais das pirâmides estão unidas a uma extensão de tecido do córtex renal e em função de sua estrutura colunar são denominadas colunas de Bertin (Figura 2).

***Figura 2**. Esquema representativo da anatomia renal.*



Suprimento sanguíneo renal

Cerca de 1200 mL/min de sangue circulam pelos rins. Cada rim recebe uma artéria renal que, após penetrar no parênquima, se ramifica em artérias interlobares que seguem entre as pirâmides de Malpighi. Ao atingirem o limite entre o córtex e a medula renal, as artérias assumem um trajeto paralelo à cápsula renal, originando as artérias arqueadas ou arciformes. Destas, partem as artérias interlobulares (radiais) através do córtex renal em direção à cápsula. Das artérias interlobulares originam-se as arteríolas aferentes que desaguam nos capilares glomerulares. As extremidades distais dos capilares glomerulares se juntam para formar a arteríola eferente responsável pela nutrição do parênquima renal e que formam os capilares peritubulares que circundam os túbulos renais e atuam na reabsorção tubular. As arteríolas eferentes apresentam também papel importante na regulação da pressão hidrostática dos capilares glomerulares e peritubulares. Os capilares peritubulares desaguam em capilares venosos que progressivamente formam a veia interlobular, a veia arqueada, a veia interlobare a veia renal, sucessivamente (Figura 3).

As arteríolas aferentes, antes de se capilarizarem em glomérulos, costumam apresentar modificações da camada média com a presença de células especiais chamadas células justaglomerulares, em função de sua localização. Estas produzem renina, substância importante na regulação da pressão arterial e que será abordada adiante neste capítulo.

A vascularização da medula é escassa e se faz através dos vasos retos, que são originários das arteríolas eferentes. Esta pobre vascularização torna a região muito sensível a pequenas alterações de perfusão, sendo a papila renal, que é a parte mais distante da origem desses vasos, a estrutura mais vulnerável[3] (Figura 1).

***Figura 3.** Esquema da vascularização renal.*

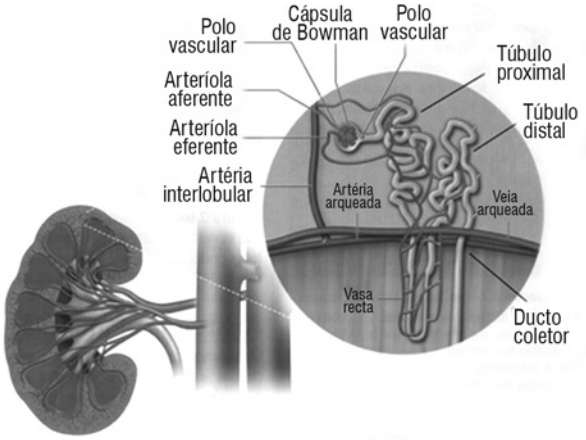
Néfron

O néfron é a unidade funcional do rim, e cada rim contém cerca de um milhão de néfrons. Ele possui dois componentes principais: os glomérulos e os túbulos. O glomérulo é formado por uma rede de capilares envolvida, como um todo, pela cápsula de Bowman. Os túbulos são divididos em túbulo proximal, alça de Henle, que possui um ramo descendente e um ramo ascendente, mácula densa e túbulo distal. Os túbulos juntam-se para formar dutos progressivamente maiores com extremidades nas papilas renais, que desembocam nos cálices e pelve renal (Figura 4).

Os néfrons localizados no córtex renal são chamados de néfrons corticais e possuem alças de Henle curtas. E na medula, em torno de 20-30% dos néfrons, temos os chamados justamedulares, os quais possuem alças de Henle longas.

O néfron é responsável pelos dois principais processos que envolvem a produção de urina: a filtração glomerular e o complexo processamento do filtrado, realizado no sistema tubular.

***Figura 4.** Representação esquemática do néfron.*



Filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular

A excreção urinária resulta da diferença entre a filtração e a soma da reabsorção e secreção, e o produto final é a urina a ser armazenada na bexiga. Cada um destes processos é regulado de acordo com as necessidades do organismo.

Filtração glomerular

A formação de urina inicia com a filtração do plasma que, à medida que percorre os túbulos renais, sofre modificações por meio dos processos de reabsorção e secreção tubular.

Para um indivíduo de setenta quilos, os rins filtram cerca de 1200mL/minuto de sangue, o que corresponde a 180 litros de filtrado ao dia. Como o volume médio corporal de plasma é de cerca de 3 litros, todo o volume é filtrado pelo menos sessenta vezes ao dia. A diurese diária de uma pessoa é em torno de dois litros, o que mostra que os rins reabsorvem cerca de noventa e nove por cento do filtrado glomerular. O motivo pelo qual a grande quantidade do filtrado renal é reabsorvida é a rápida remoção de dejetos corporais, permitindo que os líquidos sejam filtrados e processados diversas vezes ao dia.

O líquido filtrado é essencialmente isento de proteínas e desprovido de elementos celulares, inclusive hemácias. As frações de ácidos graxos ligados a proteínas também nãosão filtradas pelos capilares glomerulares e não devem se fazer presentes na análise da urina final.

A superfície filtrante dos capilares glomerulares apresenta três camadas: o endotélio capilar, a membrana basal e o epitélio, este último formado pelos podócitos e seus prolongamentos tentaculiformes (que circundam a superfície externa da membrana basal). É nesse local que ocorre o principal impedimento à filtração das proteínas plasmáticas através da membrana basal, pelo tamanho das partículas e pela carga elétrica.

O rim mantém a filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal por autorregulação, o que permite um controle relativamente preciso da excreção renal de água e solutos. A autorregulação se faz por alteração da resistência nas arteríolas aferentes e liberação de renina pelas células justaglomerulares das arteríolas aferentes e eferentes, além do mecanismo miogênico de autorregulação. O fluxo sanguíneo renal é constante, apesar de variações da pressão arterial que possam ocorrer. Entre níveis pressóricos médios situados de 80 a 200 mmHg, o fluxo se mantém constante por intermédio da adaptação do tônus muscular da arteríola aferente. Em suma, a hipertensão resulta vasoconstrição arteriolar, enquanto em caso de hipotensão, ocorre vasorrelaxamento desta. Esse mecanismo funciona por meio de receptores nos miócitos da arteríola aferente, bem como da liberação de substâncias vasodilatadoras intrarrenais como prostaglandinas, cininas e o óxido nítrico.

Por sua vez, a taxa de filtração glomerular (TFG) é controlada por quatro mecanismos básicos: - **Vasoconstrição da arteríola eferente**, mecanismo mediado pela liberação de renina nas células justaglomerulares em resposta à baixa pressão; - **Vasodilatação da arteríola aferente,** em resposta à liberação de prostaglandinas, cininas e óxido nítrico; - ***Feedback* tubuloglomerular,** a redução da TFG diminui a chegada de cloretos com menor reabsorção desse íon e esta queda resulta numa vasodilatação arteriolar que corrige a TFG. Por outro lado, se houver cloreto em excesso sendo reabsorvido, ocorre uma vasoconstrição; e **Retenção de água, cloreto de sódio e natriurese,** o baixo fluxo renal e a queda na absorção de cloretos, liberam renina e ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, sendo a aldosterona um potente retentor de sódio e água pelos túbulos renais. Em caso de aumento do fluxo sanguíneo renal como notado na hipervolemia e hipertensão, esse sistema é inativado e é liberado o peptídeo atrial natriurético, reduzindo a volemia e retornando a TFG ao normal.

Reabsorção e secreção pelos túbulos renais

O filtrado glomerular flui sequencialmente do túbulo proximal para a alça de Henle, túbulo distal, túbulo coletor e finalmente para os dutos coletores. Durante esse trajeto algumas substâncias são reabsorvidas para o sangue, enquanto outras são secretadas do sangue para a luz tubular. Para que a reabsorção ocorra, a substância deve ser transportada pelas membranas epiteliais tubulares e pelas membranas capilares peritubulares antes de retornar ao sangue.

A reabsorção pode ocorrer por transporte ativo ou passivo. No transporte ativo há a necessidade de gasto energético e um soluto pode se deslocar contra um gradiente eletroquímico. Exemplos desse tipo de transporte são as bombas sódio-potássio de ATPase, hidrogênio ATPase e cálcio ATPase. No transporte passivo não há gasto de energia. A reabsorção da água, por exemplo, é realizada por osmose e é acoplada, sobretudo, à reabsorção de sódio. A diferença de concentração causa osmose da água na direção em que os solutos são transportados. Algumas vezes a água leva consigo alguns solutos, o que é chamado tração do solvente (*solventdrag*).

As junções mais proximais dos túbulos são mais permeáveis à água, ao contrário das junções mais distais, que são menos permeáveis. O hormônio antidiurético (ADH ou vasopressina) é responsável por aumentar a permeabilidade dos túbulos distal e coletor aumentando consequentemente a reabsorção de água do filtrado glomerular.[4]

Túbulo proximal

Os túbulos proximais possuem uma alta taxa de reabsorção, tanto passiva quanto ativa. A maior parte da água e do sódio é reabsorvida nessa porção tubular. Diversos ácidos e bases orgânicos são secretados nos túbulos proximais, como o urato e as catecolaminas, além de diversas drogas e toxinas.

Cerca de 65% do filtrado glomerular é reabsorvido pelos túbulos proximais e o principal eletrólito é o sódio, absorvido de forma ativa associado à absorção de outros ânions para manter o equilíbrio eletroquímico do túbulo, sendo o bicarbonato e o cloretos os principais.

A água é absorvida no túbulo proximal por osmose, ou seja, uma molécula de água acompanha cada molécula de soluto reabsorvida ativamente para manter a osmolaridade do túbulo semelhante à do plasma. Parte do sódio e do cloreto e praticamente todo potássio são reabsorvidos por esse sistema de tração do solvente (*solventdrag*).

São ainda absorvidos nos túbulos proximais a glicose, aminoácidos, ácido úrico e fosfatos pelos mesmos mecanismos descritos acima. Além de pequenas proteínas, que são reabsorvidas por endocitose.

Nos túbulos proximais ainda ocorre secreção de substâncias como ácido úrico e creatinina, além de drogas como penicilinas e cefalosporinas.

Alça de Henle

A alça de Henle é dividida em segmento delgado ascendente e descendente e segmento espesso ascendente. Cerca de 20% da água filtrada e 25% do sódio são reabsorvidos nesse segmento.

A porção ascendente torna hiperosmolar o fluido tubular, por ser permeável à água e impermeável a solutos. Na porção descendente, ocorre o contrário, pois não há reabsorção de água com a saída de solutos por meio do gradiente de concentração, sendo que no final do trajeto da alça de Henle, há como resultado uma urina hiperosmolar.[5]

Túbulo distal

A porção inicial do túbulo distal faz parte do complexo justaglomerular, que participa do *feedback* para controle da filtração glomerular e do fluxo sanguíneo no néfron. A porção final do túbulo distal e o túbulo coletor são divididos por dois tipos celulares. As células principais que reabsorvem sódio e secretam potássio e as células intercaladas que secretam hidrogênio e reabsorvem bicarbonato e potássio.

Essa porção do néfron é responsável pela reabsorção de 5% do filtrado. Nesse local se situam as células justaglomerulares, responsáveis pela liberação de renina. E é no túbulo proximal que ocorre a ação do paratormônio e a homeostase do cálcio. É nesse túbulo que ocorrem os ajustes finais da reabsorção e da secreção. Também no túbulo distal ocorre a resposta à ação de vários hormônios reguladores do equilíbrio hidroeletrolítico, abaixo descritos.

Anatomicamente o túbulo distal é dividido em porção cortical, onde ocorre a atuação da aldosterona que promove a reabsorção final de sódio e a secreção de potássio. Além da secreção de íons hidrogênio, são responsáveis pela acidificação da urina. Nesse local também ocorre a ação do homônimo antidiurético, que age abrindo canais luminais para a água ser reabsorvida, elevando a osmolaridade da urina e do interstício renal. À medida que se aproxima da papila renal, a concentração do filtrado é cada vez maior.[1]

Função bioquímica dos rins

Além das funções de homeostase, os rins têm funções endócrinas por meio da síntese e secreção de substâncias com diferentes locais de atuação e função, de forma intrarrenal e sistêmica, incluindo: renina, 1,25 di-hidroxivitamina D3 (calcitriol) e eritropoetina. Além destes, diversos outros hormônios, sintetizados em locais diferentes do órgão, têm ação sobre os rins: hormônio da paratireoide (PTH), a vasopressina ou hormônio antidiurético (ADH), a aldosterona e o peptídeo atrial natriurético. Por fim, os rins produzem uma variedade de substâncias que atuam como mensageiros químicos como a angiotensina II, cininas, prostaglandinas e o óxido nítrico.

Eritropoetina

A Eritropoetina (EPO) é um hormônio glicoproteico produzido essencialmente no córtex renal, mais precisamente por fibroblastosintersticiais adjacentes aos túbulos proximais renais. Em pequenas quantidades é produzida no fígado e no cérebro. Sua principal função é regular a eritropoese, o processo natural de produção de glóbulos vermelhos do sangue, atuando diretamente na medula óssea.

Sua produção e secreção decorrem em resposta a estímulos causados pela anemia ou pela hipóxia detectada pelo baixo nível de oxigênio nas artérias renais. Sob condições de hipóxia ocorre a transcrição da EPO com consequente aumento da produção de eritrócitos e, de forma contrária, ao normalizar-se os níveis de oxigênio, a produção decai.

Algumas condições podem afetar a produção de EPO pelos rins. Na insuficiência renal crônica, há uma queda da produção de EPO com consequente anemia. Essa queda é resultado da diminuição do número de células produtoras do hormônio. Por outro lado, o carcinoma de célula renal, entre outros tumores malignos, aumentam a produção de EPO, verificado pelapoliglobulia nesses casos. Esse efeito decorre de uma mutação do gene VHL (von Hippel-Lindau).[6]

Em 1985, o gene produtor da EPO foi clonado, tornando possível a fabricação industrial do hormônio. A EPO humana recombinante está indicada: no tratamento da anemia associada a insuficiência renal crônica, incluindo pacientes que estejam ou não em diálise; na anemia de pacientes com AIDS em regime terapêutico com zidovudina; para pacientes oncológicos com malignidades de origem não-mieloide, cuja anemia se deva diretamente ao efeito da quimioterapia.[7]

Estudos em animais mostraram que o uso em altas doses tem efeito protetor e anti-inflamatório no sistema nervoso central, sendo cogitado o uso noscasos de acidentes vasculares cerebrais, doenças infecciosas e na asfixia perinatal com reversão dos efeitos negativos da inflamação que se segue à hipóxia do parto, cuja administração deve ser diretamente no sistema nervoso central. Ainda não há resultados de pesquisas em humanos.[8]

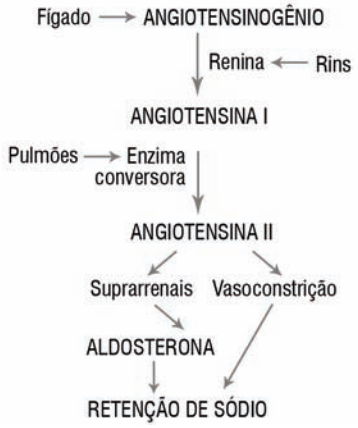
Renina

A renina é uma enzima proteica liberada pelos rins quando o paciente se torna hipotenso. Sua resposta se dá ao elevar a pressão arterial, em consequência de uma cascata de eventos bioquímicos, contribuindo para a correção da queda inicial na pressão. Todos esses efeitos resultam da interação de uma cadeia bioquímica denominada sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).[9]

Ativação do SRAA: A renina liberadano rim atua no plasma sobre o angiotensinogênio (um substrato produzido no fígado). Como resultado dessa interação forma-se um peptídeo, a angiotensina I. A partir da ação de clivagem pela enzima conversora da angiotensina (ECA), a angiotensina I se transforma em um potente vasoconstritor sistêmico, a angiotensina II que, por sua vez, estimula a secreção de aldosterona, induz sede e aumenta a reabsorção renal de sódio e excreção de potássio. O SRAA é um dos vários sistemas que regulam a homeostase de volume e da pressão arterial e exerce controle sobre a regulação da filtração glomerular.

A síntese e secreção de renina são reguladas por inúmeros fatores, sendo o potássio, o sistema nervoso simpático e a baixa pressão de perfusão renal, elementos estimuladores, enquanto a elevação dos níveis de angiotensina II tem um papel inibidor da liberação de renina, por meio de um sistema de retroalimentação[10] (Figura 5).

Figura 5. *Representação esquemática do sistema renina-angiotensina-aldosterona.*



Aldosterona

Embora não seja sintetizada nos rins, a aldosterona tem ação no néfron distal (túbulo distal final e duto coletor), aumentando a reabsorção de sódio e eliminação de potássio, por meio do aumento da atividade da bomba de sódio-potássio, de modo a desempenhar importante papel na manutenção do volume e equilíbrio do potássio por intermédio desse mecanismo.

A angiotensina II, cuja produção aumenta com a diminuição do volume, está intimamente ligada à secreção de aldosterona, sendo a secreção desta estimulada em consequência do aumento da angiotensina II.

A hipercalemia igualmente é um indutor da secreção de aldosterona, por meio de um efeito direto na zona glomerulosa da glândula suprarrenal.

Em resumo, a principal ação da aldosterona é a conservação de sódio e a espoliação de potássio.[10]

Hormônio antidiurético (ADH)

O ADH ou vasopressina é um hormônio polipeptídico sintetizado no hipotálamo e secretado pela hipófise. O estímulo primário à produção do hormônio é exatamente o mesmo que deflagra a sensação de sede, ou seja, uma elevação da osmolaridade plasmática detectada por osmorreceptores no hipotálamo. Na presença do ADH a osmolaridade urinária eleva-se e o fluxo urinário reduz-se, enquanto na sua ausência o organismo elimina grandes quantidades de urina diluída.

Vários mecanismos estimulam a secreção do ADH, mas os mais importantes são a contração do volume intravascular e a osmolaridade plasmática elevada. O ADH age no rim, aumentando a permeabilidade à água dos dutos coletores. Também torna hipertônica, pelo aumento da permeabilidade da ureia, a medula renal com consequente reabsorção de água, visto a alta concentração osmótica na medula.[11]

Calcitriol (1,25 di-hidroxivitamina D3)

Os rins regulam a homeostase do cálcio e a remodelação óssea, por meio dos efeitos sobre o metabolismo da vitamina D.

A vitamina D3 (colecalciferol), após ser absorvida ou sintetizada na pele, é metabolizada no fígado em 25-hidroxivitamina D (calcidiol). O calcidiol circula até o rim e é filtrado no glomérulo ligado a uma proteína transportadora. Esse complexo proteico é reabsorvido no túbulo proximal. As células epiteliais desse túbulo contêm a enzima 1α-hidroxilase, que hidroxila o calcidiol em calcitriol (a forma ativa da vitamina D). A regulação da síntese do calcitriol é modulada pela baixa concentração plasmática de cálcio, de fosfato e pelo aumento do paratormônio. A biossíntese do calcitriol é suprimida pela hipercalcemia e hiperfosfatemia e pela elevação de calcitriol (retroalimentação negativa). Nesse momento, a enzima renal 24-hidroxilase, converte o calcidiol em 24,25-hidroxivitamina, que acredita-se ser uma forma inativa da vitamina D.

Como resultado da elevação do calcitriol, ocorre o aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo; estímulo na ação dososteoclastos, o que eleva a reabsorção óssea de cálcio e a remodelação óssea, e o aumento da reabsorção renal de cálcio no túbulo distal.

Paratormônio

O hormônio da paratireoide ou paratormônio (PTH) é responsável pela regulação plasmática do cálcio. A secreção do PTH ocorre por estímulo de receptores localizados na glândula paratireoide. Esses receptores são extremamente sensíveis a níveis baixos de cálcio na corrente sanguínea e seu estímulo promove aumento dos níveis de cálcio sérico.

Sobre o rim, o PTH exerce efeitos nos túbulos distais, aumentando a reabsorção de cálcio, enquanto a ação nos túbulos proximais, promove um aumento na reabsorção de fosfato. Um terceiro efeito do PTH é o aumento da síntese do calcitriol (a forma ativa da vitamina D) pela ativação da enzima renal 1α-hidroxilase, descrito acima.[12]

Referências

1. Guyton AC, Edward JE. Tratado de fisiologia médica. 12a. edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
2. Netter FA. The Ciba Collectionof Medical Illustrations.Vol 6.Kidneys, Ureters, andUrinaryBladder. New York: CIBA Pharmaceutical-Company; 1973.
3. Jacobson HR. Functionalsegmentationofthemammaliannephron. Am J Physiol. 1981 Sep;241(3): F203-18.
4. Jacobson HR, Seldin DW. Proximal tubular reabsorptionand its regulation.AnnuRevPharmacolToxicol. 1977;17:623-46.
5. Tanagho EA, McAninch JW. Smith's General Urology.17 edição. New York: The McGraw-Hill Companies; 2008.
6. Wiesener MS, Seyfarth M, Warnecke C, Jürgensen JS, Rosenberger C, Morgan NV, Maher ER, Frei U, Eckardt KU. Paraneoplasticerythrocytosis associated with an inactivating point mutation of the von Hippel-Lindau gene in a renal cell carcinoma. Blood. 2002 May 15; 99(10): 3562-5.
7. Eritropoetina Humana Recombinante. Monografia do Produto. Bio -Manguinhos. FundaçãoOswaldo Cruz - FioCruz. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. Disponívelem (www.fiocruz.br/bio_eng/media/monografia_epo.pdf).
8. Spasojevic SD, Stojanovic VD, Barisic NA, Doronjski AR, Zikic DR, Babovic SM. Neuroprotective effects of hypothermia and erythropoietin after perinatal asphyxia in newborn rats. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013 May 2. [Epub ahead of print].
9. Zatz R, Seguro AC, Malnic G. Bases Fisiológicas da Nefrologia. São Paulo: EditoraAtheneu; 2011.
10. Schmitz PG. Renal: anintegrated approach todisease. New York: The McGraw-Hill Companies; 2012.
11. Shoskes DA, McMahon AW. Renal PhysiologyandPathophysiology. In: Wein AJ. Campbell-Walsh: Urology. 10a. Edição. Philadelphia: ElsevierSaunders; 2012.
12. Lee M, Partridge NC. Parathyroidhormonesignaling in boneandkidney.CurrOpinNephrolHypertens. 2009 Jul;18(4):298-302.

Capítulo 4

Dr. Alexandre de Freitas Miranda

Fisiologia do trato urinário inferior

Palavras-chave: uretra, esfíncter, fisiologia, inervação, bexiga, micção

O ato miccional pode ser visto como um complexo circuito neural entre o cérebro e a medula espinhal, que coordena a atividade do músculo liso da bexiga e uretra. Esse circuito atua como uma chave de liga-desliga, alternando o trato urinário inferior em dois modos: estocagem ou eliminação.

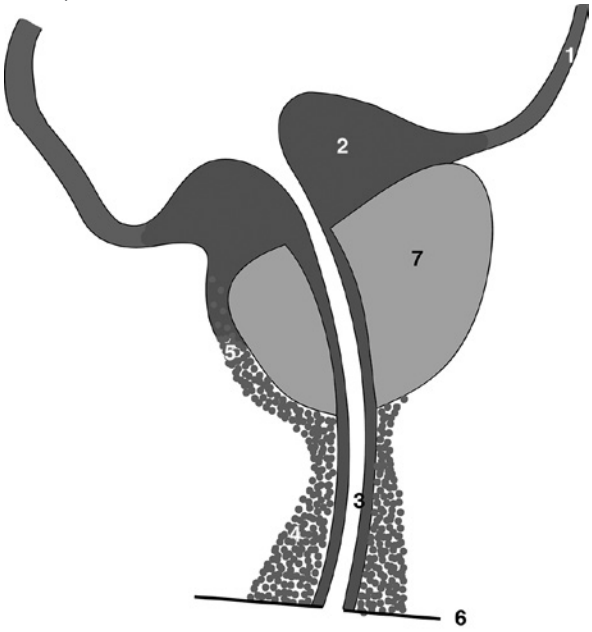
Uretra

A função da uretra, além de transportar a urina estocada na bexiga e o sêmen, é de gerar a continência urinária.

A presença de mais de um esfíncter não é peculiar apenas à bexiga e está alinhada com a duplicação do mecanismo de segurança, geralmente encontrado no plano estrutural humano. É de se notar que a bexiga não forma um esfíncter próprio com sua musculatura. Em vez disso, ele é formado exclusivamente pela uretra. Todas as visões sobre a anatomia do complexo esfincteriano uretral concordam que ele é formado por músculo liso e estriado. Assim, no seu conceito anatômico, o esfíncter uretral é composto por dois componentes morfologicamente relacionados, porém distintos funcionalmente. Internamente o chamado lissoesfíncter (músculo liso) e externamente o rabdoesfíncter (músculo estriado esquelético).[1]

O complexo esfincteriano uretral se estende em formato cilíndrico do redor da uretra, no orifício vesical, até a porção distal da uretra membranosa. Enquanto o componente externo de musculatura esquelética é mais proeminente e espesso ao redor da uretra membranosa, torna-se gradualmente menos distinto em direção à bexiga. Em contraste, o componente interno de musculatura lisa tem sua porção principal no orifício vesical e se afina durante seu percurso pela uretra (Figura 1). O lissoesfíncter forma um cilindro completo de fibras musculares lisas circulares ao redor da uretra; já o rabdoesfíncter, não. Da membrana perineal ao ápice da próstata as fibras musculares esqueléticas se unem posteriormente à uretra, na rafe fibrosa central; enquanto mais proximalmente elas formam uma capa no lado anterolateral da próstata.

Figura 1. *Conceito revisado do complexo esfincteriano masculino. 1. musculatura da bexiga. 2. parte proximal do lissoesfíncter (esfíncter interno). 3. parte distal do lissoesfíncter (camada circular de músculo liso uretral). 4. rabdoesfíncter. 5. parte prostática do rabdoesfíncter. 6. membrana perineal. 7. próstata.*[11]



Continência passiva do lissoesfíncter

A continência passiva é um aspecto involuntário na fisiologia miccional, pois não requer nenhum esforço consciente para que ocorra a continência. Existem boas razões para acreditar e muita evidência para mostrar que a continência passiva é primária e exclusivamente uma função do lissoesfíncter. 1) A urina é normalmente retida no nível do orifício vesical, o que é uma função da musculatura lisa. Após a ressecção transuretral da próstata, a urina passa a ser retida num limite mais baixo da cavidade prostática, no ponto onde o lissoesfíncter está intacto e proximal à uretra membranosa, onde a maior parte do rabdoesfíncter está localizado. 2) A incontinência urinária pós-prostatectomia resulta da ressecção de alguns milímetros em profundidade, distal ao *verumontanum*, o que obviamente lesa o lissoesfíncter, mas preserva o rabdoesfíncter mais distal, provado pelo aumento na pressão de fechamento uretral máximo durante manobra de contenção nesses pacientes.[2] 3) Após anastomose em uretroplastia posterior, na qual se realiza a excisão da maior parte do rabdoesfíncter, a continência é dada apenas pelo colo vesical e a uretra acima do *verumontanum*, onde a parte proximal do lissoesfíncter está localizada. Apenas fibras esparsas e insignificantes de musculatura estriadas são encontradas nessa região.[3,4] 4) Não há nenhuma alteração na continência após a paralisia do rabdoesfíncter feita por injeção de curare ou anestesia do nervo pudendo, em pacientes após prostatectomia.[5, 6]

Todas essas evidências nos levam à conclusão inevitável de que a continência durante o repouso é primariamente dependente do lissoesfíncter. Por outro lado, a presença do rabdoesfíncter não garante a continência e sua perda não causa incontinência na presença de um lissoesfíncter intacto.

O lissoesfíncter mantém a continência no repouso pela contração das fibras musculares lisas circulares, resultando no fechamento do orifício vesical e estreitamento concêntrico da uretra posterior. O fechamento máximo se dá em nível do orifício vesical, onde o lissoesfíncter é mais espesso, e na uretra membranosa, onde a uretra é mais estreita. Não é essencial a presença de todo o comprimento do lissoesfíncter para manter a continência. Ela pode ser alcançada apenas com a porção proximal ou distal isoladas, como demonstrado em pacientes após uretroplastia posterior ou prostatectomia, respectivamente.[2,4] Claro que um comprimento mínimo de lissoesfíncter é crucial para esta função, abaixo da qual a incontinência é inevitável. Este é o racional na modificação da dissecção apical da próstata durante a prostatectomia radical, em que se realiza o isolamento e divisão cuidadosa do plexo de Santorini, preservação do feixe vásculo-nervoso e dissecção meticulosa ao redor do ápice prostático.[7]

O comprimento mínimo do complexo esfincteriano uretral essencial para manter a continência, é sugestivo de que seja maior do que 1,5 cm.[7]

Função geniturinária do rabdoesfíncter

O rabdoesfíncter possui uma função geniturinária dupla. O arranjo das fibras musculares na porção caudal e cranial determinam, respectivamente, o controle urinário e genital. A ligação da parte caudal do músculo com sua rafe mediana posterior resulta num movimento da parede uretral anterior contra a parede posterior, durante a contração. A fáscia de Denonvillier e o músculo retouretral formam, juntamente, uma placa posterior relativamente rígida, contra a qual a compressão do pilar anterior da parede da uretra produz um achatamento transversal do lume uretral.[8] Esse resultado em uma grande área de superfície de coaptação pode então ser alcançado pela contração concêntrica do lissoesfíncter, criando uma resistência uretral muito maior. Essa oclusão forçada da uretra é o princípio da continência ativa, como a que ocorre durante um evento de aumento da pressão intra-abdominal ou durante uma interrupção voluntária da micção. A oclusão da uretra durante esses eventos ocorre na região da uretra membranosa, conforme evidenciado pelo aumento da pressão uretral máxima durante a medida da pressão ou pelo local onde o contraste para na fluoroscopia. Temos também de lembrar que Denny-Brown e Robertson encontraram, na década de 40, que a contração do músculo uretral esquelético é vigorosa, mas capaz de durar apenas alguns segundos.[9]

Explicações simplórias e imprecisas são mais fáceis para compreender o mecanismo de continência do que a realidade, gerando falsa sensação de compreensão.[10] Devemos enfatizar que não há evidência anatômica para a existência de dois mecanismos esfincterianos uretrais separados, sendo um proximal de musculatura lisa e outro distal com uma mistura de fibras musculares lisas e estriadas esqueléticas. Em vez disso, temos dois componentes funcionais independentes no complexo uretral esfincteriano; um interno composto por músculo liso (lissoesfíncter) e outro externo composto por musculatura estriada esquelética (rabdoesfíncter), responsáveis pela continência passiva e ativa, respectivamente. Os dois componentes formam uma camada contínua que se estende ininterruptamente da membrana perineal subindo até o orifício vesical.

Bexiga

O trato urinário inferior é inervado por fibras nervosas simpáticas, parassimpáticas e somáticas. A coordenação entre esses sistemas é o que permite o preenchimento, estocagem e esvaziamento da bexiga.

Inervação sensorial

Como ilustrado na figura 2 os impulsos nervosos da bexiga levam informações sobre a distensão, inflamação e outros estímulos de forma aferente acompanhando primariamente o nervo (eferente) parassimpático (pélvico, s2-s4) e o nervo simpático (hipogástrico, T10-L2). Os feixes aferentes terminam no corno dorsal (posterior) da substância cinzenta. O número de fibras que levam informações para a medula espinhal é relativamente pequeno, representando menos que 10% do total de informações transmitidas pela medula. As fibras aferentes da bexiga incluem fibras mielinizadas A-delta (rápida) e fibras C não mielinizadas (lentas e com alto limiar de disparo).

As fibras A-delta primariamente suportam mecanorreceptores na parede da bexiga. As fibras C estão primariamente envolvidas nas sensações de urgência urinária; dor na bexiga, queimação quando em contato com irritantes químicos, aumento do potássio e redução do pH. No entanto, durante o enchimento normal da bexiga as fibras A-delta são ativas enquanto as C ficam silenciosas, mas quando o enchimento é nocivo (por exemplo, durante uma infecção urinária aguda com produtos inflamatórios presentes na urina), as fibras C tornam-se ativas e geram uma sensação de desconforto na bexiga.[11]

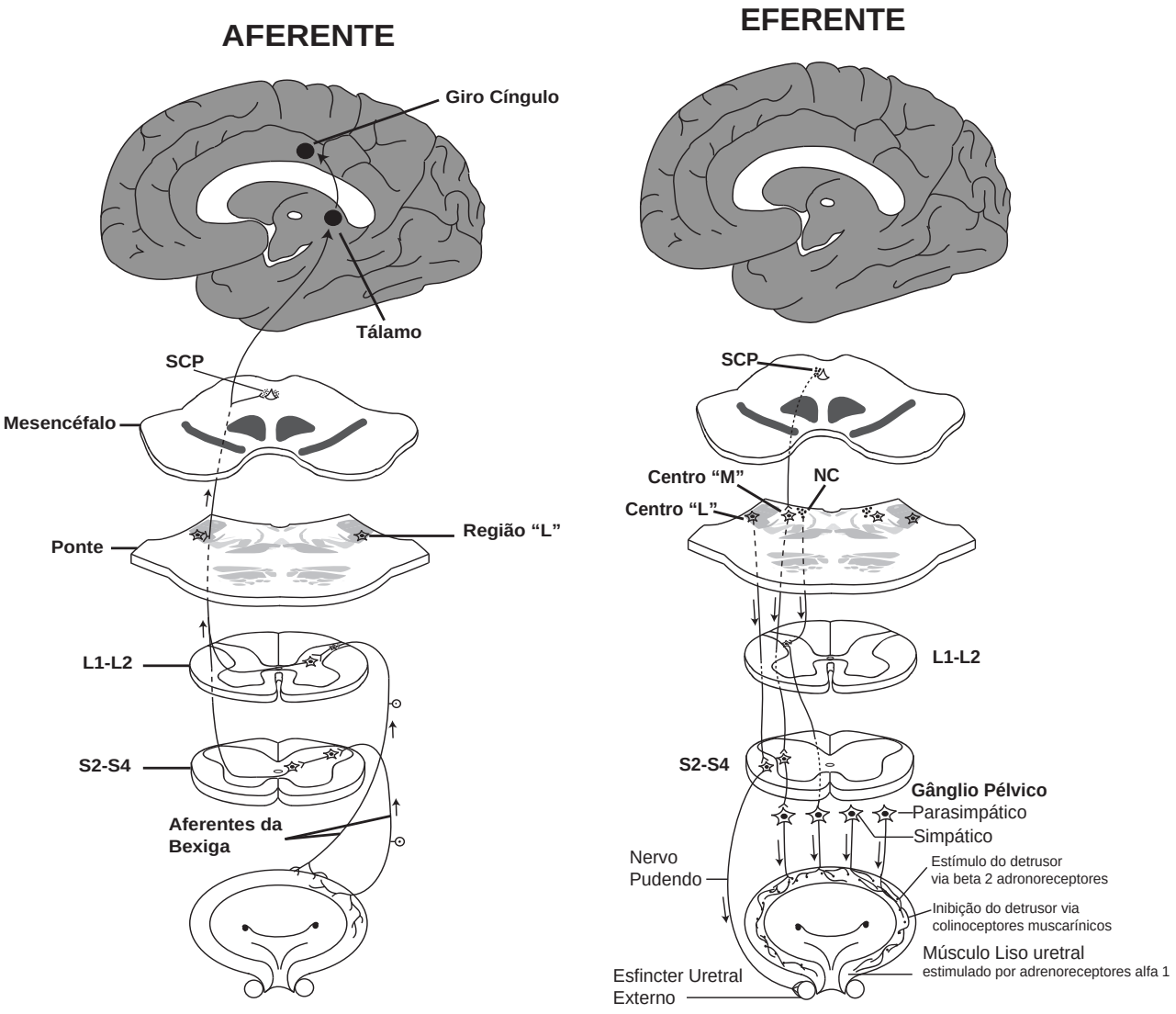
Existem evidências de que uma porção dos mecanorreceptores possui características polimodais, (por exemplo, alguns nervos pélvicos mecanossensitivos possuem fibras aferentes do tipo A-delta e C respondendo a estímulos térmicos e químicos).[12] É também imaginado que uma inflamação na bexiga pode levar a uma sensibilização das fibras aferentes, fazendo com que níveis normais de distensão da bexiga ou estímulos normais gerem dor e desconforto. Um exemplo é quando o enchimento normal da bexiga (distensão) se torna doloroso durante uma infecção urinária aguda. A atividade nervosa aferente também é notada durante a contração da bexiga e é essencial para o reflexo da micção.

Inervação motora

Como ilustrado na figura 3, o nervo parassimpático pré-gangliônico que inerva o trato urinário baixo se origina no nervo pélvico (S2-S4). Os nervos formam sinapse com

Figura 2. *Via neuronal aferente do trato urinário inferior. Impulsos nervosos aferentes da parede da bexiga viajam via nervos pélvicos e hipogástricos, com sinapses colaterais no centro de continência da ponte (região "L") e substância cinzenta periaquedutal (SCP) do mesencéfalo, antes de passar (via tálamo) para o giro cíngulo.*[11]

Figura 3. *Inervação eferente para o trato urinário inferior. Controles descendentes viajam da substância cinzenta periaquedutal (SCP), do mesencéfalo, para o centro miccional da ponte (centro "M"), que facilita a passagem de impulsos pelo nervo parassimpático da coluna espinhal no nível S2-S4; enquanto os impulsos do centro de continência (centro "L") atuam inibindo a atividade do nervo simpático (medula espinhal nível L1-L2). Os impulsos no núcleo cuneiforme (NC) da ponte inibem a atividade do núcleo de Onuf (S2-S4).*[11]



gânglios colinérgicos no plexo pélvico e na parede da bexiga, os quais excitam o detrusor e inibem o músculo liso uretral, por meio da estimulação de receptores colinérgicos (Figura 3). As fibras do nervo eferente simpático pré-gangliônico (T2-L1) caminham pelo nervo hipogástrico para realizar sinapse no gânglio adrenérgico no plexo pélvico, o qual contrai o músculo liso uretral e inibe o detrusor. O nervo pudendo (S2-S4) carrega as informações motoras eferentes para o esfíncter uretral estriado e fibras aferentes da pele da região perineal.

Via de controle central

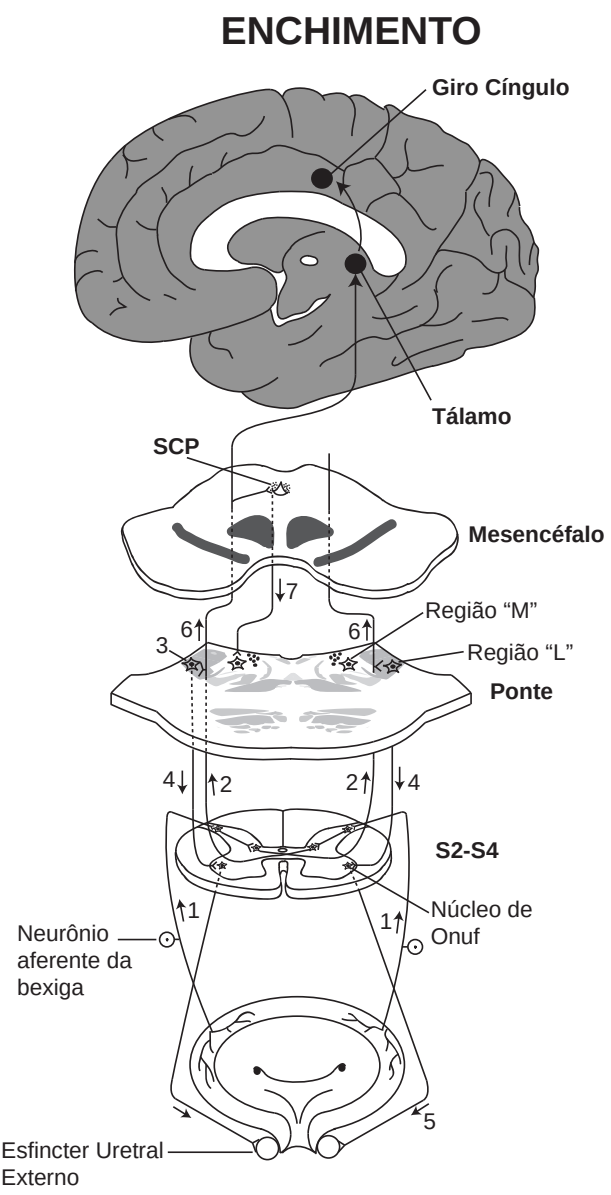
As projeções neurais da formação reticular da ponte são críticas para uma estocagem normal de urina e micção.[13] A área da região medial ("M") da formação reticular é conhecida como centro miccional da ponte. A estimulação dessa área facilita a micção, gerando uma redução da pressão uretral via projeções para interneurônios inibitórios sacrais na coluna celular intermediária (comissura cinzenta dorsal), que em parte inibe os motoneurônios do esfíncter externo no núcleo de Onuf.[14,15] Temos também um aumento da pressão na bexiga, por meio da via parassimpática sacral excitatória que contrai o detrusor e relaxa a musculatura pélvica.

Cada centro miccional da ponte se conecta cruzando a linha média. A região lateral ("L") da formação reticular é denominada centro de continência da ponte e se projeta para excitar tonicamente o motoneurônio do esfíncter uretral do núcleo de Onuf. O controle de inibição central se projeta de um centro do giro frontal inferior do telencéfalo para interneurônios que inibem a atividade do giro cíngulo, da área parassimpática pré-óptica e da substância cinzenta periaquedutal (SCP).

Organização do preenchimento vesical e reflexos para estocagem urinária

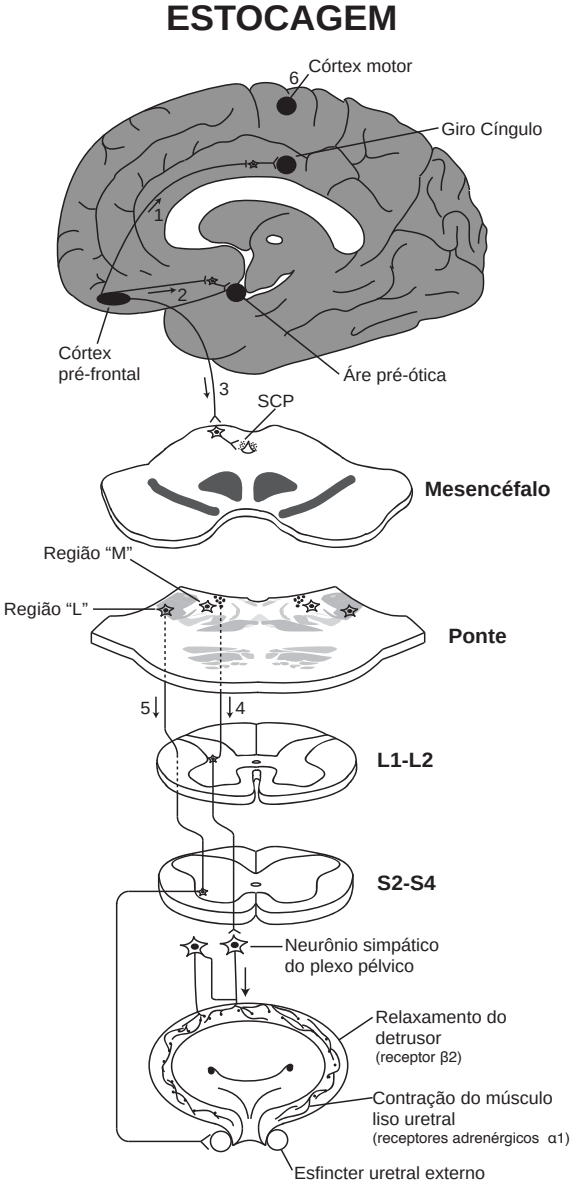
No modelo clássico do preenchimento da bexiga (Figura 4) e estocagem urinária (Figura 5), as fibras aferentes A-delta da bexiga são ativadas e transmitem informações sobre o preenchimento vesical para o corno dorsal da medula espinhal. Essa ativação dos interneurônios na medula espinhal ativa fibras eferentes pudendas somáticas para contrair o esfíncter uretral estriado e fibras eferentes hipogástricas simpáticas para contrair o músculo liso circular uretral e inibir o detrusor. O estiramento dos receptores da bexiga também retransmite informações sobre o enchimento vesical para o centro de continência da ponte (região "L"), para a substância cinzenta periaquedutal e para o giro cíngulo direito anterior, conhecido por ser ativo durante tarefas que exijam atenção. Simultaneamente temos um aumento da atividade simpática eferente, promovendo um aumento da complacência vesical. A atividade parassimpática é inibida. As projeções de fibras ativas do centro de continência da ponte (região "L") ativam o núcleo de Onuf, para aumentar o tônus do esfíncter uretral externo. Existe também um enfraquecimento do tônus dos motoneurônios pudendos, pelo centro de micção da ponte (região "M").

Figura 4. *Enchimento da bexiga. Neurônios[1] aferentes da parede vesical realizam sinapses no segmento sacral do corno cinzento dorsal.[2] Projeções do corno dorsal por meio do tronco cerebral contralateral, fornecem ramos para o centro de continência da ponte (região "L").[3] Esse centro ("L") responde enviando impulsos pelas fibras retículo-espinhais[4] para o núcleo de Onuf, que libera impulsos pelo nervo pudendo[5] para a contração do esfíncter uretral externo. Outros ramos ascendentes fazem sinapse na substância cinzenta periaquedutal (SCP)[6], que responde abaixando o limiar de disparo do centro miccional da ponte (região "M").[7] O núcleo ventral posterior do tálamo[8] recebe as fibras ascendentes restantes e retransmite o sinal para o giro cíngulo.[9]*



Fitzgerald, M. P., Mueller, E.: Physiology of the lower urinary tract. Clin Obstet Gynecol, 47: 18, 2004.

Figura 5. *Estocagem urinária. A região basal do córtex pré-frontal direito é ativada durante comportamento defensivo ou de fuga. Para manter a continência enquanto as circunstâncias são inapropriadas para micção, a região basal inibe 3 áreas, por intermédio da excitação dos neurônios associativos inibitórios locais. A inibição da área da bexiga no giro cíngulo[1] diminui a sensação de urgência urinária. A inibição da área pré-óptica do hipotálamo[2] reduz o tônus parassimpático do detrusor. A inibição da substância cinzenta periaquedutal (SCP)[3] reduz a atividade no centro miccional da ponte (região "M"). O desvio da atenção com qualquer tarefa é associado com um aumento da atividade do neurônio adrenérgico do núcleo ceruleano (NC), na parte superior da ponte. A projeção desse núcleo, para os neurônios simpáticos pré-gangliônicos da medula espinhal lombar[4], reduz o tônus do músculo detrusor; enquanto temos um aumento no tônus na musculatura lisa uretral. Um aumento dos impulsos aferentes, provenientes da bexiga para o centro de continência da ponte (região "L")[5], eleva o tônus para o relaxamento do esfíncter uretral externo. Contribuindo com esses esforços a região relevante do córtex motor[6] (localizada no lobo paracentral, na face medial da superfície do hemisfério) é recrutada para produzir uma contração da musculatura do assoalho pélvico.*



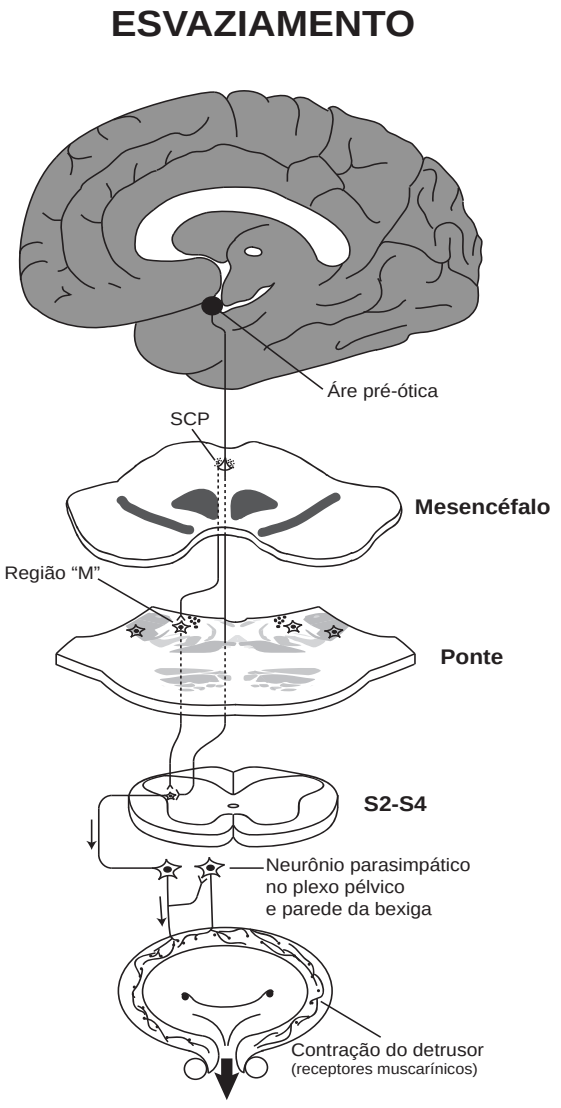
Fitzgerald, M. P., Mueller, E.: Physiology of the lower urinary tract. Clin Obstet Gynecol, 47: 18, 2004.

Organização do reflexo miccional

No modelo clássico miccional (Figura 6), a intensa atividade aferente da bexiga passa para a substância cinzenta periaquedutal, que coordena a micção pela ativação do centro miccional da ponte ("M"). Esse centro ativa o parassimpático eferente pélvico que vai para o detrusor. Ao mesmo tempo inibe o simpático e o eferente somático para o esfíncter.

Uma vez que a micção é apropriada, esta ação inibitória do giro frontal cessa e a área pré-óptica se junta à substância cinzenta periaquedutal ativando o centro miccional da ponte (área "M"), enquanto inativa o centro de continência da ponte (região "L"), por intermédio da inibição interneural (Figura 6).

Figura 6. *Esvaziamento. Neurônios parassimpáticos centrais da área pré-óptica do hipotálamo[1] anterior enviam fibras, através da coluna medular, para a medula sacral. A Substância cinzenta periaquedutal (SCP)[2] ativa o centro miccional da ponte (região "M"), que por sua vez envia sinais para o neurônio sacral pré-gangliônico. Os impulsos pré-gangliônicos[4] e pós-gangliônicos causam uma contratilidade do detrusor.*



Fitzgerald, M. P., Mueller, E.: Physiology of the lower urinary tract. Clin Obstet Gynecol, 47: 18, 2004.

Assim que a micção começa, os reflexos secundários são iniciados pelo fluxo urinário através da uretra, facilitando o esvaziamento vesical.

Embora a atividade dos centros da ponte tenha sido formalmente descrita apenas em estudos animais, avaliações feitas com o uso de PET scan confirmaram atividade similar dos centros da ponte durante estocagem e micção em humanos.[16,17]

Papel dos neurônios serotoninérgicos

Com a disponibilidade de agentes farmacológicos que aumentam a atividade serotoninérgica o papel dos neurônios serotoninérgicos, na fisiologia do trato urinário inferior, foi investigado. Os núcleos simpáticos e parassimpáticos do corno lombo-sacral dorsal e o núcleo de Onuf são densamente inervados por fibras serotoninérgicas, cuja maioria vem do núcleo da rafe medular.[18] Estudos em animais demonstraram que a aplicação de serotonina (5-HT) nesses neurônios inibe a atividade dos nervos parassimpáticos e aumenta a atividade dos nervos simpáticos. Como a distensão da bexiga aumenta o disparo do neurônio no núcleo da rafe, é imaginado que eles possam estar envolvidos no *feedback* negativo do circuito espino-bulbo-espinhal, que envia informações aferentes da bexiga distendida. Essas informações produzem inibição descendente da atividade parassimpática da medula espinhal, ativação dos neurônios simpáticos, ativação dos motoneurônios do esfíncter uretral e inibição do nervo aferente pélvico. Em situações de estresse a atividade do núcleo magno da rafe da medula é aumentada. Isso provavelmente explica a habilidade de postergar a micção (e defecação) até que o estresse ou circunstância de perigo de morte tenha passado.

Maturação do trato urinário inferior

Nosso trato urinário inferior imaturo se modifica imensamente quando atingimos a maturidade. Antes de os neonatos desenvolverem a via supraespinhal, que modula a estocagem e a micção, eles urinam por reflexo. Nesse arco-reflexo o estiramento de receptores na parede vesical, durante o enchimento da bexiga, provoca as suas ativações e eventualmente a micção reflexa, por um mecanismo de arco-reflexo espinhal. Conforme ganhamos idade a micção vai ficando sob o controle dos centros cerebrais superiores. Esse arco-reflexo miccional involuntário pode se tornar visível no adulto, sempre que os controles supraespinhais são interrompidos (por exemplo, após uma lesão de medula espinhal ou durante uma doença neurológica). O controle voluntário no "chaveamento do circuito" sacral requer uma grande quantidade de circuitos neuronais e é provavelmente acompanhado pela inibição da via interneuronal sacral, que promove o reflexo miccional.[19]

Existem algumas evidências de que no momento de lesão da medula espinhal, com perda de controles superiores, as vias sacrais interneuronais são restabelecidas e o arco-reflexo miccional começa novamente. Essa via interneuronal sacral também pode estar envolvida na patogênese da hiperatividade do detrusor.

Referências

1. Koraitim M M. The male urethral sphincter complex revisited: an anatomical concept and its physiological correlate. J Urol. 2008;179:1683.
2. Gudziak MR, McGuire EJ, Gormley EA. Urodynamic assessment of urethral sphincter function in post-prostatectomy incontinence. J Urol. 1996;156:1131.
3. Koraitim M, Sabry AA. Mechanism of continence after transpubic urethroplasty. Urology. 1986;27:187.
4. Koraitim MM, Atta MA, Fattah GA et al. Mechanism of continence after repair of post-traumatic posterior urethral strictures. Urology. 2003;61:287.
5. Lapides J, Hodgson NB, Boyd RE. Effect of adrenolytic, adrenergic, anticholinergic, cholinergic and antihistaminic drugs on micturition. Surg Forum. 1957;8:650.
6. Krahn HP, MoralesPA. The effect of pudendal nerve anesthesia on urinary continence after prostatectomy. J Urol.1965;94:282.
7. Myers RP. Male urethral sphincteric anatomy and radical prostatectomy. Urol Clin North Am. 1991;18:211.
8. Lowe BA. Preservation of the anterior urethral ligamentous attachments in maintaining post-prostatectomy urinary continence: a comparative study. J Urol. 1997;158:2137.
9. Denny-Brown D, Robertson E. On the physiology of micturition. Brain. 1993;149.
10. Warwick RT. Observations on the function and dysfunction of the sphincter and detrusor mechanisms. Urol Clin North Am.1979;6: 13.
11. Fitzgerald M P, Mueller E. Physiology of the lower urinary tract. Clin Obstet Gynecol. 2004;47:18.
12. Arens YH, Rosenfeld CR, Kamm KE. Maturational differences between vascular and bladder smooth muscle during ovine development. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2000;278:R1305.
13. Barrington F. The effect of lesions of the hind and mid-brain on micturition in the cat. Quart J Exp Physiol Cogn Med. 1925;11.
14. Mallory BS, Roppolo JR, de Groat WC. Pharmacological modulation of the pontine micturition center. Brain Res. 1991;546:310.
15. Holstege G, Griffiths D, de Wall H et al. Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the cat. J Comp Neurol. 1986;250:449.
16. Blok BF, Sturms LM, Holstege G. Brain activation during micturition in women. Brain. 1998;121(Pt 11):2033
17. Blok BF, Willemsen AT, Holstege G. A PET study on brain control of micturition in humans. Brain. 1997;120(Pt 1):111.
18. de Groat, WC. Influence of central serotonergic mechanisms on lower urinary tract function. Urology. 2002;59:30.
19. de Groat WC, Araki I, Vizzard MA et al. Developmental and injury induced plasticity in the micturition reflex pathway. Behav Brain Res. 1998;92:127.

Capítulo 5

Dr. Matheus Roque
Dr. Daniel Suslik Zylbersztejn

Fisiologia da reprodução masculina

Palavras-chave: fisiologia reprodutiva, espermatogênese, eixo hipotálamo-hipófise-gonadal

Introdução

A espermatogênese é um processo complexo que leva à transformação das células germinativas primordiais em espermatozoides maduros, iniciando com células diploides e completando-se com células haploides altamente especializadas.[1] Esta ação é controlada por vias parácrinas, autócrinas e endócrinas, ocorrendo no interior dos túbulos seminíferos. Apesar de o espermatozoide resultante adquirir sua forma e tamanho finais no testículo, ele apenas adquire seu potencial de fertilização, bem como sua motilidade, após sua passagem pelo epidídimo, por meio de um processo conhecido como maturação epididimária e de capacitação. A capacitação do espermatozoide ocorre após o contato com o trato reprodutivo feminino.[2-4]

A espermatogênese depende do adequado funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal que é regulado pela liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Neurônios hipotalâmicos secretam o GnRH de forma pulsátil, sendo então transportado até o compartimento anterior da glândula hipófise em que se ligará a receptores específicos localizados nas células gonadotróficas com a finalidade de modular a síntese e secreção das gonadotrofinas folículo-estimulante e luteinizante (FSH e LH).

Estas são secretadas na circulação sistêmica e agirão nos testículos, sendo que o FSH age via receptores localizados nas células de Sertoli, enquanto o LH estimula as células de Leydig a produzirem testosterona, pré-requisito essencial para fertilidade masculina e manutenção da espermatogênese;[5-7] Os esteroides e peptídeos gonadais são posteriormente secretados na circulação sistêmica e modularão a secreção hormonal hipotalâmica e hipofisária.[2,3]

Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal

Hipotálamo

A função reprodutiva masculina é controlada pelo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. O hipotálamo regula a atividade hormonal da hipófise anterior por meio da secreção de GnRH, que controla a secreção do FSH e do LH. Os neurônios hipotalâmicos localizados na área pré-óptica, projetam-se para a eminência média e secretam o GnRH que atingirá a hipófise por intermédio de um sistema de vasos sanguíneos denominado *shunt* hipotálamo-hipofisário. O GnRH é um decapeptídeo liberado na circulação em discretos pulsos, sendo que a frequência e amplitude desses pulsos determinam o padrão de secreção dos hormônios hipofisários.[6] Os picos de secreção de GnRH ocorrem a cada 90-120 minutos e a estimulação para a síntese e secreção das gonadotrofinas é dependente dessa liberação pulsátil para a hipófise anterior. A frequência e amplitude dos pulsos de GnRH variam conforme diferentes condições fisiológicas e quando ocorrem em frequências aumentadas, a secreção de LH aumenta proporcionalmente mais do que a de FSH, enquanto com pulsos menores, a secreção de FSH é favorecida.[6,8]

A secreção de GnRH é regulada por fatores autócrinos, parácrinos e endócrinos. Esse hormônio é capaz de controlar sua própria liberação por meio de um mecanismo de *feedback* por alça ultracurta, como resultado de sua interação ao receptor de GnRH que é expressado no hipotálamo. Assim, os neurônios produtores de GnRH podem ativar e suprimir sua própria atividade usando o próprio GnRH como um sinal neuronal.[9,10] Os neurônios de GnRH também modulam sua secreção por intermédio da síntese de

outros fatores, como por exemplo, os endocanabinoides. Já foi demonstrado que os canabinoides podem reduzir a concentração espermática, diminuir os níveis de testosterona e suprimir os níveis de LH sérico.[11]

A regulação parácrina da secreção de GnRH é controlada por outros três elementos: 1. um segundo subtipo de GnRH (GnRH-II), que difere em três aminoácidos em relação ao GnRH, concentrado na área pré-óptica e basal hipotalâmica;[12] 2. pelo IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), que tem demonstrado regular as atividades neuronais de GnRH e apresenta importante papel na regulação do desenvolvimento puberal, por meio de sua ação direta em neurônios hipotalâmicos;[13] 3. kisspeptina, um amino-peptídeo que pode ter papel na regulação da secreção de GnRH.[14]

A regulação endócrina da secreção de GnRH é realizada pela testosterona e estrógeno. O *feedback* negativo à liberação é causado pela testosterona e seus metabólitos, por meio de receptores presentes nos neurônios hipotalâmicos e hipofisários. A testosterona atua diretamente por intermédio de receptores androgênicos hipotalâmicos e também indiretamente, pela aromatização de testosterona em estrógeno, que passa a apresentar importante papel na retroalimentação de secreção de GnRH.[6,15]

Hipófise

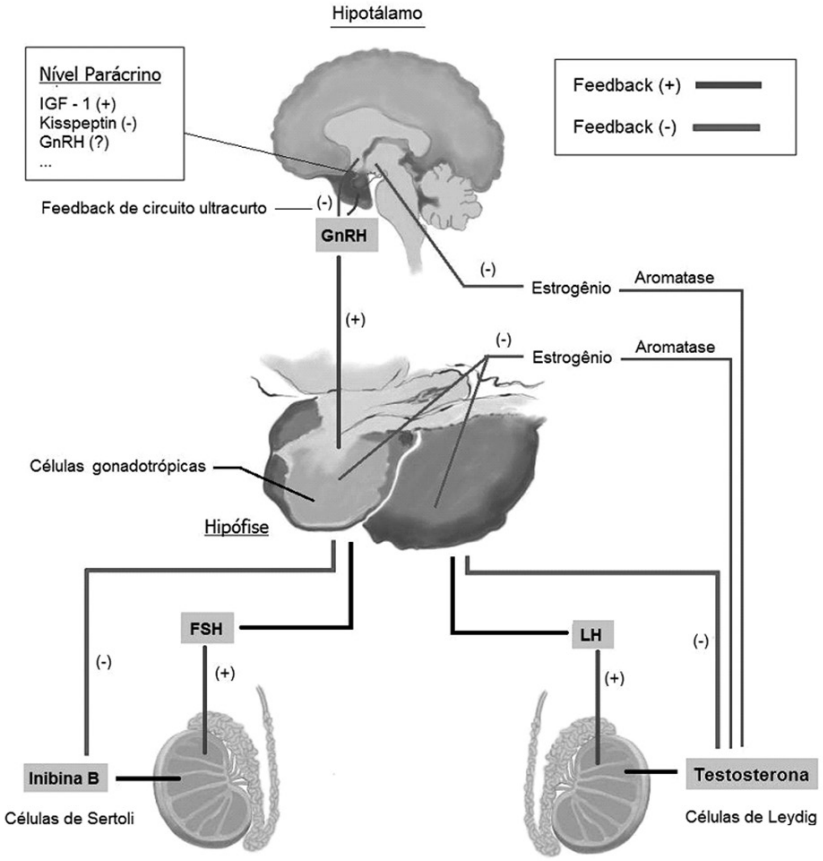
A hipófise apresenta os lobos anterior e posterior. O lobo posterior (neuro-hipófise) é responsável pela secreção de dois hormônios: ocitocina e vasopressina. O lobo anterior (adeno-hipófise) possui células especializadas na secreção hormonal: os gonadotropos - secretam o LH e FSH; os corticotropos - secretam o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH); os lactotropos - secretam a prolactina; os somatotrópos - secretam o hormônio de crescimento (GH); os tireotropos - secretam o hormônio estimulador da tireoide (TSH). O FSH, LH, GH e a prolactina apresentam efeitos importantes na função reprodutiva masculina.[8]

Os gonadotrópos são estimulados pelo GnRH a secretarem as gonadotrofinas, LH e FSH. As gonadotrofinas são glicoproteínas que consistem de uma subunidade α comum e uma subunidade β hormônio específica. Enquanto a subunidade β determina a especificidade funcional das gonadotrofinas, sua bioatividade intrínseca depende de seu grau de glicosilação. As gonadotrofinas são essenciais para a espermatogênese e para a secreção de andrógenos testiculares.[6] O LH e FSH secretados atuam nos testículos, sendo que o LH estimula as células de Leydig a produzirem testosterona e o FSH atuará nas células de Sertoli.[8]

A secreção das gonadotrofinas é regulada por um intricado sistema de *feedback* entre os testículos e o hipotálamo-hipófise. Existe uma retroalimentação positiva por meio da secreção de GnRH pelo hipotálamo levando à estimulação hipofisária; um *feedback* negativo causado pelos esteroides sexuais e pela inibina, produzidos pelos testículos; e provavelmente uma modulação autócrina / parácrina por ação de outros fatores intrínsecos à hipófise. O *feedback* negativo à liberação de GnRH é mediado pela testosterona e seus metabólitos, por intermédio de receptores estrogênicos presentes nos neurônios hipotalâmicos e hipofisários. A testosterona apresenta um efeito direto tanto no controle da secreção de LH, quanto na maneira indireta da secreção do FSH, por meio de sua forma aromatizada, o estradiol. A testosterona atua por meio de receptores androgênicos diretamente no hipotálamo e o estradiol atua na hipófise, por meio de receptores estrogênicos, modulando a secreção das gonadotrofinas em resposta ao GnRH. A inibina B (hormônio secretado pelas células de Sertoli), reduz seletivamente a secreção de FSH, por meio da inibição da transcrição gênica da subunidade β do FSH. De maneira oposta, as ativinas (proteínas secretadas pelas células de Sertoli) estimulam a transcrição da subunidade β do FSH e são reguladas negativamente pelas folistatinas (proteínas ligadoras).[6,8] Esse sistema de regulação e as inter-relações entre o hipotálamo, hipófise e testículos estão esquematizados na figura 1.

O FSH é um heterodímero da família das glicopro-

Figura 1. *Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e seu sistema modulador.*



Adaptado de: Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger CS. Infertility in the Male, 4a Ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2009

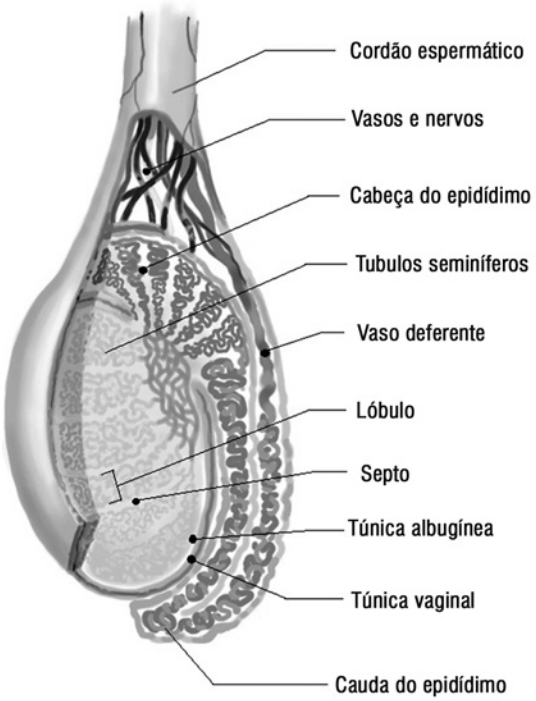
teínas possuindo uma subunidade α que está associada à subunidade β. Exerce seus efeitos ligando-se a receptores específicos localizados exclusivamente na superfície das células de Sertoli. O FSH ativa a proliferação das células de Sertoli na vida fetal e neonatal. Após a puberdade, induz a atividade mitótica das espermatogônias e apoia a diferenciação celular, por meio de divisões meióticas, até o estágio de espermátide redonda. Entretanto, o mecanismo exato pelo qual a espermatogênese é fisiologicamente regulada não é completamente entendido.[16] O LH também é uma glicoproteína possuindo uma subunidade α associada à subunidade β e participa da espermatogênese por ação da estimulação da síntese de testosterona pelas células de Leydig.[6]

Testículo

Os testículos apresentam como funções principais a síntese de hormônios esteroides (esteroidogênese), a produção de espermatozoides maduros (espermatogênese) e o desenvolvimento e manutenção dos caracteres sexuais secundários e libido. Realiza suas funções por meio da coordenação e inter-relação entre os seus diversos tipos celulares (células de Sertoli, células de Leydig, células mioides peritubulares, células germinativas).[17]

Os testículos situam-se habitualmente fora da cavidade abdominal, na bolsa testicular. Esta localização faz com que a temperatura testicular seja aproximadamente 2 a 3º C mais baixa do que a temperatura corporal. O parênquima testicular é revestido por uma cápsula de tecido conjuntivo, que é a túnica albugínea e, externamente à albugínea, está a túnica vaginal.[18] O suprimento sanguíneo para os testículos e epidídimos origina-se de três ramos principais: artéria testicular espermática interna, artéria deferencial, e artéria espermática externa ou cremastérica. A artéria espermática é um ramo da aorta abdominal, originando-se distalmente à artéria renal, e passa a integrar o cordão espermático abaixo do anel inguinal interno. Ela está associada a uma rede de veias que se anastomosam e formam o plexo pampiniforme. O arranjo vascular desse plexo facilita a troca de calor e de pequenas moléculas entre artérias e veias. Conforme citado anteriormente, em homens saudáveis, a troca de calor que ocorre no cordão espermático faz com que a temperatura intratesticular seja inferior à temperatura corporal. Uma vez que as células germinativas masculinas são termossensíveis, essa localização é fundamental para a manutenção de uma adequada espermatogênese e alterações nesse mecanismo do controle de temperatura podem levar a quadros de infertilidade, como ocorre em casos de varicocele e criptorquidia. Dentro da cápsula testicular, o testículo é dividido em cerca de 300 lóbulos por septos fibrosos. Em cada lóbulo existem alças de túbulos seminíferos, sendo que cada alça termina na *rete testis*. Essa rede se conecta com os dutos eferentes para levarem o espermatozoide para a região da cabeça do epidídimo. Dentro de cada lóbulo, podemos dividir o testículo em dois compartimentos: 1. compartimento intratubular, que é composto pelo epitélio seminífero e contém dois tipos celulares – as células espermáticas em diferentes estágios de diferenciação e as células de Sertoli; 2. compartimento peritubular ou intersticial, que é composto pelas células de Leydig, células do tecido conjuntivo, mastócitos, macrófagos, nervos, vasos sanguíneos e linfáticos. Em testículos humanos, o tecido intersticial representa 20-30% do volume testicular.[8] Na figura 2 está representada a anatomia da região testicular, que já foi tema abordado em outro capítulo.

***Figura 2**. Anatomia da região testicular.*



Adaptado de: Pearson Education, Inc. Publishing as Benjamin Cummings, 2003.

Túbulos seminíferos

Os túbulos seminíferos são estruturas longas e enoveladas que surgem e terminam na *rete testis*, uma rede anastomótica de túbulos que drena para os dutos eferentes. Estimativas apontam que o comprimento associado dos 600 a 1.200 túbulos no testículo humano é de aproximadamente 250 metros. A r*ete testis* coalesce para formar de 6 a 12 dutos eferentes, que levarão o fluido testicular e os espermatozoides para a região da cabeça do epidídimo. Os túbulos seminíferos proporcionam um ambiente único para a produção das células germinativas, por meio de seus elementos germinativos (células espermáticas em diversos estágios de desenvolvimento) e as "células de suporte", que abrigam e oferecem uma base fisiológica para as células germinativas masculinas. As "células de suporte" incluem as células de Sertoli e as células da membrana basal, ambas permanecendo em con-

tato íntimo com as células espermáticas. Os elementos germinativos compreendem uma população de células epiteliais, incluindo as células germinativas primordiais, espermatogônias, espermatócitos e espermátides.[8] Cada túbulo seminífero consiste de uma membrana basal recoberta pelas células de Sertoli intercalada com as células germinativas em vários estágios de maturação. A maturação das células germinativas, mais conhecido como processo de espermiogênese, ocorre de maneira centrípeta, com as células mais imaturas presentes na periferia e migrando em direção ao lúmen à medida que avançam pelos estágios de maturação.[19] Em fase pré-puberal os túbulos seminíferos são denominados cordões seminíferos, sendo constituídos apenas pelas células de Sertoli e espermatogônias, não apresentando luz. À medida que a produção de testosterona pelas células de Leydig aumenta após a puberdade, as demais células da linhagem germinativa passam a ser observadas.[20]

Células de Sertoli

As células de Sertoli são as verdadeiras células epiteliais do epitélio seminífero; são piramidais, repousam sobre a membrana basal dos túbulos seminíferos e suas ramificações filamentosas estendem-se em direção ao lúmen dos túbulos. Elas proporcionam um suporte estrutural ao epitélio seminífero e circundam as células espermáticas, sendo responsáveis tanto pela manutenção da barreira hematotesticular como pelo desenvolvimento das células germinativas. Apresentam também funções relacionadas à secreção e produção de hormônios (antimulleriano e inibina) e à fagocitose. Elas produzem uma grande quantidade de fluido que proporciona um meio apropriado para a manutenção do espermatozoide e auxilia na movimentação do espermatozoide imóvel do túbulo seminífero para o epidídimo.[18] A população de células de Sertoli é estabelecida no início do desenvolvimento pós-natal e é o principal determinante da produção e liberação de espermatozoides durante a vida adulta. Na puberdade as células de Sertoli passam por um período de proliferação, sendo que o FSH é um importante regulador dessa fase.[20] Entre as células de Sertoli, existem junções oclusivas compactas e aderentes (*tight junctions* e *adherent junctions*) que dividem o epitélio seminífero em um compartimento basal e um compartimento apical (adluminal), o que constitui a base física para a barreira hematotesticular. Elas facilitam o desenvolvimento das células germinativas por meio da criação de um microambiente adequado no compartimento adluminal do epitélio seminífero e facilitam a migração das células germinativas em diferenciação nos túbulos seminíferos.[18,21]

O citoesqueleto das células de Sertoli consiste de filamentos de actina, filamentos intermediários e microtúbulos. Os filamentos de actina são compostos por monômeros de actina e, por intermédio de sua ligação com a miosina, permitem movimentos entre as células. São encontrados predominantemente como componentes dos complexos túbulo-bulbares e das especializações ectoplasmáticas. Os complexos túbulo-bulbares estão presentes anexos às espermátides, na superfície apical no epitélio germinativo e também entre as células de Sertoli ao longo da membrana basolateral. Especula-se que esse complexo apresente uma função na modelação da cabeça da espermátide por intermédio da remoção e processamento de seu citoplasma. São as últimas estruturas a se desprenderem da espermátide madura antes da espermiação. Assim como os complexos túbulo-bulbares, as especializações ectoplasmáticas também estão localizadas na região apical do epitélio germinativo em associação com as espermátides, sendo também encontradas na membrana basolateral entre as células de Sertoli e a membrana basal. São responsáveis pela aderência entre as células de Sertoli e entre os espermatócitos em amadurecimento e as espermátides.[22,23] Os microtúbulos são polímeros tubulares compostos por α e β tubulina e estão envolvidos no agrupamento e liberação das espermátides alongadas. Sua polaridade permite o movimento das espermátides e outras substâncias em direção à membrana basal e apical.[24]

As células de Sertoli expressam receptores androgênicos e de FSH permitindo que a espermatogênese seja sustentada indiretamente pelo estímulo funcional das células de Sertoli.[25] Expressam também a enzima aromatase (CYP19), a qual converte a testosterona derivada das células de Leydig em 17-estradiol. Também produzem a proteína de ligação ao andrógeno (ABP), um carreador intracelular de androgênios, o qual mantém um alto nível de andrógeno no compartimento adluminal, no lúmen dos túbulos seminíferos e na parte proximal do trato reprodutor masculino. As células de Sertoli também desempenham importante função fagocítica, englobando os corpos residuais, que correspondem ao excesso citoplasmático do espermatozoide que é eliminado durante a espermiogênese. Elas produzem uma grande quantidade de fluido que proporciona um meio adequado para a manutenção do espermatozoide e auxilia na sua movimentação em direção ao epidídimo.[18,24]

Por fim, as células de Sertoli apresentam também uma importante função endócrina, produzindo tanto o hormônio antimulleriano quanto a inibina. A inibina, ao ser estimulada pelo hormônio folículo-estimulante, é responsável pela própria regulação do FSH por meio de um *feedback* negativo sobre os gonadotrópos.[8]

A barreira hematotesticular

A barreira hematotesticular divide o epitélio seminífero em compartimentos basal e apical (adluminal). A meiose I e II, a espermiogênese e espermiação ocorrem no compartimento apical, enquanto a renovação das espermatogônias e os estágios inicias da espermatogênese (até o estágio de preleptoteno do espermatócito) ocorrem

no compartimento basal.[21] A barreira hematotesticular tem a função de bloquear a passagem de substâncias do sangue para as células germinativas masculinas. Permite assim, que as células de Sertoli controlem o aporte de nutrientes para as células germinativas e crie um ambiente imunologicamente seguro para a espermatogênese, evitando uma reação autoimune das células de defesa contra as células da linhagem germinativa. Esta estrutura, por estar em contínua estruturação, facilita a dinâmica interação entre as células germinativas e as células de Sertoli, assim como a migração das células germinativas para a superfície adluminal.[18]

As células de Sertoli aderem-se às células germinativas formando um epitélio altamente especializado, em que as várias junções *(tight junctions* e *adherent junctions*) entre as células de Sertoli permitem a criação de uma barreira imunológica dentro dos túbulos seminíferos.[26] Aparentemente apresentam três diferentes níveis, sendo o primeiro formado pelas *tight junctions* entre as células de Sertoli e que separam as espermatogônias das demais células germinativas. Os outros dois níveis estão situados nas células epiteliais dos capilares e nas células mioides peritubulares. A barreira hematotesticular é a única barreira imunológica em humanos na qual as *tight junctions* e as *adherent junctions* estão localizadas contiguamente e funcionam em conjunto. É diferente da barreira hematoencefálica, em que elas estão separadas e atuam de forma independente. O funcionamento adequado dessa barreira é crucial para a manutenção da fertilidade masculina.[24]

Estruturas peritubulares

Os túbulos seminíferos são envolvidos por diversas camadas de tecido peritubular e por uma complexa rede capilar que proporciona nutrição adequada aos túbulos seminíferos. Separando o tecido intersticial do túbulo, existe uma primeira camada adventícia de fibrócitos. A camada seguinte consiste de células mioides intercaladas por tecido conjuntivo e a terceira camada existente é composta por uma grande quantidade de colágeno e é adjacente à membrana basal subjacente ao epitélio seminífero. As células mioides peritubulares apresentam função contrátil e secretam diversas substâncias como, fibronectina e colágeno tipo 1. O compartimento peritubular também contém as células de Leydig, que são células esteroidogênicas estromais.[8]

Células de Leydig

As células de Leydig situam-se no espaço intersticial do testículo e apresentam como atividade primordial a produção de testosterona. O principal hormônio masculino é essencial à adequada espermatogênese. Nos adultos, a ligação do LH aos seus receptores nas células de Leydig ativam o AMP cíclico e uma cascata de eventos intracelulares, incluindo o aumento da transcrição gênica, atividade enzimática esteroidogênica e a consequente produção de testosterona. O LH apresenta um efeito agudo por meio da ligação a receptores de alta afinidade na membrana plasmática das células de Leydig, levando a hidrólise dos ésteres de colesterol, aumento na expressão dos genes para as enzimas esteroidogênicas e a expressão de receptores para LDL e HDL. Apresenta também um efeito de longo prazo (efeito trófico), que promove o crescimento e proliferação das células de Leydig. A falta de estímulo pelo LH, por sua vez, resulta em diminuição da atividade enzimática esteroidogênica e, como consequência, leva à atrofia celular.[27]

A testosterona é o principal produto secretado pelo testículo, com uma taxa de produção diária de 5-7 mg nos homens. Estima-se que o conteúdo intratesticular de testosterona seja 100 vezes maior do que na circulação periférica. Níveis intratesticulares de testosterona reduzidos podem resultar em baixa atividade de espermatogênese, levando à oligospermia ou até mesmo à azoospermia.[28,29] A testosterona é transportada na corrente sanguínea ligada à albumina ou à globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG). Aproximadamente 2% da testosterona total circula de maneira livre na corrente sanguínea. Os níveis de testosterona plasmática são estritamente correlacionados aos níveis de LH. A testosterona é sintetizada a partir do colesterol por meio de uma série de transformações enzimáticas que ocorrem nas mitocôndrias e microssomos das células de Leydig, pela ativação da hidrolase do éster de colesterol pelo LH. O ponto limitador da taxa de esteroidogênese é a transferência do colesterol da membrana mitocondrial externa para a membrana mitocondrial interna, onde ocorrerá a bioconversão para pregnenolona pela enzima citocromo P450 (o LH apresenta papel fundamental na ativação do citocromo P450). Essa transferência depende da síntese da proteína reguladora da esteroidogênese (StAR) e da proteína mitocondrial translocadora, sintetizadas após a ligação do LH aos seus receptores na superfície das células de Leydig. A pregnenolona é convertida à testosterona tanto pela via Δ4 (pregnenolona ➔ progesterona ➔ 17α-hidroxiprogesterona ➔ androstenediona) quanto pela via Δ5 (pregnenolona ➔ 17α-pregnenolona ➔ de-hidroepiandrosterona ➔ 5-androstenediol).[6]

Inibina B

A inibina B é uma glicoproteína secretada pelas células de Sertoli, composta por uma subunidade α, que é a componente funcional, ligada a uma de duas subunidades β. Ligando-se à subunidade βA, forma a inibina A e à subunidade βB, forma a inibina B. A secreção de inibina B é controlada pelas gonadotrofinas e pelas células de Sertoli, Leydig e germinativas. Antes do início da puberdade as células de Sertoli são o tipo celular predominante nos túbulos seminíferos, enquanto nos testículos adultos, as células germinativas prevalecem. Esse padrão pode ser necessário à manutenção da secreção da

inibina B e consequente inibição do FSH antes do início da puberdade. A inibina age regulando negativamente a síntese e liberação do FSH pela hipófise anterior. A expressão e secreção da inibina B correlaciona-se com a atividade das células de Sertoli, número espermático e o padrão de espermatogênese e está inversamente relacionada à quantidade de FSH.[30,31]

Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) e Transforming growth factor β (TGF-β)

Os testículos são local de biossíntese e ação do IGF-1. Seus receptores já foram identificados nas células de Leydig, células peritubulares e em espermatócitos. O LH e o hCG estimulam a secreção de IGF-1 a expressão gênica dos receptores de IGF-1. O IGF-1 e o LH atuam em conjunto para facilitar a proliferação e diferenciação das células de Leydig. A família dos peptídeos do TGF-β também está presente nos testículos. Foi demonstrado que o TGF-β1 age como modulador na produção hormonal nas células de Leydig e de Sertoli e interferem na contratilidade, forma e organização das células mioides peritubulares. O IGF-1 e o TGF-β, são importantes mediadores na interação entre o LH e as células de Leydig.[6]

Outros fatores

Outros fatores como o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), a interleucina 1α (IL-1α) e o hormônio de crescimento (GH) também podem interferir na esteroidogênese e gametogênese. O CRH parece apresentar um efeito inibitório direto na esteroidogênese. A IL-1α exerce tanto efeitos inibitórios quanto estimulatórios na esteroidogênese por meio das células de Leydig. O GH apresenta um efeito na esteroidogênese e gametogênese, exercendo uma ação hormonal direta no testículo ou indiretamente via IGF-1.[6]

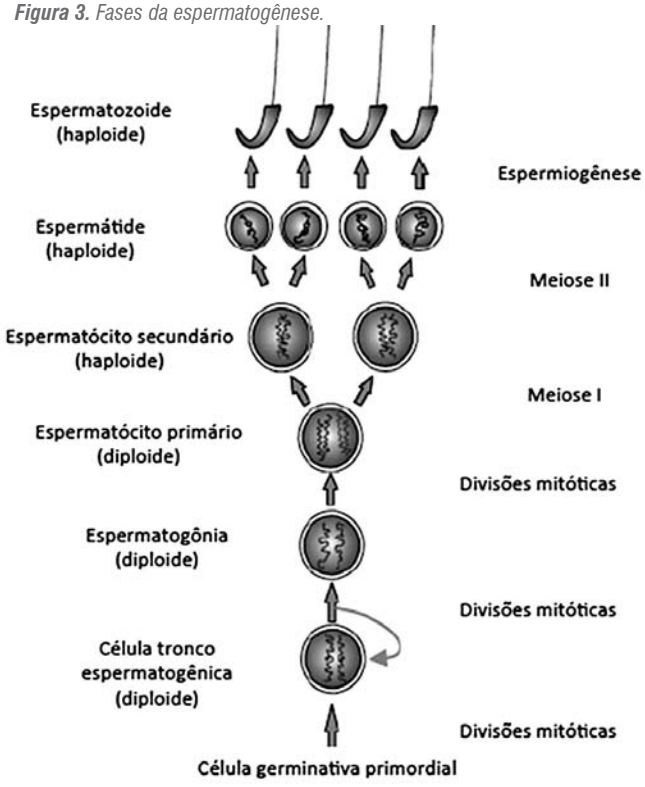
Espermatogênese

A espermatogênese refere-se à produção e desenvolvimento do espermatozoide e é um processo altamente eficiente e coordenado, levando aproximadamente 64 dias nos humanos. A cada 16 dias um novo grupo de espermatogônias entra no processo de espermatogênese.[8,32,33] A espermatogênese é classicamente dividida em 3 fases: 1. Fase proliferativa ou mitótica – na qual as células germinativas primitivas/espermatogônias passam por uma série de divisões mitóticas, formando novas células-tronco ou formando células que originarão os espermatócitos; 2. Fase meiótica – os espermatócitos passam por duas divisões consecutivas produzindo as espermátides (células haploides); 3. Espermiogênese – as espermátides diferenciam-se em espermatozoides.[19,34]

As espermatogônias são células diploides especializadas, localizadas na membrana basal dos túbulos seminíferos. São as precursoras de todos os outros tipos de células germinativas e estão presentes nos testículos por toda a vida do indivíduo. Para manter o suprimento de espermatozoides maduros durante toda a vida do homem, elas devem realizar três funções: 1. diferenciação em espermatozoide; 2. autorrenovação pelo processo de mitose e formação de novas células-tronco e 3. controle da relação entre as células germinativas e as células de Sertoli, por meio do mecanismo de apoptose.[35] Partindo da menos para a mais diferenciada, as espermatogônias podem ser divididas em (com base nos seus conteúdos de heterocromatina): **espermatogônia do tipo A escura** (*Ad, dark*) e **espermatogônia do tipo A pálida** (*Ap, pallid*). As espermatogônias tipo *Ad* apresentam a capacidade de realizar divisões mitóticas, gerando novas células *Ad*, consideradas espermatogônias de reserva. As espermatogônias do tipo *Ap*, estão localizadas no compartimento basal dos túbulos seminíferos e são as precursoras das **espermatogônias tipo B** com capacidade de formar o espermatócito. Durante a espermatogênese, a meiose acontece de forma sequencial e sem interrupções. A espermatogônia do tipo B passa pelo processo de mitose originando o **espermatócito primário** (célula diploide), a maior célula da linhagem espermatogênica e que iniciará o processo de meiose. Essa célula passa a maior parte do tempo em prófase I, que é o primeiro estágio da meiose I e onde ocorre a recombinação gênica. Ao final da meiose I as duas células filhas são chamadas de **espermatócitos secundários**, contendo número haploide de cromossomos com cada cromossomo contendo duas cromátides. Um segunda divisão inicia-se (meiose II) e origina quatro **espermátides**, com um número haploide de cromossomos com uma única cromátide em cada um. As espermátides, células ainda arredondadas, passam por um processo de transformação e remodelação, conhecidos por **espermiogênese** e **espermiação** sendo que o resultado desse processo é a formação do **espermatozoide**, uma célula alongada muito pequena na qual é possível distinguir três regiões: cabeça, peça média e cauda.[8,19,20]

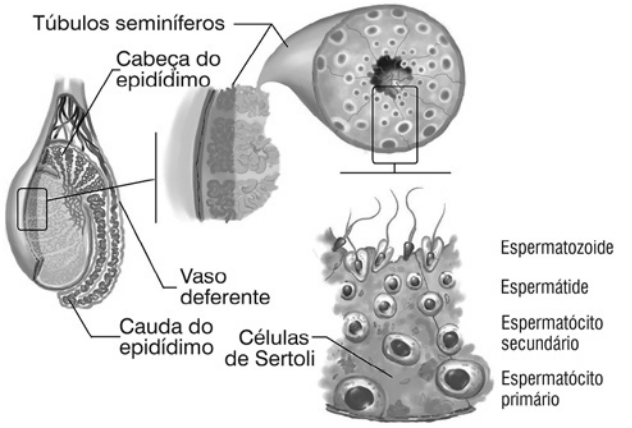
Os andrógenos apresentam papel fundamental na iniciação e manutenção da espermatogênese.[36,37] Por meio de sua ligação aos receptores de andrógenos (RA) regulam o término da meiose e a transição dos espermatócitos para as espermátides redondas.[38] A localização dos RA no tecido epididimário é de vital importância para a produção de um ambiente fisiológico que permita a maturação espermática. A ação androgênica é mediada pela aromatase, enzima esta que catalisa a conversão dos andrógenos em estrógenos. Diversos fatores de crescimento e citocinas estão também envolvidos nesse complexo processo de espermatogênese.[15,39,40] A figura 3 mostra as diversas fases da espermatogênese e a figura 4 apresenta uma visão ampliada do túbulo seminífero e sua relação com a espermatogênese.

Figura 3. Fases da espermatogênese.



Adaptado de: Cheng CY, Mruk DD. The biology of spermatogenesis: the past, present and future. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2010; 365(1546): 1459-63.

Figura 4. Visão ampliada do túbulo seminífero e sua relação com a espermatogênese.



Adaptado de: Samplaski MK, Agarwal A, Sharma R, Sabanegh E. New generation of diagnostic tests for infertility: review of specialized semen tests. Int J Urol. 2010; 17(10: 839-47.

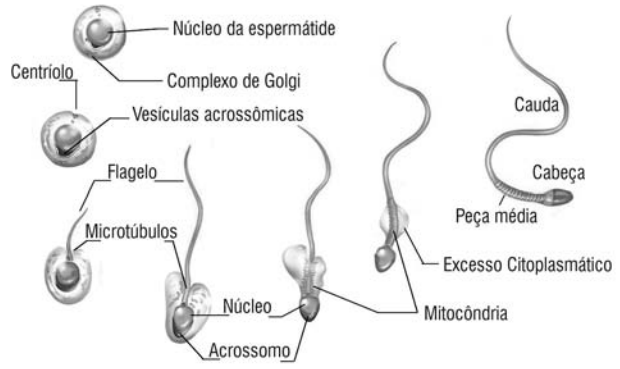
Espermiogênese e espermiação

A espermiogênese refere-se ao período no qual a célula germinativa passa por um processo de metamorfose adquirindo diversas organelas e estruturas acessórias, como o acrossomo e o flagelo. Durante esse período, extensas mudanças ocorrem no citoplasma e núcleo das espermátides[8]. O acrossomo origina-se do complexo de Golgi sendo constituído principalmente por enzimas hidrolíticas, incluindo proteases, hidroglicolases e esterases, como hialuronidase, catepsinas e acrosina.[41] Essas enzimas serão posteriormente secretadas para auxiliar a passagem do espermatozoide pelas barreiras que protegem o ovócito II, auxiliando na fecundação. Durante a espermiogênese, ocorre redução do volume celular às custas da redução do volume citoplasmático da espermátide por meio da eliminação de corpos residuais, contendo remanescentes do Complexo de Golgi, ribossomos, mitocôndrias e gotas lipídicas. Parte dos corpos residuais são fagocitados pelas células de Sertoli e parte é liberada para dentro do lúmen do túbulo seminífero. O corpo residual não deve ser confundido com "gota citoplasmática", que consiste no excesso de citoplasma presente no espermatozoide maduro e que será liberado apenas no lúmen do corpo do epidídimo, maximizando a motilidade espermática. As mitocôndrias migram para a base do futuro flagelo do espermatozoide juntamente com os microtúbulos derivados dos centríolos, para constituir a bainha mitocondrial. Os microtúbulos formam a estrutura do flagelo, o que garante a motilidade do espermatozoide. O acúmulo de mitocôndrias é crucial para o fornecimento da energia necessária para a movimentação flagelar do espermatozoide.[19,20] A espermátide precoce contém 2 centríolos dispostos em ângulos retos. O centríolo distal que está orientado paralelamente ao eixo longo da célula espermática, origina o filamento axial do flagelo, denominado axonema. O axonema consiste de microtúbulos organizados na clássica formação 2 + 9 (2 microtúbulos centrais circundados por um arranjo circular de 9 pares de microtúbulos). O axonema forma-se precocemente durante a espermiogênese e já pode ser visto como uma protrusão a partir da espermátide alongada.[19]

Alterações morfológicas e funcionais importantes ocorrem no núcleo. Nas espermátides redondas, o núcleo é encontrado em posição central, porém à medida que a espermátide se alonga, ele se desloca para uma posição mais excêntrica e passa por uma significativa condensação, chegando ao tamanho de 10% do inicial, favorecendo a hidrodinâmica do espermatozoide. Mudanças na compactação da cromatina e composição das nucleoproteínas ocorrem no âmbito molecular. Em espermátides redondas, o DNA nuclear está disposto ao redor de nucleossomos composto por histonas assim como em outras células somáticas. Porém, nos espermatozoides maduros, a histona é substituída pela protamina, que é uma pequena proteína rica em arginina. A protaminação é responsável tanto por uma maior condensação do DNA espermático quanto por uma maior resistência à desnaturação, uma vez que as protaminas apresentam maior afinidade pelo DNA do que as histonas.[19] As hipóteses levantadas para a função das protaminas estão relacionadas a: condensação do núcleo espermático transformando-o numa forma mais compacta e hidrodinâmica, proteção do código genético derivado do espermatozoide, envolvimento no processo de manutenção e reparo da integridade do

DNA espermático e relação com o *imprint* genético espermático.[42] O núcleo espermático humano contém dois tipos de protamina: protamina 1 (P1) e a família da protamina 2 (P2) e estas normalmente estão expressas na proporção de 1:1. Tem sido demonstrado que mudanças na expressão de P1 e P2 estão associadas com infertilidade masculina[43,44] e que níveis alterados de protamina estão relacionados a maior susceptibilidade de dano ao DNA espermático.[45] A figura 5 exemplifica as fases do processo de espermiogênese.

Figura 5. *Fases do processo de espermiogênese*



Adaptado de: Pearson Education, Inc. Publishing as Benjamin Cummings, 2004.

O processo de espermiação refere-se a liberação das células germinativas para o lúmen dos túbulos seminíferos como espermatozoides maduros e remoção dos últimos vestígios de citoplasma (partículas/excesso citoplasmático) à medida que transitam para a *rete testis* e cabeça do epidídimo.[19,20]

Espermatozoide

O espermatozoide é o produto final da espermatogênese, possuindo um comprimento de aproximadamente 60 µm. A estrutura final do espermatozoide inclui três regiões: cabeça, peça média e cauda (flagelo). A cabeça, de forma oval, com aproximadamente 4,5 µm de comprimento e 3 µm de largura pode ser subdividida em região acrossômica e pós-acrossômica. O maior volume da cabeça espermática é ocupado pelo núcleo ovoide que contém a cromatina altamente compacta. O acrossomo resulta da fusão de vesículas do complexo de Golgi e contém enzimas hidrolíticas necessárias para a penetração das camadas mais externas do ovócito durante o processo de fecundação. A peça média é um segmento altamente organizado consistindo de mitocôndrias distribuídas de maneira helicoidal circundadas por fibras densas, sendo responsável pelo fornecimento de ATP para o movimento flagelar. A cauda (flagelo) consiste de um axonema central, composto por microtúbulos e circundado por fibras densas que se estendem da cabeça até proximamente à região final do flagelo, circundado por estruturas periaxonêmicas. O axonema consiste de 2 microtúbulos centrais circundados por 9 pares de microtúbulos, com a típica configuração 9+2.[19]

Epidídimo

O epidídimo desempenha importante papel no processo reprodutivo, apresentando as seguintes funções: maturação, transporte, concentração e armazenamento espermático.[8] Os espermatozoides que emergem dos testículos são funcionalmente imaturos e a maturação funcional dessas células ocorre à medida que eles transitam pelo epidídimo e ascendem no trato reprodutor feminino.[46] Após serem liberados na luz do túbulo seminífero, os espermatozoides, imersos no fluido testicular, migram pela rede de túbulos eferentes e chegam ao epidídimo, um órgão tubular composto pelas regiões: cabeça, corpo e cauda.[47] A cabeça do epidídimo consiste de 8 a 12 dutos eferentes e o segmento proximal do duto epididimário. O lúmen dos dutos eferentes é mais largo e irregular próximo ao testículo, tornando-se mais estreito e oval próximo da junção com o duto epididimário. Seu diâmetro vai aumentando à medida que avança por outras regiões epididimárias. Externamente à lâmina basal dos dutos eferentes e epididimários existem células contráteis, que diminuem em número e são substituídas por células de músculo liso na cauda do epidídimo. Há diferenças regionais nas diversas áreas epididimárias em relação às estruturas anatômicas do túbulo epididimário, à inervação e vascularização dos túbulos e à histologia epitelial sugerindo que o epidídimo seja uma sucessão de diferentes tecidos.[8]

À medida que progride pelas diversas regiões epididimárias, o espermatozoide passa por mudanças bioquímicas e moleculares, sendo que a motilidade e o potencial de fertilização espermáticos são obtidos durante essa progressão e aumentam consideravelmente da cabeça à cauda do epidídimo. Com o trânsito, ocorre uma mudança no padrão da motilidade e porcentagem de espermatozoides que apresentam essa motilidade. Na cauda do epidídimo, mais de 50% dos espermatozoides apresentam esse padrão de motilidade. Os espermatozoides testiculares são incapazes de fertilizar um oócito, a não ser que sejam injetados diretamente dentro do oócito por meio de injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Assim, a capacidade de fertilização do espermatozoide vai sendo adquirida na medida em que ocorre a migração para as regiões distais do epidídimo, sendo em grande parte atingida na região distal do corpo e proximal da cauda. Porém, quando é necessário obter espermatozoides por meio de procedimentos cirúrgicos para a realização de fertilização *in vitro* - em casos de azoospermia obstrutiva - as regiões proximais epididimárias podem fornecer espermatozoides com maior potencial de fertilização. Com o advento da ICSI, a injeção de espermatozoides obtidos pelo procedimento cirúrgico / microcirúrgico supera a

necessidade de o espermatozoide apresentar motilidade e ser capaz de realizar a reação acrossômica, penetrar na zona pelúcida, fundir-se à membrana oocitária e completar a fertilização.[47] A maturação espermática depende da secreção das células epiteliais, a qual cria um microambiente especializado que induz alterações bioquímicas no citoplasma e na membrana espermática. Essas modificações permitem ao espermatozoide potencializar a motilidade, estabilizar a cromatina e adquirir sítios de reconhecimento, ligação e fusão com as moléculas da zona pelúcida e membrana citoplasmática do ovócito, bem como regulação indutiva para a reação acrossômica.[20]

O período de trânsito do espermatozoide pelo epidídimo é estimado em 2 a 6 dias, variando conforme a taxa de produção espermática, fazendo com que o processo de maturação ocorra rapidamente em relação a outras espécies. O transporte espermático pelo epidídimo é dado pela pressão hidrostática do fluido testicular e pelas contrações rítmicas e espontâneas do tecido contrátil que circunda os dutos.[48] Após passar pelas regiões da cabeça e corpo do epidídimo, os espermatozoides são estocados na cauda do epidídimo por tempo variado, dependendo da frequência da ejaculação do homem. Porém, em humanos a quantidade de tempo que esses espermatozoides podem permanecer estocados nesta região e qual é o destino dos espermatozoides não ejaculados são incertos. Em humanos aproximadamente 55-65% do esperma epididimário é encontrado na região da cauda do epidídimo.[47] Apenas durante a ejaculação os milhões de espermatozoides são expelidos do epidídimo. Enquanto os espermatozoides passam pelas vias ejaculatórias, o fluido que os conduz recebe secreções da vesícula seminal e da próstata, compondo o sêmen. O líquido seminal constitui um ambiente adequado, oferecendo nutrição e proteção que garantem a extensão da viabilidade dessas células.[20]

Próstata e vesículas seminais

Considerando-se um volume seminal de 3-3,5 mL, a contribuição prostática é em média de 0,5 mL. A secreção prostática é rica em citrato, zinco, poliaminas, colesterol, fosfatase ácida, prostaglandinas e diversas proteases importantes para a liquefação seminal. A secreção das vesículas seminais é responsável pelo maior volume do ejaculado, correspondendo a aproximadamente 50-65% do volume total. Os produtos mais importantes da vesícula seminal são a frutose, prostaglandinas e proteínas coagulantes. A frutose é o principal substrato energético para o metabolismo espermático e importante para a manutenção da motilidade espermática. As prostaglandinas são representadas principalmente pelo grupo "E", e são responsáveis pela contração muscular, mudanças no muco cervical e transporte espermático. As proteínas apresentam importante papel na formação do coágulo viscoso evidente após a ejaculação que depois será liquefeito pelas proteases.[47]

Glândulas bulbouretrais e de Littré

As glândulas bulbouretrais são responsáveis pela secreção que forma a primeira parte do ejaculado e serve como lubrificação do trato reprodutivo que precede o transporte espermático. As glândulas de Littré são pequenas glândulas na região da uretra peniana com pequena atividade secretória, sendo sua função desconhecida com relação à fisiologia reprodutiva.[47]

O envelhecimento e a fisiologia da reprodução

Com o avançar da idade masculina, os níveis séricos de testosterona declinam. Nos homens, esse declínio está associado a relevantes consequências à saúde como: diminuição na função sexual, energia, função muscular, densidade óssea e comprometimento da função cognitiva. Conforme já discutido anteriormente, a testosterona é produzida pelas células de Leydig presentes no espaço intersticial dos testículos. Como resultado dessa produção local, os níveis de testosterona intratesticular são 25-125 vezes superiores aos níveis séricos[49], sendo que a espermatogênese não ocorre na ausência desses níveis elevados de testosterona intratesticular.[50] Apesar dos níveis séricos de LH não se alterarem significativamente com a idade, ocorrem mudanças na amplitude e frequência dos pulsos de LH e essas variações podem afetar a produção de testosterona pelas células de Leydig. Associado a isso, a capacidade esteroidogênica das células de Leydig também declinam com a idade, com potenciais efeitos sobre os níveis hormonais e consequentemente sobre a fertilidade em homens acima dos 40 anos de idade.[8]

Referências

1. Holstein AF, Schulze W, Davidoff M. Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment. Reprod Biol Endocrinol 2003; 1:107.
2. Kretser DM, Loveland KL, Meinhardt A, Simorangkir D, Wreford N. Spermatogenesis. Hum Reprod 1998; 13 Suppl 1: 1-8.
3. Zirkin BR. Spermatogenesis: its regulation by testosterone and FSH. Semin Cell Dev Biol. 1998; 9 (4):417-21.
4. Dun MD, Aitken RJ, Nixon B. The role of molecular chaperones in spermatogenesis and post-testicular maturation of mammalian spermatozoa. Hum Reprod Update. 2012: 18(4): 420-35.
5. Walker WH. Testosterone signaling and the regulation of spermatogenesis. Spermatogenesis. 2011; 1(2): 116-120.
6. Caroppo E. Male hypothalamic-pituitary-gonadal axis. In: Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger CS. Infertility in the Male. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p.14-28.
7. Gill-Sharma MK. Prolactin and male fertility: the long and short feedback regulation. Int J Endocrinol 2009; 2009:687259. doi: 10.1155/2009/687259.
8. Schlegel PN, Hardy MP, Goldstein M. Male Reproductive Physiology. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. Philadelphia: Elsevier; 2007. p.577-608.
9. Padmanabhan V, Evans NP, Dahl GE, McFadden KL, Mauger DT, Karsch FJ. Evidence for short or ultrashort loop negative feedback of gonadotropin-releasing hormone secretion. Neuroendocrinology. 1995; 62(3): 248-58.

10. Page ST, Amory JK, Bremner WJ. Advances in male contraception. Endocr Rev. 2008; 29(4): 465-93.
11. Gammon CM, Freeman GM Jr, Xie W, Petersen SL, Wetsel WC. Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by cannabinoids. Endocrinology. 2005; 146(10): 4491-9.
12. Cheng CK, Leung PC. Molecular biology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-I, GnRH-II, and their receptors in humans. Endocr Rev. 2005; 26(2): 283-306.
13. Zhen S, Zakaria M, Wolfe A, Radovick S. Regulation of gonadotropin -releasing hormone (GnRH) gene expression by insulin-like growth fator I in a cultured GnRH-expressing neuronal cell line. Mol Endocrinol. 1997; 11(8): 1145-55.
14. Messager S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Thresher RR, Malinge I, Lomet D, Carlton MB, Colledge WH, Caraty A, Aparicio SA. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102(5): 1761-6.
15. Carreau S, Hess RA. Oestrogens and spermatogenesis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2010; 365(1546): 1517-35.
16. Selice R, Ferlin A, Garolla A, Caretta N, Foresta C. Effects of endogenous FSH on normal human spermatogenesis in adults. Int J Androl. 2011; 34 (6 Pt 2): e511-7.
17. Alves MG, Rato L, Carvalho RA, Moreira PI, Socorro S, Oliveira PF. Hormonal control of Sertoli cell metabolism regulates spermatogenesis. Cell Mol Life Sci. 2012; DOI 10.1007/s00018-012-1079-1.
18. White BA. Os sistemas reprodutores masculino e feminino. In: Koeppen BM, Stanton BA. Berne & Levy: Fisiologia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 765-75.
19. Alukal JP, Lamb DJ, Niederberger CS, Makhlouf AA. Spermatogenesis in the adult. In: Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger CS. Infertility in the Male. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p.74-89.
20. Arroteia KF, Braga DPAF, Justino ML, Pereira LAVD. Fisiologia reprodutiva. In: Borges Jr E, Cortezzi SS, Farah LMS. Reprodução Humana Assistida. São Paulo: Editora Atheneu; 2011. p. 3-19.
21. Cheng CY, Mruk DD. The blood-testis barrier and its implication for male contraception. Pharmacol Rev. 2012; 64(1): 16-64. Doi: 10.1124/pr.110.002790.
22. Mruk DD, Cheng CY. Cell-cell interactions at the ectoplasmic specialization in the testis. Trends Endocrinol Metab 2004; 15: 439-47.
23. Lee NP, Cheng CY. Ectoplasmic specialization, a testis-specific cell-cell actin-based adherens junction type: is this a potential target for male contraceptive development? Hum Reprod Update 2004; 10: 349-69.
24. Alukal JP, Lamb DJ. The Sertoli cell: morphology, function, and regulation. In: Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger CS. Infertility in the Male. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p.48-73.
25. Sofikitis N, Giotitsas N, Tsounapi P, Baltogiannis D, Giannakis D, Pardalidis N. Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis. J steroid Biochem Mol Biol. 2008; 109(3-5): 323-30.
26. Hunter D, Anand-Ivell R, Danner S, Ivell R. Models of in vitro spermatogenesis. Spermatogenesis 2012; 2(1): 32-43.
27. Dufau ML. The luteinizing hormone receptor. Annu Rev Physiol 1998; 60: 461-96.
28. Roth MY, Lin K, Amory JK, Matsumoto AM, Anawalt BD, Snyder CN, Kalhorn TF, Bremner WJ, Page ST. Serum LH correlates highly with intratesticular steroid levels in normal men. J Androl 2010; 31(2): 138-45.
29. Zhao M, Baker SD, Yan X, Zhao Y, Wright WW, Zirkin BR, Jarow JP. Simultaneous determination of steroid composition of human testicular fluid using liquid chromatography tandem mass spectrometry. Steroids 2004; 69(11-12): 721-6.
30. Cai K, Hua G, Ahmad S, Liang A, Han L, Wu C, Yang F, Yang L. Action mechanism of inhibin α-subunit on the development of Sertoli cells and first wave of spermatogenesis in mice. PLoS One. 2011; 6(10): e25585. Doi:10.1371/jornal.pone.0025585.
31. Luisi S, Florio P, Reis FM, Petraglia F. Review Inhibins in female and male reproductive physiology: role in gametogenesis, conception, implantation and early pregnancy. Hum Reprod Update. 2005; 11(2):123-35.
32. Misell LM, Holochwost D, Boban D, Santi N, Shefi N, Hellerstein MK, Turek PJ. A stable isotope-mass spectrometric method for measuring human spermatogenesis kinetics in vivo. J Urol 2006; 175: 242-6.
33. Esteves SC, Agarwal A. Novel concepts in male infertility. Int Braz J Urol 2011; 37 (1): 5-15.
34. Song HW, Wilkinson MF. In vitro spermatogenesis: A long journey to get tails. Spermatogenesis. 2012; 2(4): 238-44.
35. Cheng CY, Mruk DD. The biology of spermatogenesis: the past, presente and future. Philos Trans R Soc Lond Biol Sci. 2010; 365(1546): 1459-63.
36. Lazaros L, Xita N, Takenaka A, Sofikitis N, Makrydimas G, Stefos T, Kosmas I, Zikopoulos K, Hatzi E, Georgiou I. Semen quality is influenced by androgen receptor and aromatase gene synergism. Hum Reprod. 2012; 27(12): 3385-92.
37. Saez JM. Leydig cells: endocrine, paracrine and autocrine regulation. Endocr Rev 1994; 15:574-626.
38. De Gendt K, Swinnen JV, Saunders PT, Schoonjans L, Dewerchin M, Devos A, Tan K, Atanassova N, Claessens F, Lécureuil C, Heyns W, Carmeliet P, Guillou F, Sharpe RM, Verhoeven G. A Sertoli cell-selective knockout of the androgen receptor causes spermatogenic arrest in meiosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101(5): 1327-32.
39. Zhou Q, Nie R, Prins GS, Saunders PTK, Katzenellenbogen BS, Hess RA. Localization of androgen and estrogen receptors in adult male mouse reproductive tract. J Androl 2002; 23: 870-81.
40. Aquila S, Sisci D, Gentile M, Middea E, Siciliano L, Andò S. Human ejaculated spermatozoa contain active P450 aromatase. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3385-90.
41. Abou-Haila A, Tulsiani DR. Mammalian sperm acrosome: formation, contentes, and function. Arch Biochem Biophys 2000; 379: 173-82.
42. Oliva R. Protamines and male infertility. Hum Reprod Update 2006; 12(4): 417-35.
43. Aoki VW, Emery BR, Liu I, Carrell DT. Protamine levels vary between individual sperm cells of infertile human males and correlate with viability and DNA integrity. J Androl 2006; 27: 890-8.
44. Carrell DT, Liu I. Altered protamine 2 expression is uncommon in donors of known fertility, but uncommon among men with poor fertility capacity, and may reflect other abnormalities of spermiogenesis. J Androl 2001; 22: 604-10.
45. Castillo J, Simon L, de Mateo S, Lewis S, Oliva R. Protamine/DNA ratios and DNA damage in native and density gradiente centrifuged sperm from infertile patients. J Androl. 2011; 32(3): 324-32.
46. Dun MD, Aitken RJ, Nixon B. The role of molecular chaperones in spermatogenesis and post-testicular maturation of mammalian spermatozoa. Hum Reprod Update. 2012: 18(4): 420-35.
47. Turner TT. The epididymis and accessory sex organs. In: Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger CS. Infertility in the Male. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p.90-103.
48. Turner TT, Gleavy JL, Harris JM. Fluid movement in the lumen of the rat epididymis: effect of vasectomy and subsequent vasovasostomy. J Androl 1990; 11: 422-8.
49. Maddocks S, Hargreava TB, Reddie K, Fraser HM, Kerr JB, Sharpe RM. Intratesticular hormone levels and the route of secretion of hormones from the testis of the rat, guinea pig, monkey and human. Int J Androl 1993; 16(4): 272-8.
50. Walker WH. Testosterone signaling and the regulation of spermatogenesis. Spermatogenesis. 2011; 1(2): 116-120.

Capítulo 6

Dr. Luiz Otavio Torres
Dr. Arilson de Sousa Carvalho Júnior
Dr. Thiago Torres Silva

Fisiologia da ereção peniana

Palavras-chave: fisiologia, ereção peniana, relaxamento da musculatura lisa, mecanismo veno-oclusivo, noradrenalina, óxido nítrico

Introdução

A ereção peniana é um fenômeno fisiológico, que envolve mecanismos neurovasculares e endócrinos, cujo resultado final é o relaxamento da musculatura lisa do pênis, facilitando o influxo de sangue para os corpos cavernosos e promovendo o aumento e a rigidez peniana. Correlacionando-se com a ereção há uma interação complexa entre estímulos emocionais e eróticos (táteis, visuais, olfatórios, auditivos e psicológicos), o cérebro, a medula espinhal, nervos periféricos e estruturas penianas.[1]

Podemos classificar a ereção em psicogênica (induzida por estímulos eróticos) e/ou reflexa (induzida pela estimulação da genitália). A presença da sinergia dos dois mecanismos é a mais frequente.[2]

Anatomia

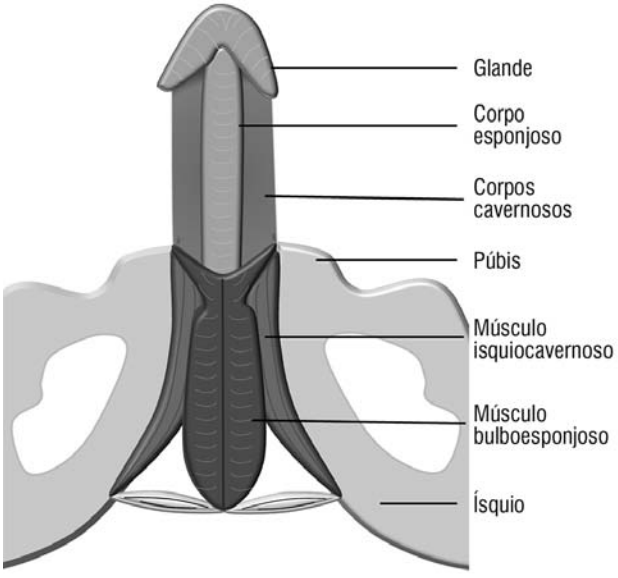
Porções do pênis

O pênis humano pode ser dividido em dois segmentos: a raiz – porção fixa do pênis situada no espaço superficial do períneo – e o corpo peniano – porção pendular coberta pela pele (Figura 1). Na raiz do pênis encontramos os ramos penianos (porção dos corpos cavernosos revestidos pelos músculos isquiocavernosos) e o bulbo do pênis (porção do corpo esponjoso envolvida pelo músculo bulboesponjoso). No corpo peniano encontramos os corpos cavernosos (contém as trabéculas e sinusoides) e o corpo esponjoso (contém a uretra), sendo que na porção distal deste há uma dilatação, formando a glande.

As camadas que envolvem o pênis da superfície para a profundidade são: pele, fáscia superficial, fáscia profunda e túnica albugínea (camada fibrosa densa que envolve os corpos cavernosos e esponjoso; no corpo cavernoso é mais densa e possui fibras que circundam cada corpo cavernoso formando um septo entre eles).[3]

A musculatura lisa é um componente essencial dos sinusoides dos corpos cavernosos, esponjoso e glande.[4] O ligamento suspensório do pênis é uma extensão da linha alba, situando-se anteriormente à sínfise púbica, sustentando o órgão.

Figura 1. *Anatomia do pênis.*



O tamanho e a circunferência do pênis mostram diferenças interindividuais, tanto no estado de flacidez quanto de ereção. Um trabalho brasileiro publicado em 1999 avaliou 246 homens com idade entre 19 e 75 anos submetidos ao Teste de Ereção Fármaco Induzido e com obtenção de ereção rígida ao exame. A medida do comprimento foi realizada na face dorsal do pênis, com mensuração da distância entre a sínfise púbica e o meato uretral. A circunferência foi mensurada no terço médio do pênis. Foram tabuladas as variações nas medidas do tamanho e da circunferência do pênis em ereção. O menor tamanho em comprimento foi de 10,5 cm e em circunferência de 9,5 e o maior em comprimento foi de 17,5 cm e circunferência 15 cm. Os autores tabularam os dados (Tabela 1) em percentis – como os utilizados em pediatria - e devem ser interpretados conforme a seguir: um homem com um pênis em ereção de 15,5 cm de comprimento estará no percentil 75%. Isso significa que seu pênis é maior do que 75% dos homens e menor do que 25% dos homens avaliados nesse estudo.[5]

Tabela 1. *Percentis das dimensões do pênis em ereção.*

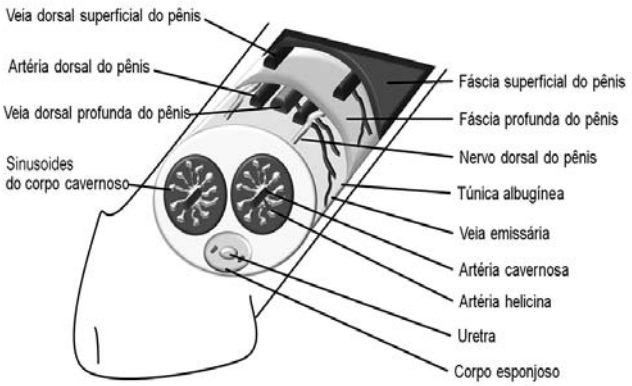
Percentil	Comprimento	Circunferência
2,5%	10,5 cm	9,5 cm
5,0%	12,0 cm	10,0 cm
10,0%	12,5 cm	10,5 cm
25,0%	13,5 cm	11,5 cm
50,0%	14,5 cm	12,5 cm
75,0%	15,5 cm	13,5 cm
90,0%	16,6 cm	14,0 cm
95,0%	17,0 cm	14,5 cm
97,5%	17,5 cm	15,5 cm

Vascularização peniana

A irrigação peniana dá-se por meio de: 1) artérias do bulbo do pênis,que originam-se das artérias pudendas internas e irrigam o tecido erétil do bulbo do pênis; 2) artérias profundas do pênis, que são ramos das artérias pudendas internas e irrigam os corpos cavernosos, passando em geral por sua parte central; 3) artérias dorsais do pênis, que são ramos terminais das artérias pudendas internas e que correm inferiormente à fáscia dorsal profunda e auxiliam na irrigação dos tecidos eréteis dos corpos cavernosos e esponjosos; 4) artérias helicinas que são pequenos ramos de trajeto sinuoso e helicoidal originados das artérias dorsais profundas, irrigam os capilares das lacunas/trabéculas cavernosas.

A drenagem venosa do pênis é feita: 1) pela veia dorsal superficial do pênis, responsável pela drenagem da pele e a fáscia superficial. A veia dorsal superficial desemboca nas veias pudendas externas que drenam para a veia safena magna; e 2) pela veia dorsal profunda do pênis, veia única que drena a glande, o prepúcio, os corpos cavernosos e esponjoso. A veia dorsal profunda desemboca no plexo venoso prostático (Figura 2).

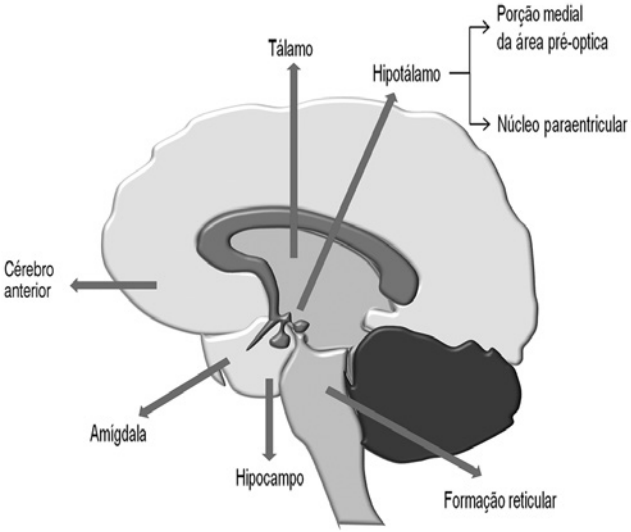
Figura 2. *Vascularização peniana.*



Neuroanatomia e inervação peniana

Existe uma complexa interação entre centros supraespinhais - tálamo, porção medial da área pré-óptica do hipotálamo, núcleos paraventriculares do hipotálamo, hipocampo, porção medial da amígdala, formação reticular e áreas do cérebro anterior – (Figura 3), o centro simpático tóracolombar (T11-L2), o centro parassimpático sacral (S2-S4) e a inervação periférica – nervos hipogástricos, plexo pélvico, nervos cavernosos, nervos pudendos e nervos dorsais do pênis[6-13] (Figura 4).

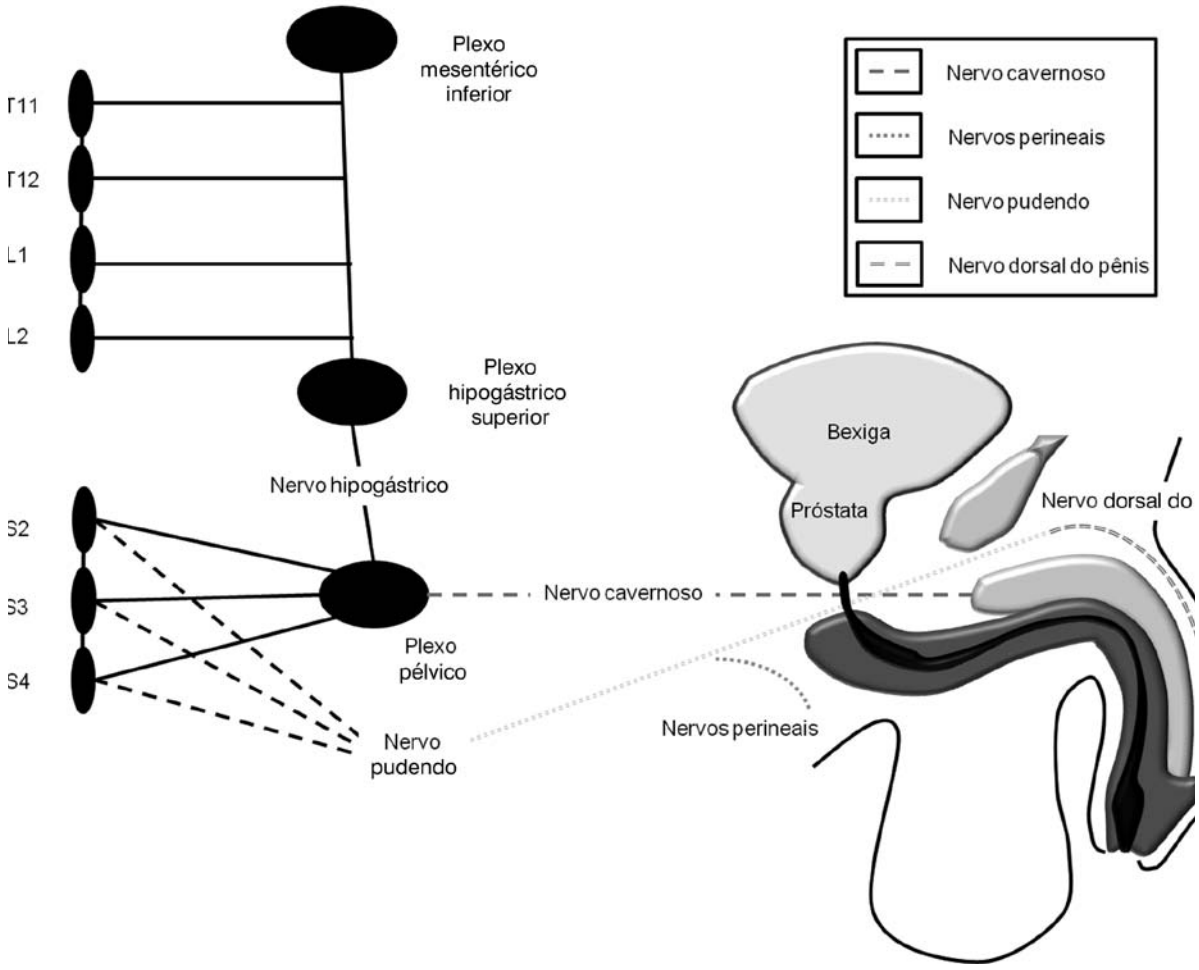
Figura 3. *Centros supraespinhais relacionados com a ereção peniana.*



A via aferente é composta principalmente pelos nervos dorsais do pênis e nervos perineais (captam estímulos de tato, temperatura e dor), que após se unirem às fibras nervosas aferentes da próstata, uretra, músculos e túnica albugínea, compõem a porção aferente dos nervos pudendos. Estes levam os estímulos ao centro sacral S2-S4, que seguem pelas vias ascendentes da medula, chegando aos centros supraespinhais.[14-16]

A via eferente simpática parte do centro simpático to-

Figura 4. Vias nervosas relacionadas com a ereção.



racolombar (T11-L2), progredindo do plexo hipogástrico superior através do nervo hipogástrico até se unir com nervos provenientes do centro parassimpático sacral (S2-S4) para formar o plexo pélvico. Deste, surgem os nervos cavernosos, que percorrem as porções laterais da próstata e inervam a musculatura lisa dos corpos cavernosos.[17] As ereções noturnas espontâneas são dependentes de andrógenos. Sabe-se que a testosterona tem uma função importante na manutenção da libido e também papel importante na regulação da ereção peniana que ainda não foi totalmente esclarecido.[18-20] A testosterona favorece a integridade funcional e estrutural necessária à ereção peniana e controla também inúmeras atividades enzimáticas dentro do corpo cavernoso. A ação da testosterona em regular a formação do óxido nítrico – agindo nas óxido nítrico sintases tanto endotelial quanto neuronal – já foi demonstrada em inúmeros estudos animais. Da mesma maneira, a testosterona controla positivamente expressão e ativação da fosfodiesterase tipo 5.[21-24] É sabido que a ereção é possível mesmo na presença de hipogonadismo acentuado, evidenciando que a testosterona é um fator que contribui positivamente para a ereção, embora não seja o único.

O reflexo bulbocavernoso acontece após estímulos aferentes percorrerem os nervos dorsais do pênis e nervos perineais passarem pela via aferente do nervo pudendo e chegarem ao núcleo de Onuf (centro de integração da via motora eferente localizado ao nível de S2-S4).[25] Os neurônios situados nesse centro inervam os músculos estriados perineais (músculos isquiocavernosos e bulboesponjoso) pela porção eferente do mesmo nervo pudendo. A contração do músculo isquiocavernoso contribui para a fase rígida da ereção e a do músculo bulboesponjoso contribui para a ejaculação.[26,27] O reflexo pudendo-cavernoso é um reflexo somático-autonômico que envolve a captação dos estímulos sexuais pelos nervos dorsais do pênis e pelos nervos perineais. Os estímulos sexuais captados estimulam o centro sacral (S2-S4), com emissão eferente de sinais no nervo cavernoso, levando a vasodilatação peniana.

Neurofisiologia da ereção

A contração e o relaxamento da célula do músculo liso dependem basicamente da concentração intracelular do cálcio, podendo ser desencadeada por sua alteração ou sensibilização/desensibilização da célula ao cálcio.[28, 29] Nos nervos penianos estão presentes vias adrenérgicas, vias colinérgi-

cas e vias não adrenérgicas e não-colinérgicas (NANC). A via do óxido nítrico (NO) é a principal deste grupo.[30-32]

O aumento do cálcio intracelular é gerado pela ativação das vias mediadas pelos nervos adrenérgicos, sendo que o principal neurotransmissor envolvido é a noradrenalina. Esta estimula a fosfolipase C beta (PLC), que induz a produção do inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) e do 1,2-diacilglicerol (DAG).

O IP3 estimula a liberação de cálcio intracelular a partir do retículo endoplasmático liso. O DAG é um segundo mensageiro que leva a ativação da proteína quinase C (PKC), que abre os canais de influxo de cálcio. O aumento do cálcio intracelular leva a ativação da quinase da cadeia leve da miosina (MLCK), que por sua vez fosforila a cadeia leve da miosina (MLC), formando a MLC fosforilada (MLC-P). Esta promove a interação entre os filamentos de actina e miosina, resultando na contração do músculo liso.[33-39]

O aumento da sensibilidade ao cálcio envolve uma proteína G de membrana que, após o estímulo no receptor de membrana, desencadeia a ativação da Rho A e posteriormente a Rho A quinase. Esta enzima ativada fosforila a miosina fosfatase (MLCP), inibindo-a, prevenindo a desfosforilação dos miofilamentos, mantendo o tônus contrátil.[40-44]

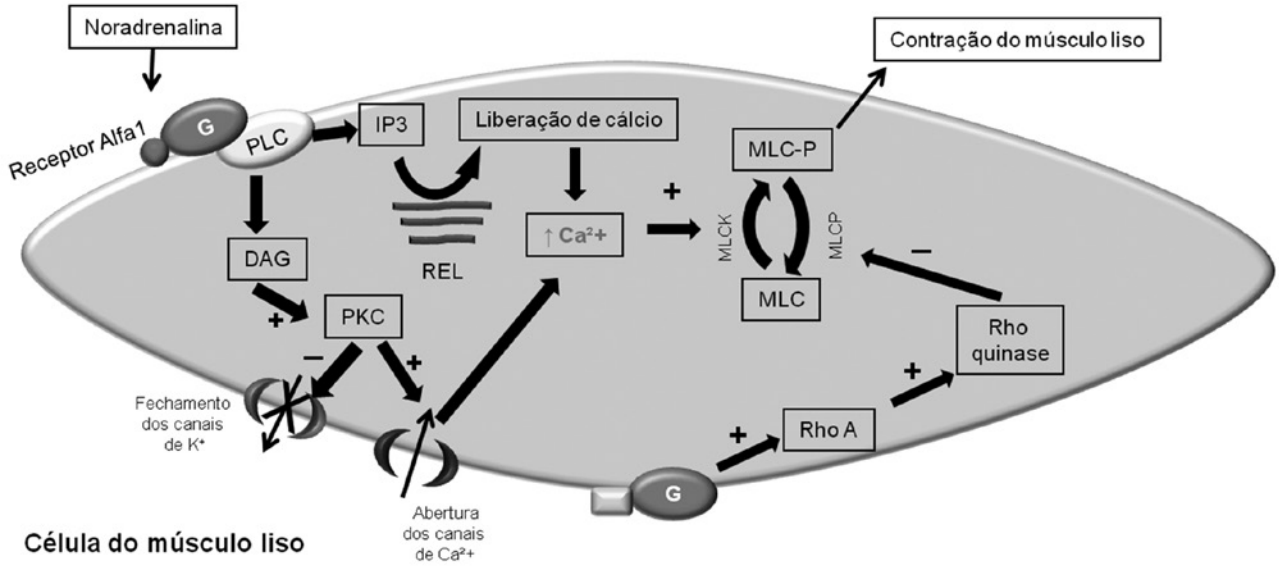
Durante a ereção, a redução do cálcio intracelular induz a inativação da MLCK. A MLC-P é desfosforilada pela MLCP, promovendo a separação do filamento de actina, relaxando a musculatura lisa do pênis, permitindo o influxo de sangue[45] (Figura 5).

A acetilcolina atua inibindo a liberação da noradrenalina por meio da estimulação de receptores muscarínicos pré-juncionais das terminações adrenérgicas. Além disso, estimula a liberação pré-juncional de óxido nítrico (NO) pelas fibras NANC e a liberação pós-juncional de peptídeos vasodilatadores.[46-49]

O NO participa na ereção peniana por meio da ativação da guanilato ciclase solúvel, desencadeando o aumento da produção de GMP cíclico (GMPc), que ativa proteínas quinases dependentes de GMP cíclico (PKG), reduzindo o nível intracelular de cálcio, relaxando a célula.[50] Outra possível consequência do aumento do CMP cíclico é a abertura dos canais de potássio dependentes de cálcio, o que também gera uma hiperpolarização das células do músculo liso, levando ao seu relaxamento.[51-54] As PKG também podem ter o papel de fosforilar proteínas que afetam os canais de cálcio, diminuindo o influxo deste íon na célula do músculo liso. Elas também alteram o estado de fosforilação das MLCK, promovendo o relaxamento do músculo liso cavernoso[30,31,55-62] (Figura 6).

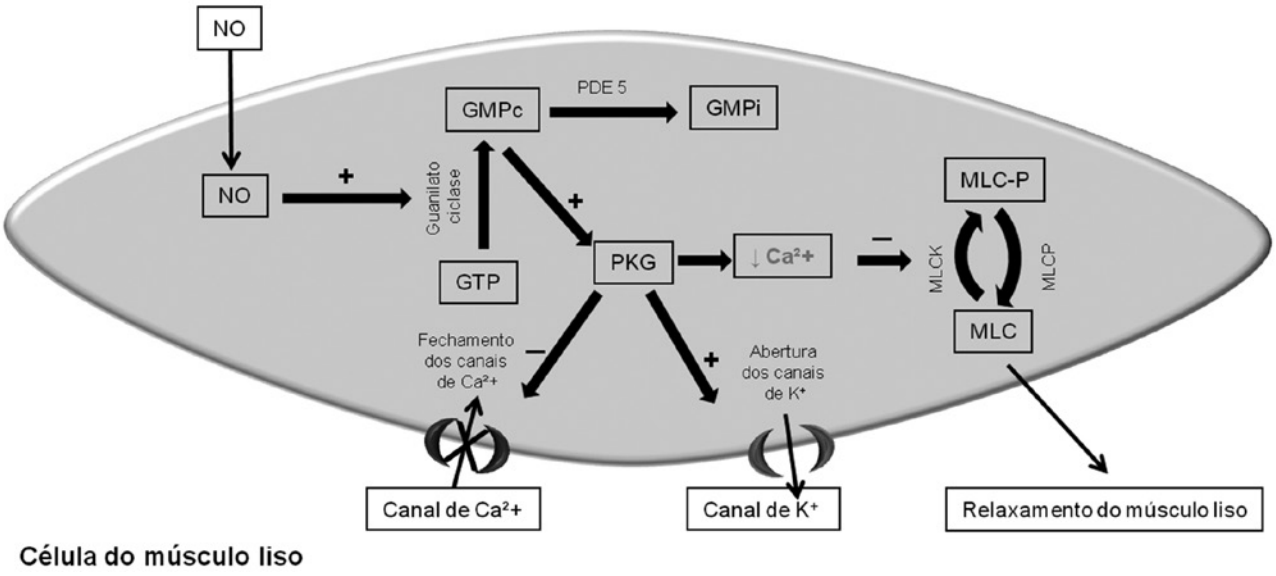
As fosfodiesterases (PDE) são enzimas que reduzem a concentração plasmática do GMPc. No tecido cavernoso está presente principalmente a fosfodiesterase tipo 5. Após a conversão do GMPc em GMP pela fosfodiesterase 5 (PDE 5), há um aumento do cálcio intracelular e consequente retorno do pênis ao estado flácido. Isso ocorre em decorrência do influxo de sangue reduzido causado pelo aumento do tônus da musculatura lisa.[45,63-66]

Figura 5. *Representação esquemática do mecanismo de regulação da contração da célula do músculo liso.*



G- Proteína G de membrana; PLC – fosfolipase C beta; IP3 - inositol 1,4,5-trifosfato; DAG - 1,2-diacilglicerol; PKC - proteína quinase C; MLC - cadeia leve da miosina; MLC-P - quinase da cadeia leve da miosina fosforilada; MLCP - fosfatase da cadeia leve da miosina; MLCK - quinase da cadeia leve da miosina.

Figura 6. *Representação esquemática do mecanismo de regulação do relaxamento da célula do músculo liso.*



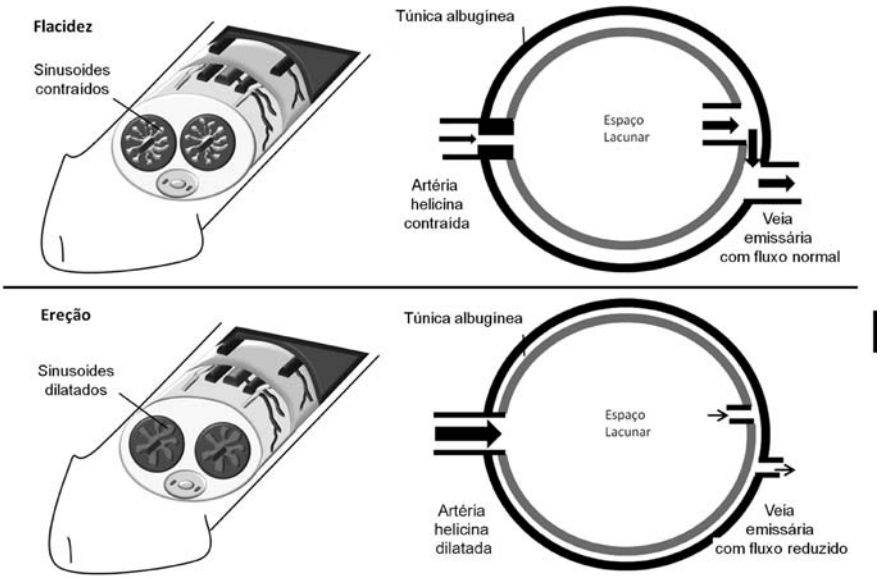
NO – óxido nítrico; GMPc – GMP cíclico; GMPi – GMP inativo; PKG - proteína quinase dependente de GMP cíclico; MLC - cadeia leve da miosina; MLC-P - quinase da cadeia leve da miosina fosforilada; MLCP - fosfatase da cadeia leve da miosina; MLCK - quinase da cadeia leve da miosina.

Mecanismos neurovasculares da ereção

As vias descentes supraespinhais são tanto inibitórias quanto excitatórias. Por meio de mecanismos alfa-adrenérgicos, o sistema nervoso autônomo (SNA) simpático mantém o estado de flacidez peniana pelos estímulos nervosos que percorrem os nervos hipogástricos e os nervos cavernosos, levando a uma contração da musculatura lisa das artérias cavernosas e arteríolas helicinas, com diminuição do fluxo sanguíneo para os espaços trabeculares dos corpos cavernosos.

Quando há o estímulo sexual (central ou periférico) suficiente, acontece uma redução dos sinais inibitórios simpáticos e aumento dos sinais excitatórios parassimpáticos. O aumento da neurotransmissão parassimpática gera um relaxamento do tônus da musculatura lisa das artérias cavernosas e helicinas e um consequente aumento no fluxo de sangue para as trabéculas dos corpos cavernosos.[67] A expansão dos sinusoides gerada pelo aumento do fluxo leva a um mecanismo veno-oclusivo, com compressão dos plexos venulares subalbugíneos contra a túnica albugínea e o pinçamento das veias emissárias na albugínea, o que reduz a drenagem venosa gradualmente até um nível mínimo, contribuindo para a manutenção da ereção peniana (Figura 7).[68]

Figura 7. *Mecanismo veno-oclusivo.*



Fases da ereção peniana

Fase de flacidez: há uma prevalência do SNA simpático e o fluxo de sangue no sistema é mínimo. A pressão intracavernosa está em torno de 10 mmHg.[29]

Fase de latência ou de preenchimento: após estímulo erógeno, há uma diminuição da neurotransmissão simpática e um crescente domínio do estímulo parassimpático, promovendo um aumento de fluxo na artéria pudenda. Já existe um alongamento peniano.

Fase de ereção rígida: preenchimento total dos sinusoides cavernosos; a pressão intracavernosa está no mínimo 100 mmHg. Presença da contração do músculo isquiocavernoso. O mecanismo veno-oclusivo está presente.[25,69-73]

Fase de detumescência: em geral ocorre após a ejaculação/orgasmo e a cessação do estímulo erótico. Prevalência do SNA simpático. Resulta da contração do músculo liso ao redor dos sinusoides e das arteríolas. Há diminuição do fluxo sanguíneo, inativação do mecanismo veno-oclusivo e o pênis retorna ao seu estado flácido.

Referências

1. Steers W. D. Neural pathways and central sites involved in penile erection: neuroanatomy and clinical implications. Neurosci Biobehav Rev. 2000; 24: 507.
2. Sachs BD. Placing erection in context: The reflexogenicpsychogenic dichotomy reconsidered. Neurosci Biobehav Rev. 1995;19:211–24
3. Hsu GL, Brock GB, Martinez-Pineiro L, Nunes L, von Heyden B, Lue TF. The three-dimensional structure of the tunica albuginea: anatomical and ultrastructural levels. *Int J Impot Res.* 1992;4:117–129.
4. Christ GJ. The penis as a vascular organ. The importance of corporal smooth muscle tone in the control of erection. Urol Clin North Am. 1995;22:727.
5. Pagani E, Glina S, Torres LO, Puech-Leão P, Reis JMSM. CONGRESSO DA ABEI, 5., São Paulo, 1999. Anais. J. Bras. Urol., v.25, n.4, p.76, 1999.
6. Giuliano F., Rampin O.: Central neural regulation of penile erection. Neurosci Biobehav Rev. 2000; 24: 517
7. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiol Rev 1995;75:191–236.
8. Argiolas A. Neuropeptides and sexual behaviour. Neurosci Biobehav Rev. 1999;23:1127–42.
9. Giuliano F. Neurophysiology of erection and ejaculation. J Sex Med. 2011 Oct;8 Suppl 4:310-5.
10. Giuliano F, Clement P. Neuroanatomy and physiology of ejaculation. Annu Rev Sex Res. 2005;16:190–216.
11. Yang CC, Bradley WE. Innervation of the human glans penis. J Urol 1999;161:97–102.
12. Yucel S, Baskin LS. Neuroanatomy of the male urethra and perineum. BJU Int 2003;92:624–30.
13. Yucel S, Baskin LS. Identification of communicating branches among the dorsal, perineal and cavernous nerves of the penis. J Urol 2003; 170: 153-8.
14. Argiolas, A., Melis, M. R.: Central control of penile erection: role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. Prog Neurobiol, 76: 1, 2005
15. Giuliano FA, Rampin O, Benoit G, Jardin A. Neural control of penile erection. Urol Clin North Am 1995;22:747-66.
16. Yang CC, Bradley WE. Peripheral distribution of the human dorsal nerve of the penis. J Urol. 1998;159:1912–7.
17. Yang CC, Jiang X. Clinical autonomic neurophysiology and the male sexual response: An overview. J Sex Med. 2009;6 (suppl 3):221–8.
18. Mills TM, Reilly CM, Lewis RW. Androgens and penile erection: A review. J Androl 1996;17:633–8.
19. Mills TM, Lewis RW. The role of androgens in the erectile response: A 1999 perspective. Mol Urol; 1999;3:75–86.
20. Gooren LJ, Saad F. Recent insights into androgen action on the anatomical and physiological Substrate of penile erection. Asian J Androl. 2006;8:3–9.
21. Morelli A, Filippi R, Luconi M, Vignozzi L, Marini M, Orlando C, et al. Androgens regulate phosphodiestere Type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. Endocrinology. 2004;45:2253-2263.
22. Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I. Effects of castration and androgen replacement in erectile function in a rat model. Endocrinology. 1999;140:1861-8.
23. Traish AM, Munarriz R, O'Connel L, Choi S, Kim SW, Kim NN, Huang YH, Golstein I. Effects of medical or surgical castration on erectile function in animal model. J Androl 2003;24:381-7.
24. Traish AM, Toselli P, Jeong SJ, Kim NN. Adypocite accumulation in penile corpus cavernosum of the orchiectomized rabbit: a potential mechanism for veno-oclusive dysfunction in androgen deficiency. J Androl 2005;26:242-8.
25. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin N Am*, 2005. 32(4):379-395.
26. Yang CC, Bradley WE. Reflex innervation of the bulbocavernosus muscle. BJU Int. 2000;85:857–63.
27. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. In: Wein AW, Kavoussi LR, Peters CA, Novick AC, Partin AW, editors. Campbell-Walsh urology. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2007:750–87.
28. Sáenz de Tejada I, Angulo J, Cellek S, González-Cadavid N, Heaton J, Pickard R, Simonsen U. Physiology of erectile function. J Sex Med. 2004 Nov;1(3):254-65.
29. Shafik A, Sibai OE, Shafik AA, Shafik IA. Cavernosus muscle contraction during erection: Is it voluntary or reflex, given the striated nature of the muscles? J Androl 2006;27:695–9.
30. Thomas JA.; Pharmacological aspects of erectile dysfunction. Jpn J Pharmacol. 2002 Jun;89(2):101-12.
31. Andersson KE.; Pharmacology of Penile Erection. *Pharmacol. Rev*. 2001, *53*, 417.
32. Hedlund P, Ny L, Alm P, Andersson KE. Cholinergic nerves in human corpus cavernosum and spongiosum contain nitric oxide synthase and heme oxygenase. J Urol. 2000;164:868–75.
33. Berridge MJ. The endoplasmic reticulum: A multifunctional signaling organelle. Cell Calcium. 2002;32:235–49.
34. Lee MW, Severson DL. Signal transduction in vascular smooth muscle: Diacylglycerol second messengers and PKC action. Am J Physiol 1994; 267:C659–78.
35. Karaki H, Ozaki H, Hori M, Mitsui-Saito M, Amano K, Harada K, Miyamoto S, Nakazawa H, Won KJ, and Sato K. Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle. *Pharmacol Rev* 49: 157-230, 1997.
36. Traish AM, Netsuwan N, Daley JT, Padmanathan H, Goldstein I, Saenz de Tejada I. A heterogeneous population of alpha 1 adrenergic receptors mediates contraction of human corpus cavernosum smooth muscle to norepinephrine. J Urol 1995; 153:222.
37. Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signalling. Nature. 1993;361:315–25.
38. Himpens B, Missiaen L, Casteels R. Ca2+ homeostasis in vascular smooth muscle. J Vasc Res 1995;32:207–19.
39. Cellek S. Nitrergic–noradrenergic interaction in penile erection: A new insight into erectile dysfunction. Drugs Today 2000;36:135–46.
40. Fukata Y, Mutsuki A, Kaibuchi K. Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells. Trends Pharmacol Sci 2001;22:32–9.
41. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, Rho -kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. J Physiol 2000;522:177–85.
42. Wettschurek N, Offermanns S. Rho/Rho-kinase mediated signaling in physiology and pathophysiology. J Mol Med 2002;80:629–38.
43. Mills TM, Lewis RW,Wingard CJ, Linder AE, Jin L, Webb RC. Vasoconstriction, RhoA/Rho-kinase and the erectile response. Int J Impot Res 2003; 15(5 suppl):S20–4.
44. Wang H, Eto M, Steers WD, Somlyo AP, Somlyo AV. RhoA-mediated Ca2+ sensitization in erectile function. J Biol Chem 2002;277:30614–21.
45. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, Simonsen U, Uckert S, Wespes E, Andersson KE, Lue TF, Stief CG. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. J Sex Med. 2010 Jan;7(1 Pt 2):445-75.
46. Stahl, S. M.; *Essential Psychopharmacology – Neuroscientific Basis and*

Practical Applications, Cambridge University Press: New York, 2000p.
47. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980 Nov 27;288(5789):373-6
48. Saenz de Tejada I, Kim N, Lagan I, Krane RJ, Goldstein I. Regulation of adrenergic activity in penile corpus cavernosum. J Urol 1989;142:1117.
49. Saenz de Tejada I, Blanco R, Goldstein I, Azadzoi K, Morenas A, Krane RJ, Cohen RA. Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum. I. Responses of isolated tissue. Am J Physiology 1988;254:H468–72.
50. Le Blanc C, Mironneau C, Barbot C, Henaff M, Bondeva T, Wetzker R, Macrez N. Regulation of vascular L-types Ca2+ channels by phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. Circ Res 2004;95: 300–7.
51. Ruiz Rubio JL, Hernandez M, Rivera de los Arcos L, Benedito S, Recio P, García P, García-Sacristán A, Prieto D. Role of ATP-sensitive K+ channels in relaxation of penile resistance arteries. Urology 2004;63:800–5.
52. Insuk SO, Chae MR, Choi JW, Yang DK, Sim JH, Lee SW. Molecular basis and characteristics of KATP channel inhuman corporal smooth muscle cells. Int J Impot Res 2003;15:258–66.
53. Lee SW, Kang TM. Effects of nitric oxide on the Ca2+-activated potassium channels in smooth muscle cells of the human corpus cavernosum. Urol Res 2001;29:359–65
54. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. N Engl J Med 1992;326:90–4.
55. Cohan, P.; Korenman, S. G.; *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2001, *86*, 2391.
56. Lincoln M, Cornwell TL. Intracellular cyclic GMP receptor proteins. FASEB J 1993;7:328–38.
57. Sausbier M, Schubert R, Voigt V, Hirneiss C Pfeifer A, Korth M, Kleppisch T, Ruth P, Hofman F. Mechanisms of NO/cGMP-dependent vasorelaxation. Circ Res 2000;87:825–30.
58. Münzel T, Feil R, Mülsch A, Lohmann SM, Hofmann F,Walter U. Physiology and pathophysiology of vascular signaling controlled by cyclic guanosine 3,5-cyclic monophosphate-dependent protein kinase. Circulation 2003;108:2172–83.
59. Lincoln TM, Dey N, Sellak H. cGMP-dependent protein kinase signaling mechanisms in smooth muscle: From the regulation of tone to gene expression. J Appl Physiol 2001;91:1421–30.
60. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol Rev 1991;43:109–42.
61. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TS, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic mediator of penile erection. Science 1992;257:401–3.
62. Toda N., Ayajiki, K., Okamura, T.: Nitric oxide and penile erectile function. Pharmacol Ther, 106: 233, 2005
63. Conti M, Jin SL. The molecular biology of cyclic nucleotide phosphodiesterases. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol 1999;63:1–38.
64. Essayan DM. Cyclic nucleotide phosphodiesterases. J Allergy Clin Immunol 2001;108:671–80.
65. Rybulkin SD, Yan C, Bornfeld KE, Beavo JA. Cyclic GMP phosphodiesterase and smooth muscle function. Circ Res 2003;93:280–91.
66. Küthe A, Wiedenroth A, Mägert HJ, et al. Expression of different phosphodiesterase genes in human cavernous smooth muscle. J Urol 2001;165:280-3.
67. Rampin, O., Bernabe, J., Giuliano, F.: Spinal control of penile erection. World J Urol, 15: 2, 1997
68. Udelson D. Biomechanics of male erectile function. J. R. Soc. Interface (2007) 4, 1031–1047.
69. Claes H, Bijnens B, Baert L. The hemodynamic influence of the ischiocavernosus muscles on erectile function. *J Urol.* 1996;156:986–990.
70. Schmidt MH, Schmidt HS. The ischiocavernosus and bulbospongiosus muscles in mammalian penile rigidity. *Sleep.* 1993;16:171–183.
71. Shafik A. Response of the urethral and intracorporeal pressures to cavernosus muscle stimulation: role of the muscles in erection and ejaculation. *Urology.* 1995;46:85–88.
72. Wespes E, Nogueira MC, Herbaut AG, Caufriez M, Schulman CC. Role of the bulbocavernosus muscles on the mechanism of human erection. *Eur Urol.* 1990;18:45–48.
73. Lavoisier P, Courtois F, Barres D, Blanchard M. Correlation between intracavernous pressure and contraction of the ischiocavernosus muscle in man. J Urol. 1986;136:936–9.

Capítulo 7

Dr. Ronaldo Hueb Baroni
Dra. Thais Caldara Mussi de Andrade

Diagnóstico por imagem do sistema geniturinário

Palavras-chave: radiologia urológica, urorradiologia, diagnóstico por imagem, ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética

Introdução

O diagnóstico por imagem no sistema geniturinário evoluiu significativamente nas últimas décadas, passando de exames clássicos como a urografia excretora e a uretrocistografia, para exames mais complexos como a ressonância magnética e a imagem funcional. Nesse contexto, este capítulo visa fornecer ao urologista uma abordagem prática e objetiva das principais aplicações dos métodos de imagem no diagnóstico, estadiamento e planejamento terapêutico das diversas patologias urológicas, dividindo-as por localização anatômica.

É importante salientar que embora as informações aqui contidas em relação a indicações de exames possam ser empregadas na grande maioria dos casos, existem variações inerentes a cada paciente e situação clínica. Portanto, uma boa interação entre radiologistas e urologistas é fundamental para determinar a melhor indicação de cada método.

Rins

Infecções

Os métodos de imagem podem ser importantes na avaliação de processos inflamatórios/infecciosos renais, como por exemplo nos casos de pielonefrite aguda em que o paciente não responde ao tratamento inicial, para estabelecer o diagnóstico de alguma alteração anatômica que possa requerer tratamento, em pacientes com maior risco de complicações (diabéticos, idosos ou imunocomprometidos), para caracterizar complicações e avaliar a presença de sequelas após a infecção aguda.[1]

A ultrassonografia (US) na maioria das vezes é normal, mas algumas alterações podem ser evidenciadas, como nefromegalia, hidronefrose, hiper ou hipoecogenicidade decorrentes de sangramento e edema (respectivamente), perda da diferenciação corticomedular, assim como na caracterização de abscessos e áreas de hipoperfusão ao Doppler colorido.[1]

A tomografia computadorizada (TC), especialmente com o uso de equipamentos mais modernos com técnica multidetectores (*multislice*), constitui o método de imagem de escolha para avaliação de processos infecciosos renais. A fase sem contraste da TC pode demonstrar cálculo, gás, hemorragia, massas inflamatórias e obstruções. Nessa fase também podemos evidenciar aumento da diferenciação corticomedular em consequência de edema, e áreas de maior atenuação decorrentes de sangramento. Após a administração do contraste endovenoso o aspecto específico é o de áreas lineares ou em cunha de hipoperfusão, assim como o "nefrograma estriado". Achados secundários são densificação da gordura perirrenal, aumento focal ou difuso do rim, espessamento da fáscia de Gerota. A complicação mais comum é a formação de abscessos, facilmente identificados como áreas parenquimatosas liquefeitas. Muitas vezes a alteração inicialmente visualizada é apenas do urotélio, como espessamento e hiper-realce[1] (Figuras 1 e 2).

Figura 1. *Pielonefrite aguda. Cortes tomográficos pós-contraste axiais (A e B), e reconstruções coronais (C e D), demonstrando nefrograma heterogêneo à direita (A e C), espessamento urotelial (B) e espessamento das paredes da bexiga (D).*

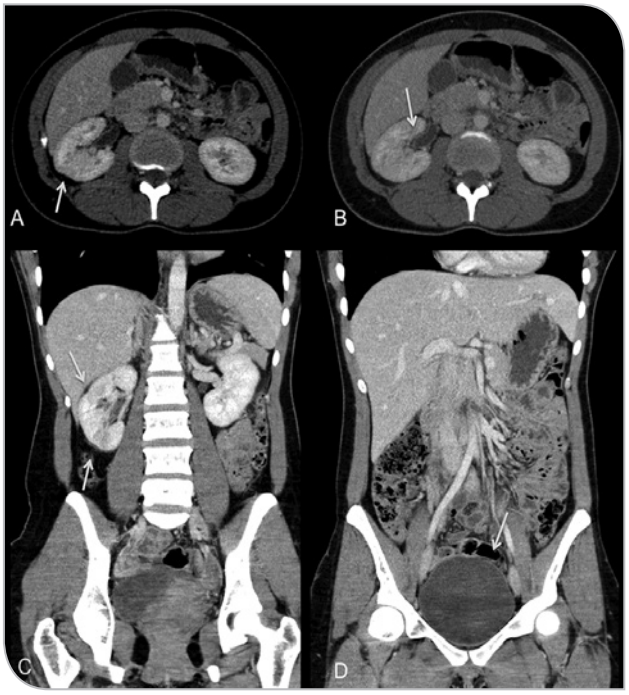


Figura 2. *Pielonefrite aguda com abscesso. Cortes tomográficos axiais (A e B) e aquisições axial e coronal de RM com contraste demonstrando pequeno abscesso no rim direito (A, C e D) e espessamento urotelial (B).*

Na infecção crônica, o parênquima renal sofre atrofia e afilamento cortical, com áreas de retrações (cicatrizes), podendo haver hipertrofia do parênquima normal, formando uma aparência de "pseudomassa", dilatação calicinal secundária à retração cortical, e espessamento e dilatação do sistema coletor.[1]

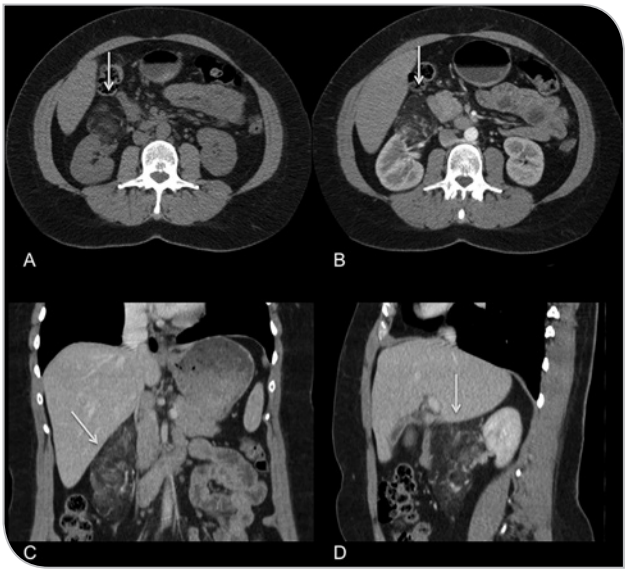
Litíase

Como a maioria dos cálculos contêm cálcio, muitas vezes sua visualização pela radiografia é possível; porém, alguns fatores influenciam esta caracterização, como composição e tamanho do cálculo, gás em alças intestinais e biotipo do paciente, fazendo com que a sensibilidade varie de 45 a 85%. Cálculos com atenuação menor do que 200 unidades Hounsfield (UH) à TC geralmente não são visíveis pela radiografia convencional.[2]

Considerando-se que um paciente com urolitíase tenha que ser submetido a exames de imagem com frequência, a US apresenta papel importante, por ser um método inócuo e de baixo custo. Apresenta baixa sensibilidade quando comparada à TC, principalmente nos casos de cálculos pequenos (menores do que 0,3 cm) e de pacientes obesos; porém, tem alta especificidade (cerca de 90%), podendo evitar a exposição do paciente a radiação, especialmente em gestante e na faixa etária pediátrica.[3]

A TC sem contraste é o "padrão ouro" na avaliação de cálculos urinários, com sensibilidade de até 98% e especificidade de até 100% (Figura 3). Permite identificar o número, tamanho e localização de cálculos, distância da JUP e JUV, presença de sinais obstrutivos, densidade de cálculos maiores do que 0,5 cm e distância cálculo-pele (estes últimos, importantes no planejamento terapêutico com litotripsia). Também permite o diagnóstico de outras causas de abdômen agudo que simulam cólica nefrética. A principal desvantagem da TC é a dose de radiação, que pode variar de 3 a 16 mSv, em torno de 1,5 a 2 vezes superior à dose de uma urografia excretora. Cabe ao radiologista sempre empregar formas de reduzir a dose de radiação em exames tomográficos, por meio da limitação da área de cobertura, modulação automática de dose, uso de equipamentos de proteção nas áreas mais sensíveis, etc.[4]

Figura 3. *Cortes tomográficos axiais (A e B) e reconstruções coronal (C) e sagital (D) demonstrando formação expansiva com atenuação de gordura no rim direito, compatível com angiomiolipoma. Podemos observar aneurismas em seu interior (D).*



Um avanço na avaliação de cálculos renais foi o desenvolvimento da TC de dupla energia, com a qual podemos avaliar a composição do cálculo. Os cálculos de ácido úrico são formados por elementos com número atômico menor, e os de cálcio por elementos com número atômico maior. Quando submetidos a exames com diferentes energias (na TC de dupla energia o exame é realizado com tubos de 80 kV e 140 kV concomitantemente) os cálculos apresentam coeficientes de atenuação diferentes, permitindo a adequada caracterização de sua composição bioquímica.[2] Entretanto, esses tomógrafos ainda não estão amplamente disponíveis no Brasil.

A grande maioria dos cálculos, mesmo diminutos, são caracterizados pela TC. A exceção se dá nos casos de cálculos de indinavir, utilizado no tratamento de pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Essa droga tem tendência a se precipitar na urina e formar cálculos que, por apresentarem densidade de partes moles, podem não ser caracterizados. Dessa forma, aos pacientes em uso desta medicação e com suspeita de cálculo urinário, uma TC com ausência de imagens cálcicas na via excretora não exclui esse diagnóstico, sendo necessária a avaliação dos sinais obstrutivos subsidiários.[5]

Tumores

Lesões sólidas

Angiomiolipoma

Os angiomiolipomas (AML) são os tumores benignos renais mais comuns, e representam lesões compostas por quantidades variáveis de tecido adiposo, vasos sanguíneos e músculo.[6] A complicação mais frequente desses tumores é o sangramento, cujo risco aumenta em tumores maiores do que 4,0 cm ou quando existem aneurismas intratumorais superiores a 0,5 cm.[6] O diagnóstico de AML é feito sem dificuldades quando um nódulo renal com gordura macroscópica (atenuação < -20 UH) é diagnosticado.[6] O diagnóstico dessas lesões pode ser dificultado em cerca de 5% dos casos, nos quais o tumor apresenta pequena quantidade de gordura, os chamados AML "pobres em gordura".

Em 95% dos casos em que o AML apresenta componente visível de gordura, o nódulo será evidenciado pela USG como uma lesão hiperecogênica ("branca") e homogênea; porém, os tumores malignos pequenos muitas vezes podem se apresentar da mesma maneira, devendo uma TC ou RM ser solicitada para diferenciação.[6] A TC e a RM são métodos que permitem detectar com grande acurácia a gordura macroscópica intralesional (Figuras 4 e 5). O diagnóstico diferencial deve ser feito com outros tumores localmente avançados, por exemplo, carcinoma renal com envolvimento da gordura da pelve renal ou perirrenal simulando a gordura de um AML.[7]

Figura 4. *Imagens de RM no plano axial ponderadas em T2 sem (A) e com saturação de gordura (B), e ponderadas em T1 sem (C) e com saturação de gordura (D), demonstrando lesão com conteúdo gorduroso macroscópico compatível com angiomiolipoma no rim esquerdo.*

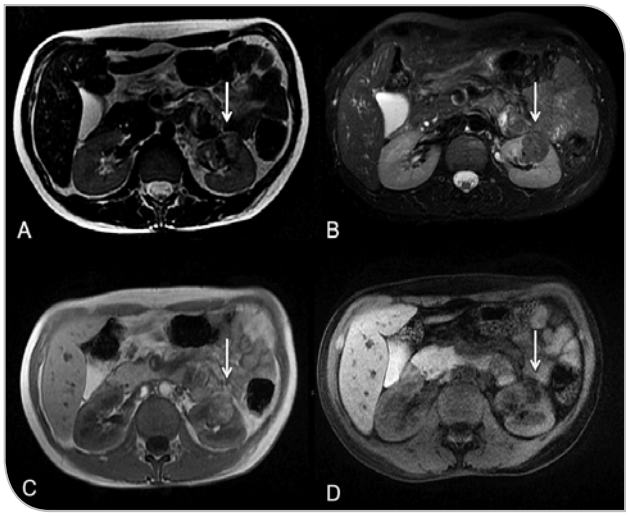
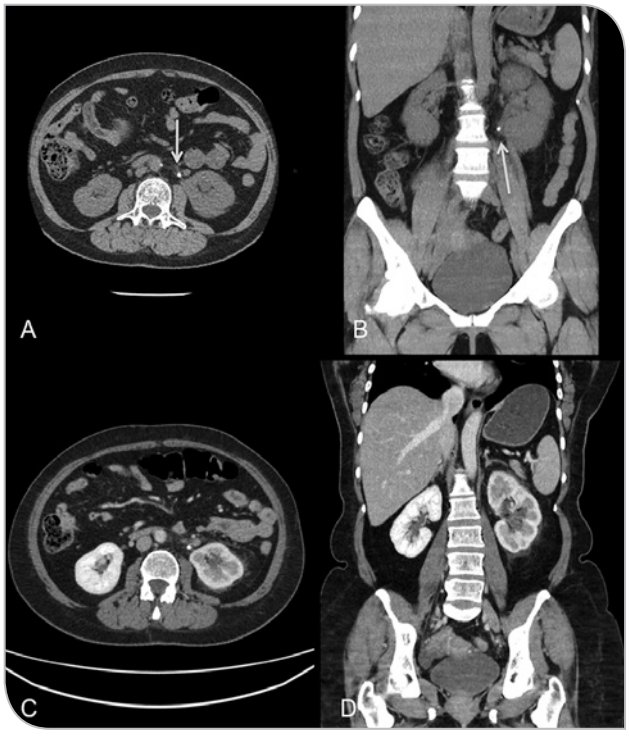


Figura 5. *Cortes tomográficos axiais (A e C) e reconstruções coronais (B e D) demonstrando cálculo obstrutivo no ureter proximal esquerdo nas imagens sem contraste (A e B), associado a edema perinefrético, além de retardo na concentração do meio de contraste por este rim após a injeção do contraste (C e D).*



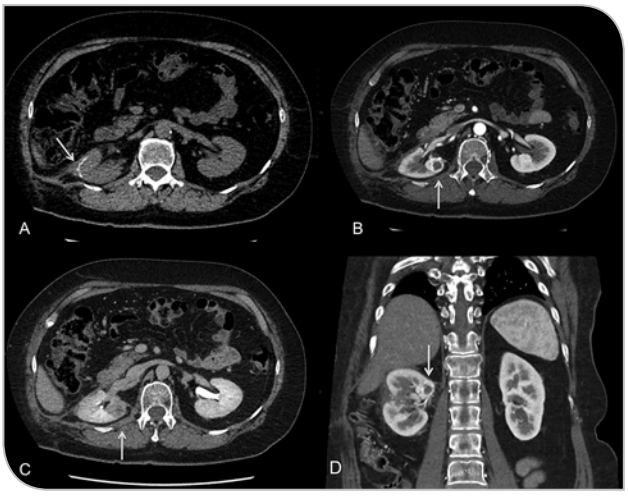
Carcinoma de células renais

Cerca de 80% dos tumores corticais renais são malignos, e destes, mais de 90% são classificados como carcinoma de células renais (CCR).[8] Os CCR são subdivididos em células claras (cerca de 70% dos casos), papilíferos, cromófobos, carcinoma de dutos coletores, medulares e

outros/não classificados.[8] Ainda que a US seja a grande responsável pela detecção incidental do CCR (com isto contribuindo para o diagnóstico precoce), a TC e a RM possuem maior acurácia na confirmação diagnóstica e planejamento terapêutico das lesões.

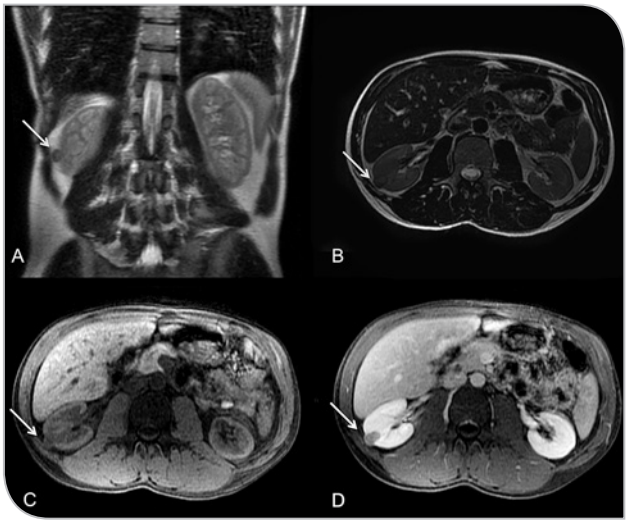
Quando caracterizamos uma lesão renal sólida, na maioria dos casos estaremos diante um CCR do tipo células claras. Esses tumores são tipicamente lesões heterogêneas decorrentes da presença de necrose, cistos, calcificações e sangue, com realce hipervascular e heterogêneo pós-contraste característico[8] (Figura 6). A presença de invasão da veia renal, necrose tumoral e colaterais retroperitoneais são achados usualmente vistos em tumores de alto grau nuclear, e facilmente identificáveis à TC e RM.[9] A RM permite ainda identificar a presença de gordura microscópica nos tumores de células claras, aumentando assim, a especificidade do método na caracterização pré-operatória.

Figura 6. *Carcinoma de células renais do tipo células claras. Cortes tomográficos axiais (A, B e C) e reconstrução coronal (D) em exame para controle pós-operatório de tumor renal. Em A observamos as alterações pós-cirúrgicas, e após a injeção do contraste observamos lesão hipervascularizada (B e D), com "lavagem" (C).*



O segundo subtipo de CCR mais comum é o papilífero, que representa 10 a 15% deste grupo, com maior incidência de multifocalidade e bilateralidade.[10] Quando comparados ao subtipo células claras apresentam estágios mais baixos e menores dimensões.[8] Esses tumores se manifestam como lesões homogêneas e hipovascularizadas (baixo grau de realce após a administração do contraste) à TC e RM, por vezes sendo até confundidos com cistos nos exames de TC[10] (Figura 7). Na RM apresentam ainda baixo sinal nas sequências ponderadas em T2 e grande restrição à difusão das moléculas de água (método que avalia a celularidade de lesões). Esses tumores costumam apresentar áreas de sangramento, mesmo quando de pequenas dimensões.

Figura 7. *Carcinoma de células renais subtipo papilífero. Imagens de RM ponderadas em T2 (A e B) e em T1 antes (C) e após a injeção do contraste (D), demonstram lesão nodular sólida hipovascularizada no rim direito, com baixo sinal em T2.*



O terceiro subtipo mais comum de CCR é o cromófobo, representando cerca de 5% do grupo, e são indistinguíveis dos oncocitomas pelos métodos de imagem. Tendem a ter um realce intermediário entre as células claras e papilíferos, e mais homogêneo. Em cerca de 25% dos casos podem apresentar uma cicatriz central, composta de tecido hialino e vasos comprimidos, o que também pode ser visto nos oncocitomas.[8]

Outros

Outros tumores renais não CCR mais comuns são os sarcomas, linfomas e metástases. Os sarcomas são tumores que, ao diagnóstico, apresentam grandes dimensões e péssimo prognóstico.[6]

Os linfomas são tumores que podem ter várias apresentações, sendo a mais comum a de múltiplos nódulos hipovascularizados. Outros tipos de manifestações são as de nódulo único, nefromegalia, massa perirrenal e extensão perirrenal de doença linfonodal.[11]

As metástases renais geralmente ocorrem em fases avançadas da doença e podem ser assintomáticas. São geralmente caracterizadas como múltiplos pequenos nódulos hipovascularizados, mas a depender do tumor primário, podem apresentar hemorragia, necrose e/ou calcificação.[12]

Lesões císticas

Em 1986 um radiologista chamado Morton Bosniak criou um sistema de classificação tomográfica de cistos renais (dividindo-os em categorias de I a IV) que se constituiu num "divisor de águas" na predição de malignidade, evitando um grande número de intervenções desnecessárias em lesões benignas. A partir de então, clínicos, cirurgiões e radiologistas puderam ter o mesmo vocabulário em relação aos cistos renais. Em

1993 Bosniak inclui uma nova categoria, a IIF (F de "*follow-up*"), ficando a classificação atualizada assim constituída[13,14]:

- categoria I, aplicada aos cistos de aspecto simples: uma lesão com densidade de água, com margens bem-definidas, e sem realce após a administração do contraste; a probabilidade de malignidade dessas lesões é praticamente nula, não sendo necessário seguimento;
- categoria II, que inclui lesões benignas, mas minimamente complicadas, com septações finas e regulares, pequenas calcificações, cistos infectados, e cistos hemorrágicos medindo até 3,0 cm (Figura 8); a porcentagem de malignidade dessas lesões também é muito baixa;
- categoria IIF, que inclui cistos ainda minimamente complicados (maior número de septos, irregularidades septais e parietais, etc), mas que necessitam seguimento para confirmar a estabilidade da lesão (Figura 9); a porcentagem de malignidade varia de 5 a 20%, e geralmente recomenda-se controle em 6 meses;
- categoria III, são as lesões indeterminadas, com cistos mais complexos (septos grosseiros e espessamentos parietais com realce mensurável pós-contraste, etc), que não podem ser distinguidos de lesões malignas pela imagem (Figura 10); a probabilidade de malignidade é de cerca de 50%, sendo indicada ressecção cirúrgica;
- categoria IV, que são lesões císticas com nítido componente sólido (Figura 11). Probabilidade de malignidade superior a 90%.

Figura 8. *Cortes tomográficos antes (A) e após a injeção do contraste (B e C), e RM ponderada em T2 (D) demonstram formação cística com finos septos no rim direito, compatível com classificação Bosniak II.*

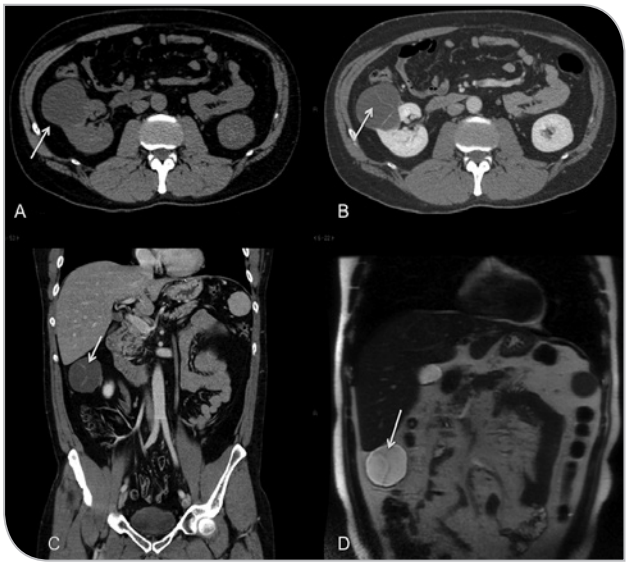


Figura 9. *Reconstruções coronal (A) e sagital (B) de TC com contraste evidenciam formação cística no rim esquerdo com paredes levemente espessadas, compatível com classificação IIF de Bosniak.*

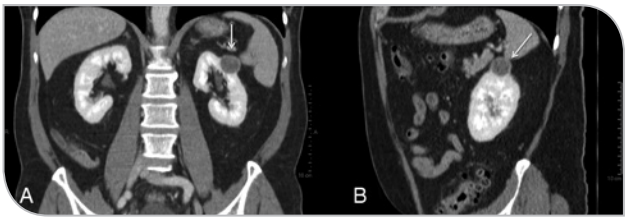


Figura 10. *Formação cística no rim direito com septos espessos, em imagens de TC antes (A) e após a injeção do contraste (B, C e D). Classificação Bosniak III.*

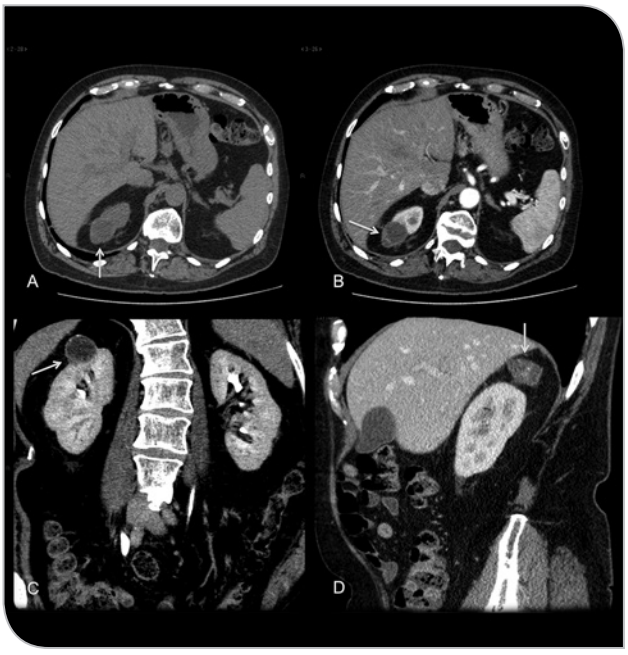
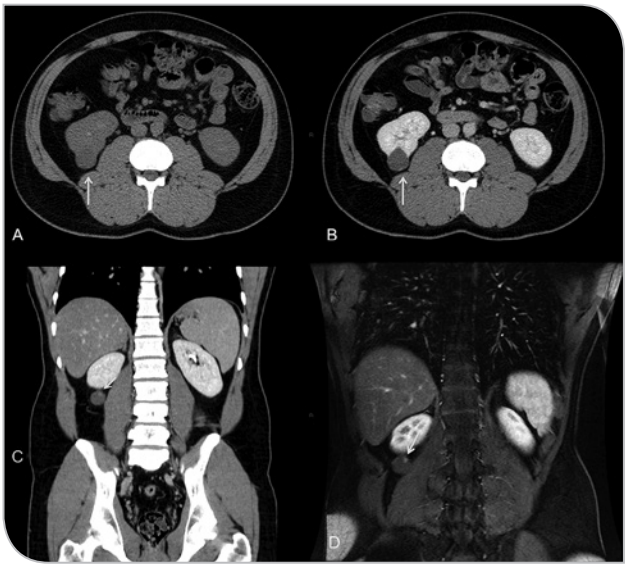


Figura 11. *Formação cística no rim direito, (A) com pequeno nódulo mural sólido observado após a injeção do contraste, caracterizado na TC (B e C) e na RM (D), classificação IV de Bosniak.*



Tumores uroteliais

Dos tumores que se originam na pelve renal, cerca de 90% são carcinomas de células transicionais. São mais comuns no trato urinário alto quando há a presença concomitante de lesões vesicais. Pela urografia excretora podem demonstrar redução ou ausência de excreção renal quando invasivos. Na USG, TC e RM manifestam-se como lesões centrais substituindo a gordura do seio renal, estendendo-se ao córtex ou medula, mas sem comprometer o contorno renal. Caliectasia pode estar presente mesmo na ausência de dilatação pélvica.[12,15] Deve-se ter em mente que a TC com protocolo dirigido às vias urinárias (chamada Uro-TC, englobando aquisições pré e pós-contraste endovenoso incluindo fase excretora) é o exame de imagem mais indicado para avaliação de hematúria, tumores e outras patologias uroteliais.

Adrenais

Neoplasias

Lesões na glândula adrenal podem ser evidenciadas em ate 9% da população, e em pacientes sem história de câncer essas lesões são usualmente benignas.[16] Adenomas corticais são lesões compostas por lipídio intracelular, tipicamente bem delimitadas e com atenuação homogênea antes e após a administração do contraste, medindo geralmente até 3,0 cm de diâmetro. Na TC sem contraste a atenuação tende a ser baixa, em função do conteúdo lipídico dessas lesões, sendo inferior a 10 UH em lesões ricas em lipídios (sensibilidade de cerca de 70%, e especificidade de 95% para este critério), e de até 25 UH em lesões com baixo teor lipídico, que podem ocorrer em até 30% dos casos (Figura 12). Os adenomas usualmente apresentam rápida "lavagem" do contraste, maior do que 40% quando usamos o "*washout*" relativo e 60% quando usamos o "*washout*" absoluto. Essas lesões podem sangrar, demonstrando áreas de maior atenuação, principalmente nos casos em que o paciente está em uso de terapia anticoagulante. Pela RM, tipicamente demonstram queda do sinal na sequência "fora-de-fase", achado que demonstra a presença de lipídio e água dentro da célula[16-18] (Figura 13). A RM tem maior eficácia que a TC na detecção da gordura intracelular, com sensibilidade superior a 80% e especificidade maior do que 95% na caracterização de adenomas.

Figura 12. *Nódulo na loja adrenal direita visto na US (A e B), e caracterizado na TC (B e C) como um adenoma em função da baixa atenuação (1 UH) (D).*

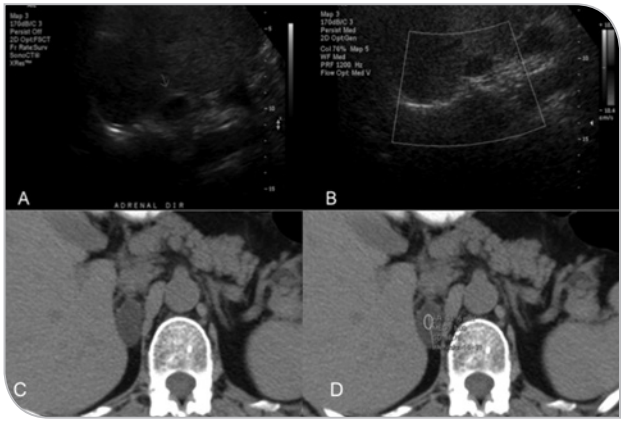
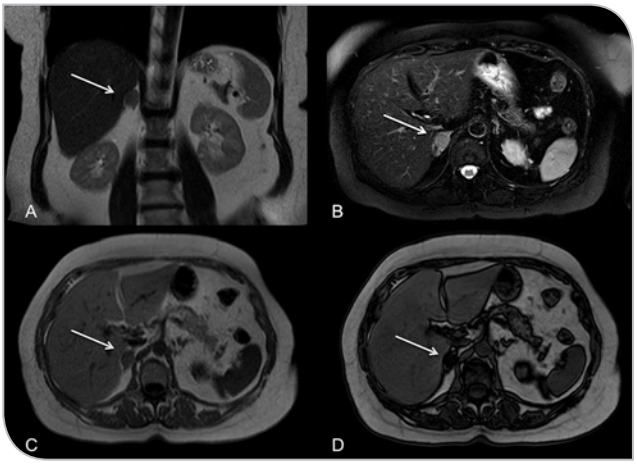
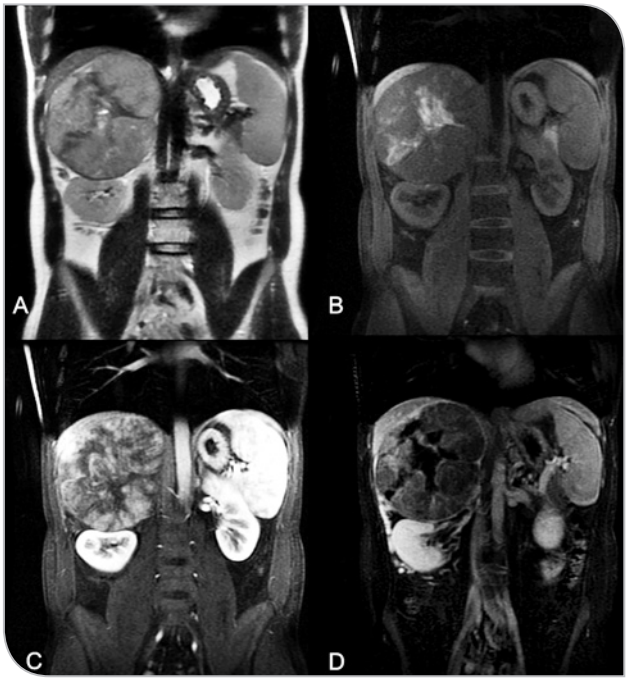


Figura 13. *RM do mesmo paciente da figura 12. A e B demonstram imagens ponderadas em T2, com nódulo na adrenal direita. Nas imagens ponderadas em T1 o nódulo apresenta queda do sinal na sequência "fora-de-fase" (D) em relação à sequência "em fase" (C), indicando gordura microscópica e favorecendo o diagnóstico de adenoma.*



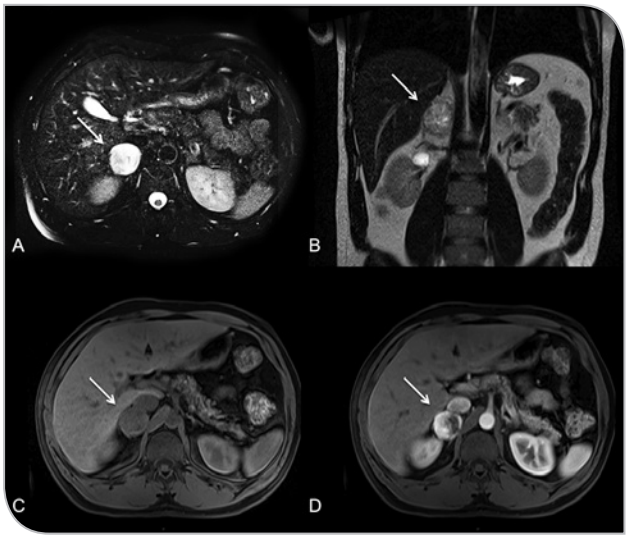
Carcinomas de adrenal são usualmente lesões grandes (maiores do que 4,0 cm) e heterogêneas após a injeção do contraste em função de presença de hemorragia e necrose.[16-18] Podem ser bilaterais em até 10% dos casos[16,18] (Figura 14).

Figura 14. *Carcinoma de adrenal. Imagens de RM ponderadas em T2 (A) e T1 antes (B) e após (C e D) a injeção do contraste demonstra volumosa lesão expansiva heterogênea na adrenal direita.*



Os feocromocitomas são neoplasias da medula adrenal, e classicamente descritas contendo acentuado realce, com padrão de "*washout*" que pode mimetizar os adenomas, e com elevado sinal nas sequências ponderadas em T2 pela RM[16-18] (Figura 15). São os chamados "tumores dos 10%", pois 10% ocorrem em topografia extra-adrenal, 10% são bilaterais, 10% são malignos e 10% ocorrem em crianças.[17]

Figura 15. *Feocromocitoma da adrenal direita. Imagens de RM ponderadas em T2 (A e B) demonstram lesão com hipersinal, e as imagens ponderadas em T1 pré (C) e pós-contraste (D) demonstram o realce hipervascular.*



Os mielolipomas são lesões raras, que contêm quantidade variável de tecido hematopoiético mieloide e tecido adiposo maduro. O diagnóstico se dá quando gordura macroscópica é evidenciada na lesão pelos diversos métodos de imagem.[18] Pela TC observamos lesões com densidade inferior a -20 UH, e pela RM observamos lesões com queda do sinal nas sequências com saturação de gordura[17] (Figuras 16 e 17).

Figura 16. *Exame de US demonstra lesão heterogênea hiperecogênica na adrenal direita (A e B). Realizada TC que demonstrou lesão com atenuação de gordura macroscópica (< -20 UH), compatível com mielolipoma (C e D).*

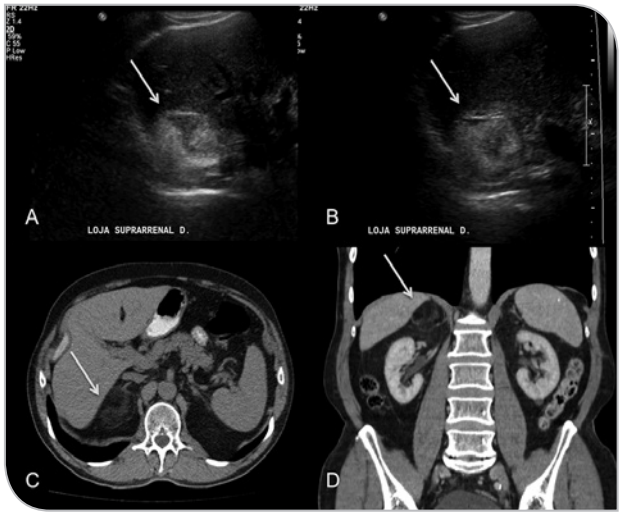
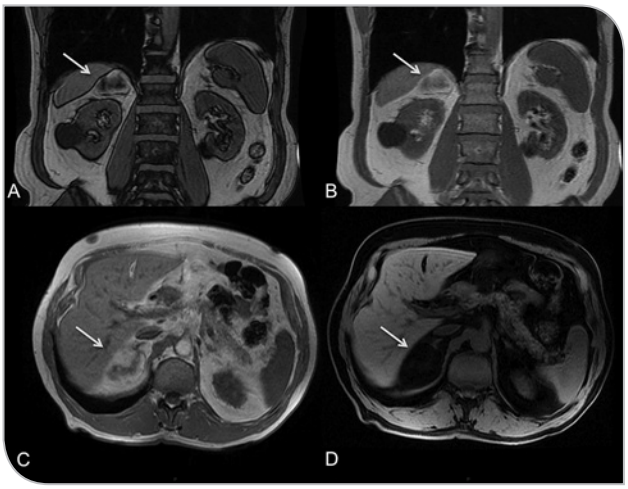


Figura 17. *Lesão na adrenal direita demonstrada em imagens de RM, sem queda do sinal na sequência "fora-de-fase" (A), quando comparada à sequência "em fase" (B). A lesão demonstra hipossinal na sequência T1 com saturação de gordura (D), quando comparada à sequência T1 sem saturação (C), compatível com mielolipoma.*

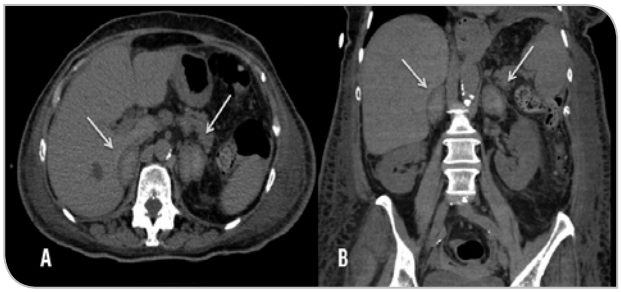


Em pacientes com história de neoplasia, o nódulo na adrenal deve ser avaliado pelo radiologista com critério, levando em conta dados clínicos/oncológicos, e exames prévios disponíveis.[16] As metástases são as lesões adrenais malignas mais comuns, ocorrendo de maneira bilateral em cerca de metade dos casos. Pela RM não demonstram o achado de queda do sinal na sequência "fora-de-fase" pois são lesões que não contêm lipídio no interior da célula (exceção feita a algumas metástases adrenais de tumores primários que contêm gordura, caso do carcinoma renal de células claras e do hepatocarcinoma).[16-18]

Hemorragia

As hemorragias de adrenal podem ocorrer decorrentes de trauma (causa mais comum, cerca de 80% dos casos), hipotensão ou coagulopatia, estresse neonatal, tumor de adrenal sobreposto e causa idiopática, e podem ser bilaterais em até 20% dos casos. São caracterizadas como lesões hiperatenuantes na TC sem contraste, e com hipersinal nas sequências ponderadas em T1 na RM[16-19] (Figura 18).

Figura 18. *TC sem contraste. Paciente vítima de politrauma com áreas hiperatenuantes nas adrenais, compatíveis com focos de hemorragias (A e B).*



Bexiga

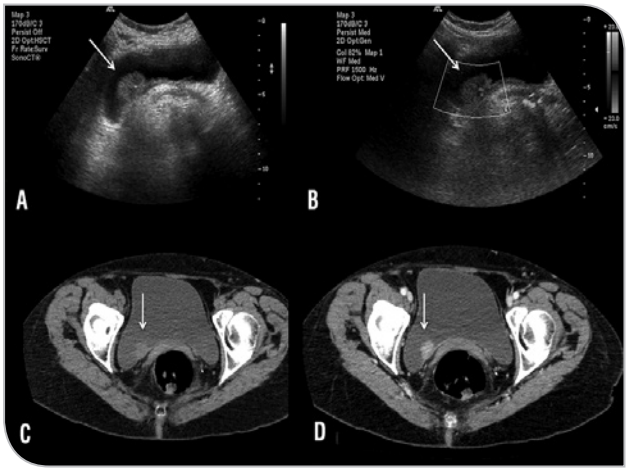
Tumores

O carcinoma urotelial é o tumor de bexiga mais comum, sendo único em 60% dos casos, e com até 2,5 cm na metade dos casos. Podem ser papilares, sésseis ou nodulares.[15] Raramente pode se apresentar como espessamento vesical difuso, aspecto mais comumente visto em alterações benignas.[20]

A US geralmente é o método diagnóstico inicial, mas apresenta limitações na avaliação de invasão muscular e na presença de linfonodos. As lesões geralmente são evidenciadas como lesões papilares hipoecogênicas ou espessamento parietal focal. A não mobilidade da lesão e a presença de fluxo ao estudo Doppler colorido podem ajudar na diferenciação com coágulos. Calcificação pode estar presente em cerca de 5% dos casos.[15]

Na Uro-TC os tumores apresentam aspecto semelhante à US, ressaltando que após a administração de contraste as lesões apresentam ávido realce, maior que a parede vesical normal. A distensão inadequada da bexiga pode fazer com que pequenas lesões passem despercebidas.[15,20] Usualmente a fase excretora com a bexiga distendida é a mais utilizada para caracterização de lesões vesicais, porém alguns autores defendem a utilização das fases corticomedular ou nefrográfica, pois os tumores apresentam realce precoce e intenso quando comparados à parede[20,21] (Figura 19).

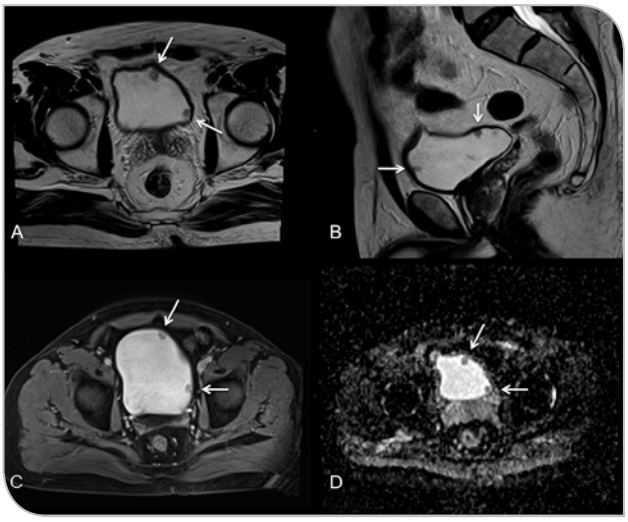
Figura 19. *Paciente com hematúria realizou US (A e B) que demonstrou lesão nodular na parede posterior da bexiga, com fluxo ao estudo Doppler colorido (B). Realizada TC antes (C) e após a injeção do contraste (D) que corroborou os achados da US e demonstrou lesão nodular sólida com realce, sugerindo neoplasia urotelial.*



A Uro-TC apresenta baixa acurácia no estadiamento local do tumor de bexiga, variando de 40 a 60%.[20] A visualização de acometimento ureteral sugere a presença de invasão muscular. Um falso positivo não infrequente são as alterações pós-biópsia/ressecção transuretral (onde é comum haver densificação da gordura adjacente ou espessamento parietal vesical inflamatório/reacional, simulando extensão transmural neoplásica). Por esse motivo recomenda-se, sempre que possível, a realização da Uro-TC antes da cistoscopia.[15]

A alta resolução de contraste na RM nos permite, ainda que com algumas limitações, diferenciar as camadas parietais da bexiga. Nas sequências ponderadas em T1 a parede vesical e o tumor têm sinal intermediário e a gordura alto sinal, sendo ideal para avaliar a extensão extravesical, linfonodos e metástase óssea. Nas sequências ponderadas em T2 o tumor tem sinal intermediário, contrastando com a parede vesical, que apresenta baixo sinal. Após a injeção do contraste o tumor apresenta realce intenso, diferente da parede vesical e das alterações pós-biópsia[15] (Figura 20).

Figura 20. *Imagens de RM ponderadas em T2 (A e B) demonstram múltiplas lesões vesicais, com realce após a injeção do contraste (C) e restrição a difusão das moléculas de água no mapa ADC (D).*



Pacientes que se submeteram previamente a tratamentos vesicais locais podem apresentar alterações indistinguíveis do tumor, pois espessamento vesical consequente a fibrose e alterações pós-actínicas podem estar presentes, sendo muitas vezes necessária a realização de cistoscopia e eventualmente biópsia para esta diferenciação.[15,20]

Trauma

A rotura vesical ocorre em até 10% dos pacientes com fratura pélvica. São divididas em contusão (hematoma parietal), rotura extraperitoneal (cerca de 80 a 90% dos casos), intraperitoneal (15 a 20% dos casos), e roturas combinadas intra e extraperitoneais (12% dos casos).[22]

TC é o método de escolha na avaliação do trauma abdominopélvico, e na maioria dos centros com suspeita de lesão vesical, a cistografia convencional tem sido substituída pela cistografia por TC, apresentando sensibilidade de 93% e 100% para roturas extra e intraperitoneais, respectivamente.[22]

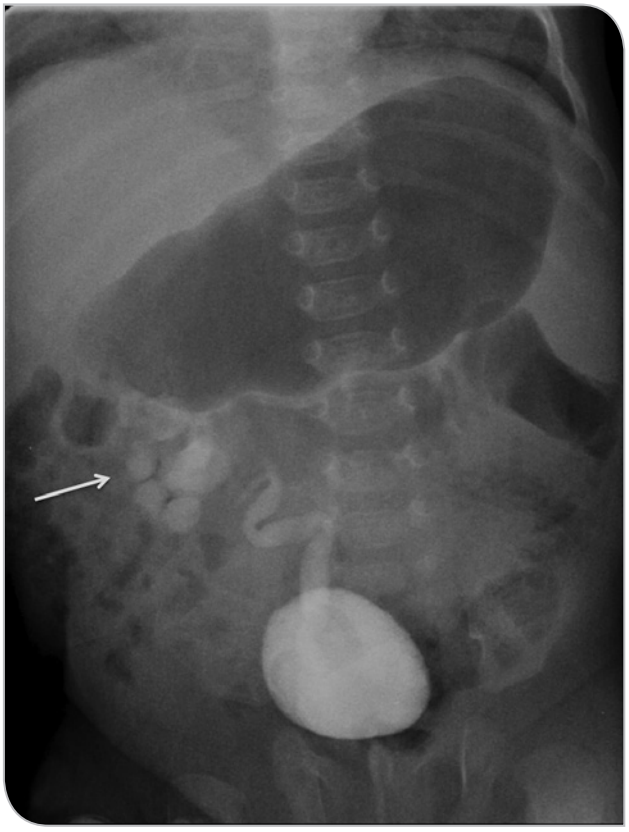
Refluxo vesicoureteral

O RVU pode ocorrer de forma primária por causa da imaturidade da junção ureterovesical ou por disfunção no

mecanismo valvular, ou de forma secundária a alguma anomalia como válvula de uretra posterior ou duplicidade do sistema coletor.[23]

Apesar de a US apresentar menor sensibilidade do que a uretrocistografia miccional (UCM) e a cintilografia para a detecção de RVU, trata-se de um método de avaliação inicial, pois nos permite identificar alterações estruturais[24] (Figura 21).

Figura 21. *Paciente pediátrico com pielonefrite de repetição submetido a UCM que evidenciou refluxo vesicoureteral direito grau IV.*



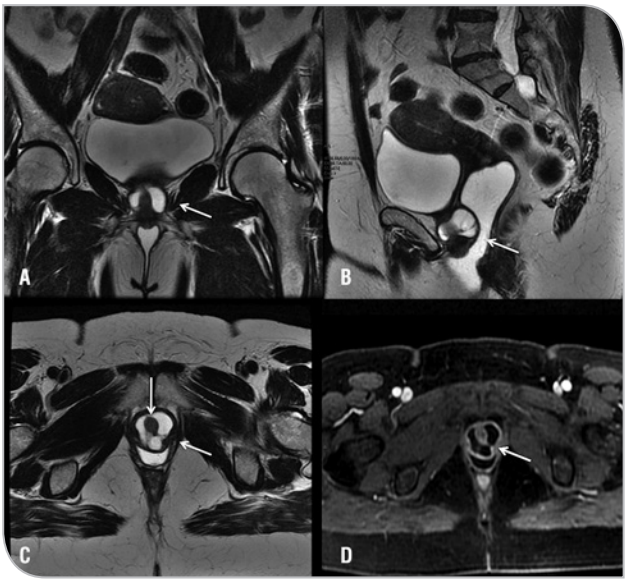
A posterior realização de UCM nos permite quantificar o RVU, se existente, em quatro graus: I) contrastação apenas do ureter; II) contrastação do ureter, pelve e cálices, sem deformidade; III) leve ou pequena dilatação do ureter e cálices, sem abaulamento destes; IV) moderada dilatação ou tortuosidade do ureter, pelve e cálices, com obliteração do ângulo agudo dos cálices, sem abaulamento; e V) acentuada tortuosidade e dilatação do ureter, da pelve e cálices, com perda das impressões papilares. A cintilografia usualmente é realizada de modo mais tardio para avaliar a persistência do RVU, especialmente após cirurgias, porém diretrizes mais recentes indicam a cintilografia com DMSA como exame inicial de triagem para detecção de eventuais cicatrizes em pacientes com infecções urinárias e suspeita de refluxo (chamado fluxo de diagnóstico "*top-down*").[23,24]

Uretra

Divertículo

O divertículo é uma dilatação da glândula periuretral de Skene causada por trauma e inflamação, com subsequente rotura uretral. Pela RM é caracterizado como lesão cística envolvendo a uretra, sendo considerada o exame de escolha para este diagnóstico[25] (Figura 22).

Figura 22. *RM demonstra lesão cística periuretral com aspecto "em ferradura" nas imagens ponderadas em T2 coronal (A), sagital (B) e axial (C), compatível com divertículo uretral; apresenta realce após o contraste (D), inferindo processo inflamatório.*



Trauma

A lesão da uretra é uma complicação comum nos traumas pélvicos, ocorrendo em até 1/4 das fraturas de pelve em adultos. A lesão de uretra é mais comum na porção posterior, e a avaliação inicial se dá com cistografia e uretrografia retrógrada. Esses exames, porém, oferecem pouca informação sobre as estruturas adjacentes. Já a RM permite avaliar a presença de hematoma, fibrose e deslocamento do ápice prostático. A lesão da uretra anterior normalmente ocorre na porção bulbar, e está relacionada a compressão da uretra na sínfise púbica ou a fratura peniana. Pela RM podemos constatar descontinuidade da uretra com hematoma adjacente. A extensão da lesão é imprescindível para o adequado planejamento terapêutico.[25,26]

Tumor

O tumor de uretra masculina ocorre mais comumente na porção bulbar ou membranosa, e à RM são lesões hipointensas em T1 e T2, com leve realce após a injeção do contraste.[25,27] O alto sinal em T2 pode estar relacionado a processo inflamatório sobrejacente.[25]

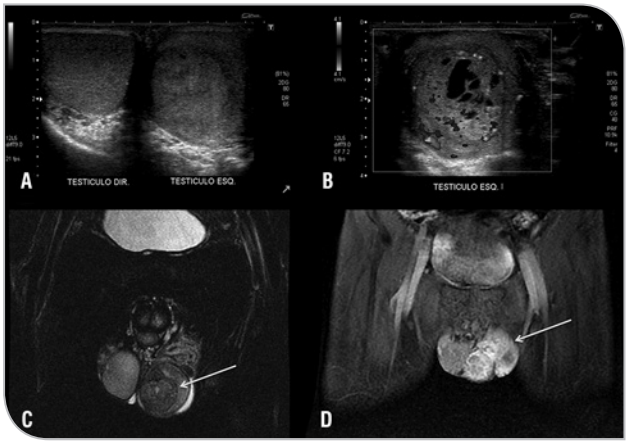
Testículo

A US com Doppler colorido é o método de escolha para a avaliação inicial dos testículos, com sensibilidade de até 100% no diagnóstico de lesões escrotais e de 98 a 100% na diferenciação de lesões intra e extratesticulares. Por sua vez, a RM pode acrescentar informações quando os achados ultrassonográficos forem inconclusivos ou insuficientes. As indicações clínicas mais frequentes para avaliação por imagem do escroto são aumento do volume testicular e dor aguda.[28,29]

Tumores

A maioria das lesões intratesticulares são malignas, ao contrário das lesões extratesticulares, que são na maioria das vezes benignas. Pela US, o aspecto mais comum do tumor germinativo de testículo é de uma lesão hipoecogênica, homogênea e lobulada (podendo simular múltiplas lesões), e pela RM aparece como uma lesão com isossinal em T1 e hipossinal em T2. A heterogeneidade da lesão é mais comumente vista em tumores não seminomatosos, o que se atribui à presença de áreas císticas, necrose e hemorragia (Figura 23). O diagnóstico diferencial de múltiplos nódulos inclui linfoma, leucemia, metástases, doença granulomatosa e tumor primário bilateral.[28,30]

Figura 23. *Tumor germinativo não seminomatoso do testículo. Paciente com aumento volumétrico indolor do testículo esquerdo realizou US que demonstrou lesão predominantemente sólida intratesticular (A), com fluxo ao estudo Doppler colorido (B). Realizada RM que confirmou os achados da USG antes (C) e após o contraste (D).*



Os cistos testiculares são geralmente achados de imagem e não requerem tratamento, caracterizados como lesões císticas bem definidas e com paredes finas.[28,30]

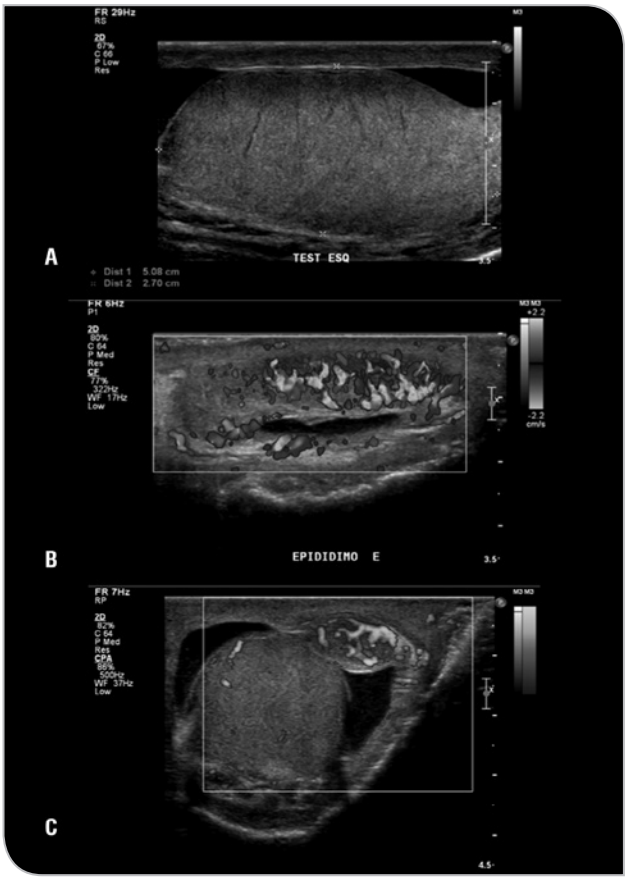
O tumor adenomatoide é o mais comum originário do epidídimo, sendo evidenciado como uma lesão sólida extratesticular com ecogenicidade variável pela US e baixo sinal em T2 pela RM.[31]

Dor aguda

O processo inflamatório do epidídimo e testículo (orquiepididimite) é a causa mais comum de dor aguda escrotal em homens jovens. Geralmente tem início na cauda do epidídimo e estende-se para o corpo e cabeça.[28]

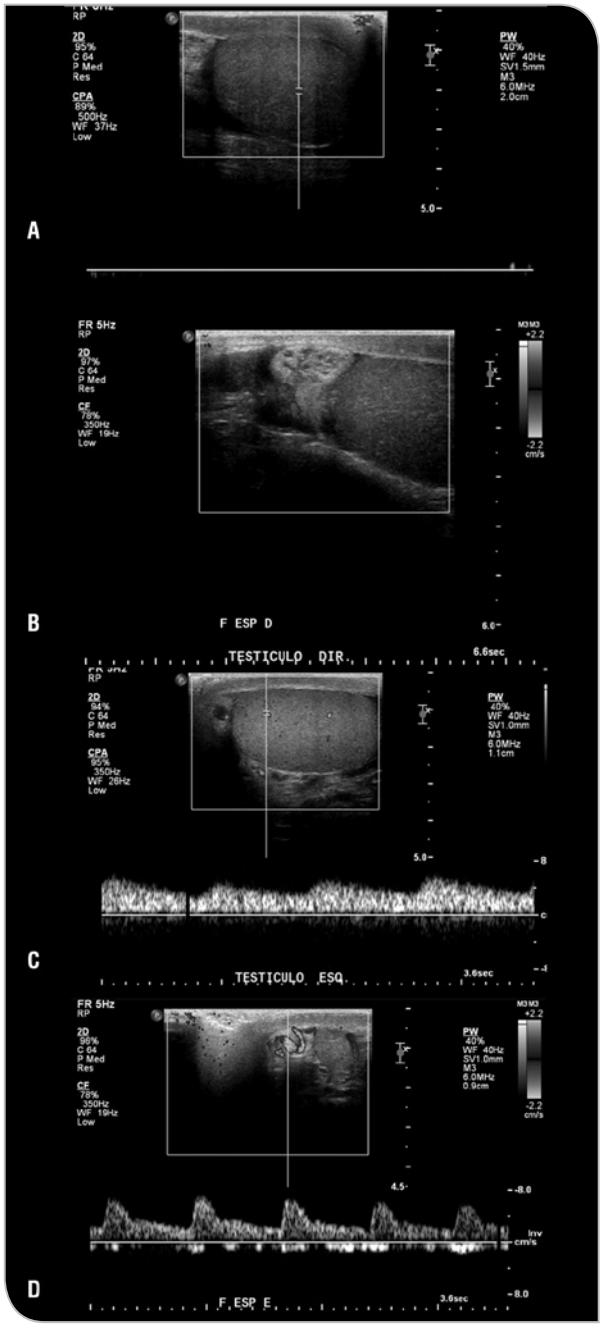
Pela US o diagnóstico é realizado quando visualizado um epidídimo hipoecogênico, aumentado e hipervascularizado ao estudo Doppler colorido, e com achados similares do testículo caso este esteja acometido. Pela RM o achado é de hipossinal em T2 das áreas acometidas, e com hiper-realce após a injeção do contraste. Achados secundários são edema escrotal e hidrocele reacional (Figura 24). O trauma escrotal pode se manifestar com os mesmos achados, devendo ser incluído no diagnóstico diferencial.[28,29]

Figura 24. *Paciente jovem com dor testicular, realizou US que evidenciou testículo heterogêneo (A), e epidídimo com fluxo aumentado (B e C), compatível com orquiepididimite.*



A torção testicular é uma causa comum de dor aguda em crianças, constituindo diagnóstico diferencial importante com a orquiepididimite. Constitui emergência cirúrgica, sendo o tempo fator principal no salvamento deste testículo. Nas primeiras horas o testículo pode apresentar-se normal, porém o achado usualmente visto é de aumento volumétrico e hipoecogenicidade na US, com redução ou ausência do fluxo ao Doppler, achado com alta especificidade. Outros achados são torção do cordão espermático, edema escrotal e hidrocele reacional[29] (Figura 25).

Figura 25. *Paciente com dor testicular aguda realizou US que demonstrou testículo direito sem fluxo caracterizável ao estudo Doppler colorido (A e B), e testículo esquerdo com fluxo habitual (C e D), compatível com torção testicular à direita.*



O infarto testicular pode ser uma complicação da torção, da orquiepididimite ou do trauma escrotal. Evidencia-se uma imagem em cunha ou geográfica com o vértice para o mediastino testicular, hipoecogênica à US e com baixo sinal em T2 à RM, podendo apresentar áreas de alto sinal em T1 caso hemorragia esteja presente, e realce periférico apos a injeção do contraste.[28]

O hematoma testicular apresenta-se como uma área hiperecogênica à U, podendo simular tumor, porém após poucas semanas tende a liquefazer-se e ter apresentação cística. A RM demonstrará hipersinal em T1, sem realce pelo contraste.[28,32]

Próstata

O adenocarcinoma de próstata é o mais comum entre homens.[33,34] São tumores de crescimento lento e geralmente multifocais.

O diagnóstico do tumor de próstata é feito pela US com biópsia transretal. Considerando-se a baixa acurácia da US na detecção neoplásica, biópsias randômicas da próstata são realizadas, porém até 38% dos pacientes com tumor de próstata terão resultados de biópsia negativos.[33, 34] Na tentativa de melhorar esses resultados, vários métodos funcionais de US (Doppler, contraste de microbolhas) e de RM multiparamétrica (difusão, perfusão e espectroscopia).[35]

A maioria dos trabalhos avaliando as aplicações da RM no tumor de próstata foi realizada com a RM de 1,5 Tesla (unidade que mede a potência do campo magnético) com uso de bobina endorretal. Com o advento de aparelhos de 3 Tesla (capazes de gerar maior sinal de RM, e, consequentemente, melhor resolução anatômica) tornou-se possível a realização de RM de próstata sem a necessidade de bobina endorretal, com a mesma qualidade de imagem, eficácia diagnóstica comparável e maior conforto para os pacientes. Trabalhos recentes vêm demonstrando a boa eficácia da RM multiparamétrica 3 Tesla sem bobina endorretal na detecção e no estadiamento dos tumores prostáticos, corroborando a experiência dos autores deste capítulo, e aumentando a aceitação do método por urologistas e pacientes.[36]

A sequência ponderada em T2 é boa para avaliação da anatomia prostática, na qual a zona periférica apresenta alto sinal homogêneo, e a glândula central apresenta baixo sinal heterogêneo a custa de nódulos benignos de hiperplasia. Nesta sequência o tumor de zona periférica apresenta-se tipicamente como uma lesão de baixo sinal, porém tumores de Gleason baixo e pequeno volume podem se manifestar com sinal semelhante ao da zona periférica normal, tornando difícil sua detecção. Cabe ressaltar que outras alterações benignas da próstata (como prostatite, hemorragia pós-biópsia, atrofia e alterações pós-tratamento radioterápico ou hormonioterápico) também podem exibir baixo sinal em T2, fazendo com que a especificidade do método não seja tão alta (cerca de 50-60%), e tornando imprescindível a realização rotineira das sequências funcionais, em especial a perfusão e a difusão[33-35] (Figura 26). As lesões da glândula central geralmente se manifestam como lesões com hipossinal homogêneo em T2, contrastando com os nódulos de hiperplasia heterogêneos usualmente vistos[34] (Figura 27).

Figura 26. *RM 3 Tesla multiparamétrica sem bobina endorretal. Próstata com sinal heterogêneo da zona periférica nas imagens de RM ponderadas em T2 (A e B), com leve restrição a difusão as moléculas de água no mapa ADC (C) e realce difuso (D). Biópsia confirmou prostatite crônica.*

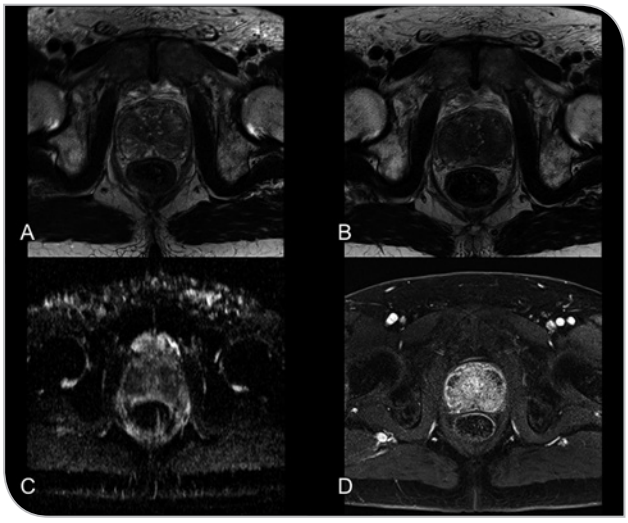
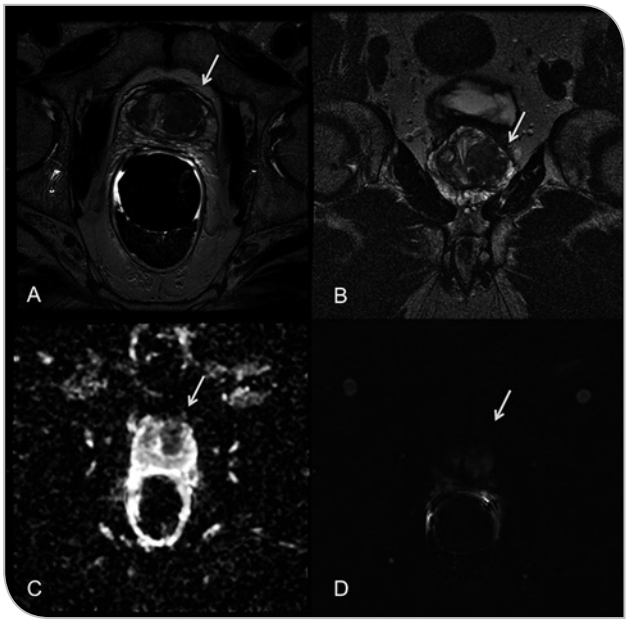


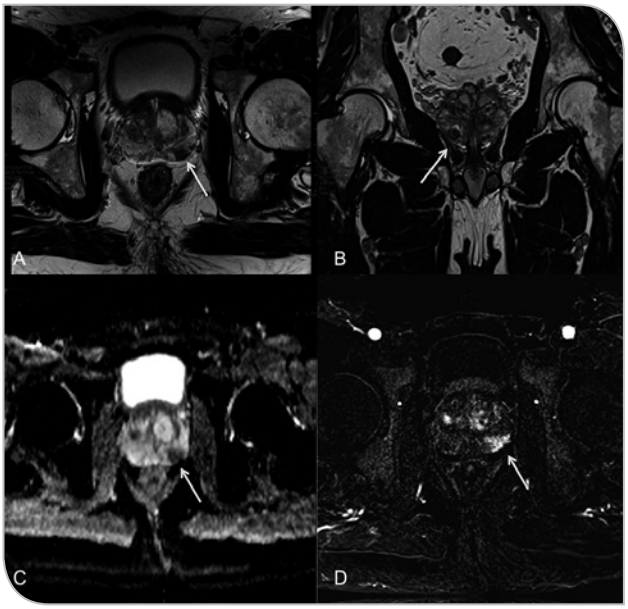
Figura 27. *Imagens de RM 1,5 Tesla com bobina endorretal demonstra lesão com hipossinal em T2 na glândula central da próstata à esquerda nos cortes axial (A) e coronal (B), com perda do padrão habitual dos nódulos de regeneração, restrição à difusão das moléculas de água (C) e realce intenso pós-contraste (D). Biópsia confirmou adenocarcinoma Gleason 8.*



No câncer de próstata a vascularização estará aumentada em função da neoangiogênese, e com maior permeabilidade atribuída à fraqueza das paredes. No estudo de perfusão avaliamos áreas de vascularização alteradas da próstata, que podem indicar o local da lesão.[33,35] O padrão de realce mais especifico no tumor de próstata é o realce precoce e intenso com rápida lavagem ("*washout*").[34]

Difusão das moléculas de água é uma técnica em que avaliamos a quantidade de água livre no interstício, que é reduzida em tecidos mais celulares. No tumor de próstata a glândula normal é substituída por agregados de células cancerígenas, promovendo restrição à difusão das moléculas de água.[33] Já foi demonstrada a relação direta do escore de Gleason com o grau de restrição à difusão, podendo esta sequência ser utilizada para detectar o tumor e inferir sua agressividade[34] (Figura 28).

Figura 28. *Paciente com PSA elevado e biópsia negativa realizou RM 3 Tesla multiparamétrica sem bobina endorretal, que evidenciou nódulo no terço médio da zona periférica à esquerda nas imagens ponderadas em T2 axial (A) e coronal (B), com restrição a difusão as moléculas de água (C) e realce hipervascular (D). Biópsia transretal guiada por US e com obtenção de fragmentos adicionais desta região confirmou tratar-se de adenocarcinoma prostático (Gleason 7).*



Outra técnica usada na caracterização do tumor de próstata é a espectroscopia, na qual avaliamos a quantidade de certos metabólitos dispostos em uma pequena porção tecidual. O tecido prostático normal apresenta alta concentração de citrato, e o tumor de próstata alta concentração de colina, havendo portanto, aumento da colina e redução do citrato no tumor.[33,34] Os baixos níveis de citrato no tumor de próstata também justificam os menores graus de hemorragia no local da lesão. Em função do efeito anticoagulante da colina, no local onde houver tumor haverá reabsorção mais rápida do sangramento que no tecido normal, e isto será observado na RM como áreas poupadas de sangramento pós-biópsia nas sequências ponderadas em T1.[37]

Além da detecção pré-biópsia de tumores, a principal aplicação clínica da RM consiste no estadiamento locorregional do tumor, diferenciando os tumores localizados (T1 e T2) daqueles com extensão extraprostática ou invasão de vesículas seminais (T3). Sabe-se que exame clínico (toque retal) subestadia o tumor de próstata em até 60% dos casos.[34] Por sua vez, a RM apresenta acurácia para o estadiamento local no tumor de próstata variando de 50 a 92%, com melhores resultados obtidos quando se utilizam

equipamentos e protocolos adequados, e laudo por radiologista experiente.[35] Critérios para extensão extraprostática são presença de nítido tumor extraprostático, envolvimento dos feixes neurovasculares, abaulamento irregular do contorno prostático, obliteração do angulo retoprostático e contato tumor-cápsula superior a 1,0 cm, com sensibilidade de 50 a 95% e especificidade de 70 a 97%. Critérios para invasão de vesículas seminais são tecido de baixo sinal em T2 continuando-se para a vesícula seminal, vesículas seminais aumentadas e com baixo sinal em T2 e obliteração do ângulo entre a próstata e a vesícula seminal, com sensibilidade de 40 a 80% e especificidade de 81 a 99%.[31,34,35] Atualmente considera-se a RM multiparamétrica o exame de escolha na avaliação pré-terapêutica de tumores prostáticos, com resultados superiores ao exame clínico e aos nomogramas oncológicos.

A RM também é útil na detecção de lesão viável em pacientes prostatectomizado com elevação do PSA e suspeita de recidiva local, sendo o local mais comum de recidiva a região perianastomótica, seguida da região retrovesical e da parede vesical, utilizando-se para detecção o mesmo protocolo de RM multiparamétrica (com sequências ponderadas em T2, difusão e perfusão).[38]

Novas técnicas de RM estão emergindo, e a realização de biópsia guiada por RM é uma delas. Considerando-se o maior detalhamento anatômico quando comparado à US, a RM tem maior acurácia na localização do tumor, sendo mais precisa no momento da biópsia[34], com relatos de diagnóstico três vezes maior de positividade da biópsia guiada por RM quando comparada à biópsia randomizada guiada por US.[39]

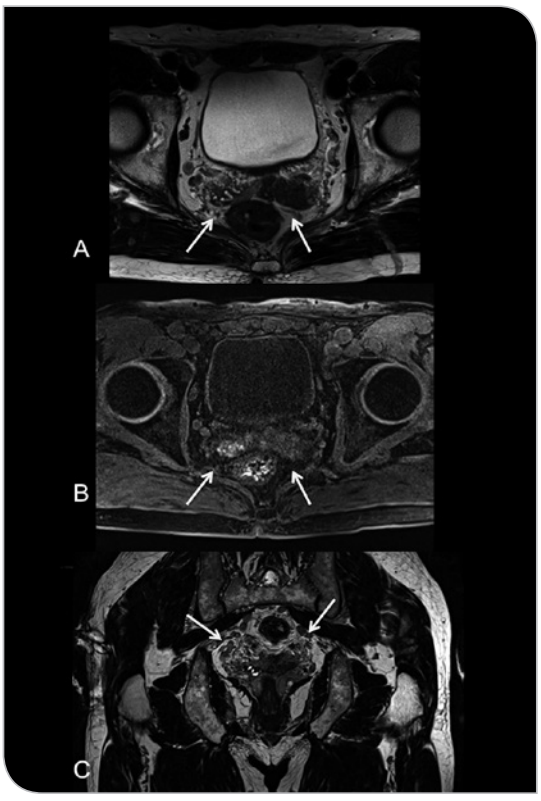
Vesículas seminais

As vesículas seminais são caracterizadas à RM como estruturas tubulares císticas com finos septos, apresentando alto sinal em T2 e baixo sinal em T1.[32] A agenesia vesicular pode estar associada a agenesia ou hipoplasia renal, e a hipoplasia da vesícula seminal pode associar-se a hipogonadismo e criptorquidia. O cisto (ou dilatação cística) de vesícula seminal também está associado a alterações renais em 65% dos casos[31] (Figura 29).

Figura 29. *TC sem contraste demonstra paciente com rim único à esquerda (A) e agenesia de vesícula seminal direita (B).*

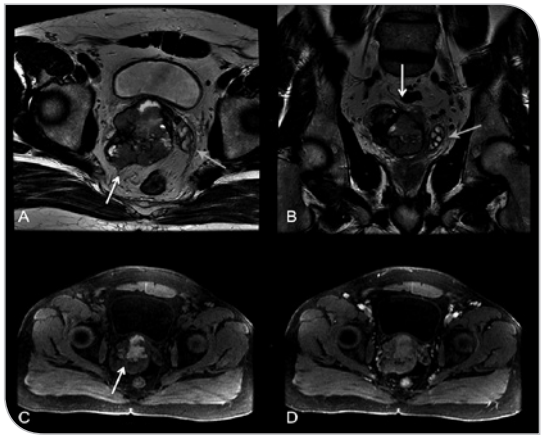
No processo inflamatório crônico (vesiculite) os métodos de imagem demonstrarão espessamento parietal vesicular, com realce aumentado após a injeção do contraste na TC e RM[31] (Figura 30).

Figura 30. *RM demonstra vesículas seminais assimétricas na sequência axial ponderada em T2 (A e C), tendo a vesícula direita dimensões reduzidas e com conteúdo hemorrágico nas sequência ponderada em T1 (B), e ambas com paredes espessadas, compatível com vesiculite crônica hemorrágica.*



As neoplasias primárias das vesículas são extremamente raras, sendo o adenocarcinoma o subtipo mais comum. Manifestam-se como lesões retrovesicais, que podem ter extensão prostática ou ureteral, e com padrão de realce semelhante ao do câncer de próstata avançado (Figura 31). As neoplasias secundárias são mais comuns, geralmente extensão direta do tumor de próstata, bexiga ou reto.[31]

Figura 31. *Volumosa lesão expansiva na loja da vesícula seminal direita (seta branca) nas sequências de RM ponderadas em T2 (A e B) e em T1 antes (C) e após a injeção do contraste (D). Setas cinzas demonstram a vesícula seminal esquerda com dimensões preservadas. Cirurgia confirmou adenocarcinoma de vesícula seminal direita.*



Pênis

Apesar de a US ser o método inicial para avaliação peniana, a RM apresenta maior benefício na avaliação do órgão por sua maior resolução de contraste. Na RM os corpos cavernosos e o corpo esponjoso apresentam sinal intermediário em T1 e alto sinal em T2, e a túnica albugínea tem baixo sinal em T1 e em T2.[27,40]

Apesar de desnecessária para o diagnóstico inicial de lesões neoplásicas, a RM é um método útil para o estadiamento local da lesão. O tumor aparece como lesão hipointensa nas sequências ponderadas em T1 e T2, e com leve realce após a administração do contraste.[27]

Na doença de Peyronie ocorre uma fibrose e espessamento focal da túnica albugínea, decorrente de um processo inflamatório crônico ou trauma, achados caracterizados na US ou na RM ponderada em T2 como áreas de espessamento focal hipoecogênicos e de baixo sinal, respectivamente.[27]

No trauma de pênis tanto a US como a RM podem ser úteis na caracterização de fraturas (definidas como rotura do corpo cavernoso e da túnica albugínea) e hematomas, além de serem importantes métodos no diagnóstico de lesões uretrais ou no envolvimento do corpo esponjoso. A descontinuidade do baixo sinal da túnica albugínea é diagnóstico de fratura, que pode estar associado ou não a hematoma[27,40], achados que ocorrem mais comumente na porção ventral e no sentido transversal.[40] Outra indicação do uso da RM consiste na avaliação de próteses penianas.[27]

Referências

1. Craig WD, Wagner BJ, Travis MD. From the Archives of the AFIP: Pyelonephritis: Radiologic-Pathologic Review. Radiographics. 2008 Jan 1;28(1):255–76.
2. Kambadakone AR, Eisner BH, Catalano OA, Sahani DV. New and evolving concepts in the imaging and management of urolithiasis: urologists' perspective. Radiographics. 2010 May;30(3):603–23.
3. Fowler KAB, Locken JA, Duchesne JH, Williamson MR. US for Detecting Renal Calculi with Nonenhanced CT as a Reference Standard. Radiology. 2001 Oct 9;222(1):109–13.
4. Niemann T, Kollmann T, Bongartz G. Diagnostic Performance of Low-Dose CT for the Detection of Urolithiasis: A Meta-Analysis. American Journal of Roentgenology. 2008 Aug 1;191(2):396–401.
5. Blake SP, McNicholas MM, Raptopoulos V. Nonopaque crystal deposition causing ureteric obstruction in patients with HIV undergoing indinavir therapy. AJR Am J Roentgenol. 1998 Sep;171(3):717–20.
6. Katabathina VS, Vikram R, Nagar AM, Tamboli P, Menias CO, Prasad SR. Mesenchymal neoplasms of the kidney in adults: imaging spectrum with radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2010 Oct;30(6):1525–40.
7. Israel GM, Bosniak MA. Renal imaging for diagnosis and staging of renal cell carcinoma. Urologic Clinics of North America. 2003 Aug;30(3):499–514.
8. Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, Narra VR, Srigley JR, Cortez AD, et al. Common and Uncommon Histologic Subtypes of Renal Cell Carcinoma: Imaging Spectrum with Pathologic Correlation. Radiographics. 2006 Nov 13;26(6):1795–806.
9. Pedrosa I, Alsop DC, Rofsky NM. Magnetic resonance imaging as a biomarker in renal cell carcinoma. Cancer. 2009 Apr 28;115(S10):2334–45.
10. Vikram R, Ng CS, Tamboli P, Tannir NM, Jonasch E, Matin SF, et al. Papillary renal cell carcinoma: radiologic-pathologic correlation and spectrum of disease. Radiographics. 2009 May;29(3):741–54–discussion755–7.
11. Urban BA, Fishman EK. Renal lymphoma: CT patterns with emphasis on helical CT. Radiographics. 2000 Jan;20(1):197–212.
12. Pickhardt PJ, Lonergan GJ, Davis CJ, Kashitani N, Wagner BJ. From the archives of the AFIP. Infiltrative renal lesions: radiologic-pathologic correlation. Armed Forces Institute of Pathology. Radiographics. 2000 Jan;20(1):215–43.
13. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. Radiology. 1986 Jan;158(1):1–10.
14. Bosniak MA. Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. Urol. Clin. North Am. 1993 May;20(2):217–30.
15. Wong-You-Cheong JJ, Woodward PJ, Manning MA, Sesterhenn IA. From the Archives of the AFIP: Neoplasms of the Urinary Bladder: Radiologic-Pathologic Correlation. Radiographics. 2006 Mar 1;26(2):553–80.
16. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State-of-the-art adrenal imaging. Radiographics. 2001 Jul;21(4):995–1012.
17. Elsayes KM, Mukundan G, Narra VR, Lewis JS, Shirkhoda A, Farooki A, et al. Adrenal Masses: MR Imaging Features with Pathologic Correlation. Radiographics. 2004 Oct 1;24(suppl_1):S73–S86.
18. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal Mass Imaging with Multidetector CT: Pathologic Conditions, Pearls, and Pitfalls. Radiographics. 2009 Sep 15;29(5):1333–51.
19. Kawashima A, Sandler CM, Ernst RD, Takahashi N, Roubidoux MA, Goldman SM, et al. Imaging of nontraumatic hemorrhage of the adrenal gland. Radiographics. 1999 Jul;19(4):949–63.
20. Cohan RH, Caoili EM, Cowan NC, Weizer AZ, Ellis JH. MDCT Urography: Exploring a New Paradigm for Imaging of Bladder Cancer. American Journal of Roentgenology. 2009 May 19;192(6):1501–8.
21. Jinzaki M, Tanimoto A, Shinmoto H, Horiguchi Y, Sato K, Kuribayashi S, et al. Detection of Bladder Tumors with Dynamic Contrast-Enhanced MDCT. American Journal of Roentgenology. 2007 Apr 1;188(4):913–8.
22. Chan DPN, Abujudeh HH, Cushing GL, Novelline RA. CT Cystography with Multiplanar Reformation for Suspected Bladder Rupture: Experience in 234 Cases. American Journal of Roentgenology. 2006 Nov 1;187(5):1296–302.
23. Lim R. Vesicoureteral Reflux and Urinary Tract Infection: Evolving Practices and Current Controversies in Pediatric Imaging. American Journal of Roentgenology. 2009 May 1;192(5):1197–208.
24. Berrocal T, López-Pereira P, Arjonilla A, Gutiérrez J. Anomalies of the distal ureter, bladder, and urethra in children: embryologic, radiologic, and pathologic features. Radiographics. 2002 Sep;22(5):1139–64.
25. Ryu J, Kim B. MR imaging of the male and female urethra. Radiographics. 2001 Sep;21(5):1169–85.
26. Ingram MD, Watson SG, Skippage PL, Patel U. Urethral Injuries after Pelvic Trauma: Evaluation with Urethrography1. Radiographics. 2008 Oct 15;28(6):1631–43.
27. Pretorius ES, Siegelman ES, Ramchandani P, Banner MP. MR imaging of the penis. Radiographics. 2001 Oct;21 Spec No:S283–98–discussion S298-9.
28. Kim W, Rosen MA, Langer JE, Banner MP, Siegelman ES, Ramchandani P. US MR Imaging Correlation in Pathologic Conditions of the Scrotum. Radiographics. 2007 Sep 1;27(5):1239–53.
29. Sung EK, Setty BN, Castro-Aragon I. Sonography of the Pediatric Scrotum: Emphasis on the Ts--Torsion, Trauma, and Tumors. American Journal of Roentgenology. 2012 Apr 23;198(5):996–1003.
30. Woodward PJ, Sohaey R, O'Donoghue MJ, Green DE. From the archives of the AFIP: tumors and tumorlike lesions of the testis: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2002 Jan;22(1):189–216.
31. Kim B, Kawashima A, Ryu JA, Takahashi N, Hartman RP, King BF. Imaging of the Seminal Vesicle and Vas Deferens1. Radiographics. 2009 Jul 15;29(4):1105–21.
32. Mohrs OK, Thoms H, Egner T, Brunier A, Eiers M, Kauczor HU, et al. MRI of Patients With Suspected Scrotal or Testicular Lesions: Diagnostic Value in Daily Practice. American Journal of Roentgenology. 2012 Aug 22;199(3):609–15.
33. Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. Functional MR Imaging of Prostate Cancer. Radiographics. 2007 Jan 1;27(1):63–75.
34. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR Imaging of the Prostate: From Diagnosis to Interventions. Radiographics. 2011 May 12;31(3):677–703.
35. Claus FG, Hricak H, Hattery RR. Pretreatment Evaluation of Prostate Cancer: Role of MR Imaging and 1H MR Spectroscopy. Radiographics. 2004 Oct 1;24(suppl_1):S167–80.
36. Rosenkrantz AB, Deng FM, Kim S, Lim RP, Hindman N, Mussi TC, et al. Prostate Cancer: Multiparametric MRI for Index Lesion Localization--A Multiple-Reader Study. American Journal of Roentgenology. 2012 Sep 20;199(4):830–7.
37. Barrett T, Vargas HA, Akin O, Goldman DA, Hricak H. Value of the Hemorrhage Exclusion Sign on T1-weighted Prostate MR Images for the Detection of Prostate Cancer. Radiology. 2012 May 23;263(3):751–7.
38. Wassberg C, Akin O, Vargas HA, Shukla-Dave A, Zhang J, Hricak H. The Incremental Value of Contrast-Enhanced MRI in the Detection of Biopsy-Proven Local Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Effect of Reader Experience. American Journal of Roentgenology. 2012 Jul 23;199(2):360–6.
39. Yacoub JH, Verma S, Moulton JS, Eggener S, Oto A. Imaging-guided Prostate Biopsy: Conventional and Emerging Techniques. Radiographics. 2012 May 11;32(3):819–37.
40. Choi MH, Kim B, Ryu JA, Lee SW, Lee KS. MR imaging of acute penile fracture. Radiographics. 2000 Sep;20(5):1397–405.

Capítulo 8

Dr. Nelson Sivonei da Silva Batezini
Dr. Cláudio Luis Martins Lima
Dr. Lucas Medeiros Burttet

Estudos urodinâmicos – Indicações e técnicas

Palavras-chave: estudo urodinâmico, urofluxometria, cistometria, estudo fluxo-pressão, videourodinâmica, eletromiografia

Introdução

O estudo urodinâmico (EUD) é um método auxiliar de diagnóstico que avalia os fatores fisiológicos e patológicos envolvidos no armazenamento e esvaziamento do trato urinário inferior, avaliando o funcionamento da bexiga, esfíncter uretral e uretra.[1] Seu objetivo é reproduzir os sintomas do trato urinário inferior a fim de identificar as causas subjacentes para tais sintomas e quantificar os processos fisiopatológicos a eles relacionados.[2] A medição quantitativa pode ser complementada por imagem (videourodinâmica – VUD) e avaliação da função muscular (eletromiografia – EMG).

Indicações gerais

Indicações para a realização do EUD devem ser mais orientadas no objetivo do estudo do que nas condições clínicas especificamente.[2,3]

- avaliar a função do aparelho urinário inferior;
- confirmação do efeito de uma intervenção;
- investigação da causa da falha de um tratamento empregado (persistência de sintomas urinários do trato inferior após tratamento padrão);
- determinação dos fatores de risco de uma doença conhecida para lesão no trato urinário superior;
- diagnóstico de obstrução infravesical (OIV);
- avaliação da incontinência urinária;
- avaliação e planejamento pré-operatórios.

O uso do EUD no pré-operatório de correção de incontinência urinária é discutível. Um ensaio clínico randomizado que comparou a realização do EUD ou não em pacientes com incontinência de esforço não complicada, mostrou que pacientes submetidas somente a avaliação clínica tiveram desfecho semelhante às que realizaram urodinâmica pré-operatória após um ano de acompanhamento.[4]

Mais do que critérios estritos, as indicações do EUD são melhores definidas pelo urologista solicitante que busca resposta a questões específicas que auxiliarão no manejo de seu paciente e que deverá ser realizado avaliando conjuntamente aos achados urodinâmicos a história clínica, o diário miccional e o exame físico.[5]

Aspectos técnicos

O estudo é realizado por meio de dois canais para medição das pressões e um para o fluxo. São registrados os volumes infundidos e urinados além dos eventos (tosse, fala, perdas urinárias), das sensações experimentadas pelos pacientes e comentários adicionais durante o exame.[2]

As unidades de medida no EUD seguem o sistema internacional de medidas: pressão em cmH_2O e fluxo em mL/s. Os transdutores são calibrados à pressão atmosférica com nível de referência zero sendo a borda superior da sínfise púbica.[2,6]

Utiliza-se cateter uretral de duplo lúmen, um para medida da pressão e outro para infusão, de menor diâmetro possível. Por razões econômicas, esse cateter pode ser substituído por cateteres uretrais convencionais. Cateteres suprapúbicos podem ser usados em casos especiais em pacientes com obstrução infravesical quando indicado.[2]

A medição da pressão abdominal é realizada por intermédio de cateter balão inserido no reto. Nas mulheres pode ser usada a via vaginal opcionalmente. Colostomias também podem ser utilizadas em paciente com amputação de reto e a própria pressão vesical representa a pressão intra-abdominal na ausência de contração detrusora.

O fluxo é medido por um urofluxômetro. Variações na

gravidade do líquido podem afetar a medição, como no caso do enchimento com contraste para realização da VUD. Os urofluxômetros mais utilizados são os gravimétricos (pela medição do peso do fluido) ou os de disco rotador.[7]

A posição do paciente durante a cistometria é em geral sentada, podendo ser até em ortostatismo ou variar de acordo com a condição clínica. Para avaliação de perdas ou hiperatividade é útil mudar a posição do paciente como manobra provocativa. Durante avaliação do esvaziamento vesical o paciente deve se posicionar da maneira como sempre realiza a micção.[2]

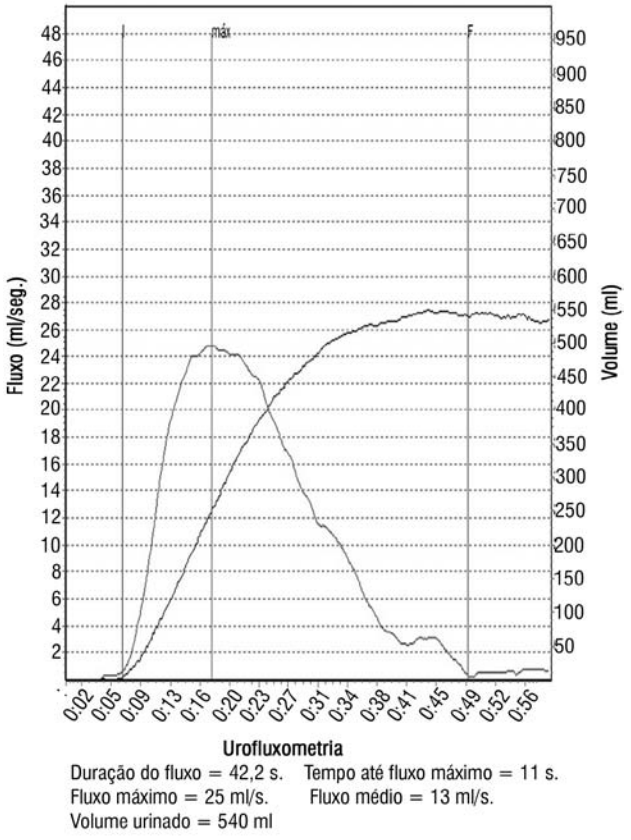
Componentes do estudo urodinâmico

Urofluxometria

A urofluxometria livre é um procedimento não invasivo e de grande valor na triagem dos pacientes. Deve preceder a cistometria e fornece dados sobre o armazenamento e o esvaziamento vesical. O paciente é orientado a realizar a micção quando sentir um desejo normal. Idealmente, mais de uma medição deve ser feita antes da realização da cistometria. Após a urofluxometria, o resíduo pós-miccional (RPM) é medido por intermédio de ultrassonografia ou por cateterismo vesical.

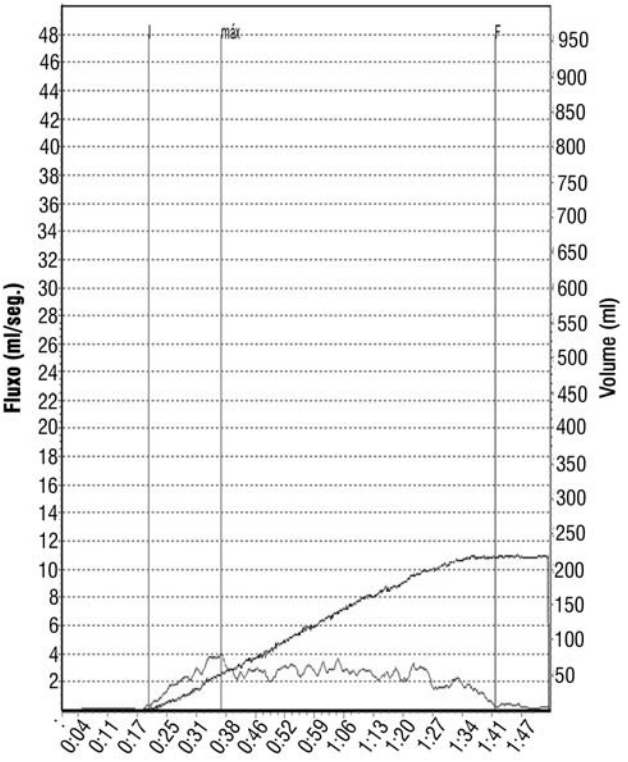
A micção normal resulta de uma contração detrusora coordenada com um relaxamento esfincteriano, sob um regime de baixa pressão, determinando uma curva lisa e em forma de sino (Figura 1). O padrão da curva pode ser usado para presumir um diagnóstico:

Figura 1. *Padrão de fluxo normal à urofluxometria em paciente feminina.*



Padrão intermitente: é aquele que tem um ou vários episódios de aumento e diminuição no fluxo e é comumente secundário ao esforço abdominal ou espasmo do esfíncter externo (como visto na dissinergia detrusor-esfincteriana) (Figura 2).

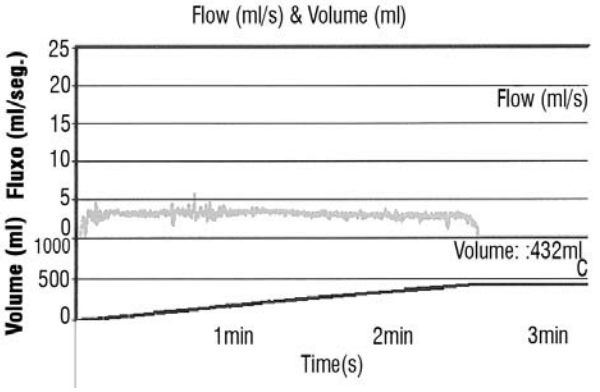
Figura 2. *Padrão de fluxo intermitente à urofluxometria.*



Padrão de obstrução: curva achatada com tempo de micção prolongado e tempo aumentado para atingir o fluxo máximo (Qmáx) (Figura 3).

Figura 3. *Padrão de fluxo em paciente com obstrução infravesical à urofluxometria.*

Voided Volume (mL)	Max Flow (QMax - mL/s)	Avg Flow (QAvg - mL/s)	Voiding Time(s)	Flow Time(s)	Time To Peak(s)	Hesitancy(s)
432	5.8	3	154	149	41	5



Embora existam estudos direcionados a determinar a capacidade da urofluxometria em predizer obstrução por meio do uso de nomogramas, o exame isoladamente é insuficiente para diagnosticar OIV, pois o mesmo padrão de curva observado na OIV também é encontrado nos casos de hipocontratilidade detrusora.[8]

Dados a serem reportados: tempo de hesitação, tempo de fluxo, fluxo máximo (Qmáx), volume urinado, fluxo médio e RPM.

Padrões considerados normais em homens jovens são: Qmáx maior do que 15-20 mL/s e, anormal, Qmáx menores do que 10 mL/s.[9,10] Esses valores diminuem com a idade de 1-2 mL/s a cada 5 anos.[11] Baixos volumes urinados afetam a forma da curva e por isso, apenas volumes superiores a 150 mL devem ser avaliados.[12]

Nas mulheres, por possuírem uretra mais curta e não possuírem próstata, há uma resistência de saída menor, tendo, portanto, como valores normais, Qmáx >30 mL/s com padrão da curva e tempo de fluxo semelhantes ao masculino.[13] (Figura 1). O fluxo máximo não parece ser dependente de ou declinar com a idade.[14]

Cistometria

A cistometria ou cistometrograma (CMG) estuda a relação pressão/volume no enchimento e no esvaziamento vesical.

O enchimento vesical preferencialmente deve ser realizado por meio de bomba de infusão, com meio líquido, embora a cistometria a gás possa ser realizada.[15] Os líquidos devem estar o mais próximo possível da temperatura corporal, exceto se o objetivo é o uso da temperatura como método provocativo. A taxa de infusão varia de acordo com a situação. Taxas baixas ou fisiológicas (inferiores a 10 mL/min) devem ser utilizadas num segundo enchimento em pacientes com hiperatividade detrusora demonstrada pela cistometria. Deve ser dada preferência a taxas médias de enchimento, 10 a 100 mL/min, reservando as taxas de enchimento rápido (maiores do que 100 mL/min), para realização de manobras provocativas, a fim de documentar hiperatividade em pacientes com queixas de urgência.[2]

Antes da cistometria, preferencialmente, devemos realizar a urofluxometria livre e avaliação do RPM pela colocação dos cateteres. Insere-se também o cateter retal. Pede-se ao paciente que efetue manobras de esforço (tosse) para verificar a capacidade de medição das pressões, o que pode estar prejudicada no caso de dobras dos cateteres, desconexão ou presença de bolhas de ar no sistema.

Durante o enchimento, informações sobre as características da bexiga são obtidas: capacidade, sensação, complacência e a ocorrência de hiperatividade. Além disso, podem ser realizadas manobras provocativas.

A cistometria classicamente é descrita como tendo quatro fases:

(1) um imediato aumento na pressão de repouso vesical com o enchimento inicial, em resposta às propriedades viscoelásticas do enchimento forçado;
(2) tônus basal, o qual reflete as propriedades viscoelásticas da parede vesical;
(3) o ponto em que as estruturas da bexiga alcançam a distensão máxima e há um aumento de pressão causado pelo enchimento adicional (quando excedeu o limite da complacência). Essa fase é determinada pela incapacidade de armazenamento vesical em função de características viscoelásticas da bexiga e, geralmente, durante a cistometria, essa fase não é atingida;
(4) fase miccional, que consiste na contração vesical voluntária, avaliada na cistometria de esvaziamento, estudo pressão-fluxo.

Os parâmetros a seguir são avaliados na cistometria de enchimento:

Capacidade cistométrica

Capacidade Cistométrica Máxima (CCM) é o volume no final da cistometria quando o paciente refere um forte desejo miccional, sensação em que não consegue protelar a micção.[2] Esse volume inclui o volume urinado e o RPM; diferentemente, a capacidade cistométrica funcional (CCF) é o máximo volume urinado avaliado pelo diário miccional. Normalmente, a CCM é levemente maior do que a CCF e em pacientes com diminuição ou ausência da sensação vesical, ela não pode ser determinada e é simplesmente considerado o ponto em que o examinador encerra o enchimento.

A capacidade normal da bexiga de um adulto está na faixa de 300 a 500 mL.[1] Em crianças utilizam-se fórmulas para predizer a capacidade sendo as mais utilizadas a equação de Hjälmås **[capacidade (mL) = 30 x (idade em anos + 30]** ou de Koff **[Capacidade vesical (mL)= (idade + 2) x 30]**. Para crianças com meningomielocele deve-se utilizar a fórmula **24,5 x idade (anos) + 62.**[16-18]

Sensibilidade

A sensibilidade é avaliada pelo questionamento do paciente sobre a sensação e o grau de plenitude da bexiga, o que depende muito da interação examinador-paciente.

Primeiro desejo miccional: é o primeiro desejo referido pelo paciente. Normalmente é difícil de determinar durante a cistometria, em função da presença de um cateter na uretra, o que é interpretado como desejo. Ocorre aproximadamente com 50% da capacidade cistométrica.[1]

Desejo normal de urinar: sensação que leva o paciente a urinar convenientemente no momento seguinte, mas a micção pode ser adiada, se necessário. Ocorre geralmente com 75% da capacidade cistométrica.

Desejo forte: desejo persistente de urinar sem o medo de perdas. Ocorre aproximadamente com 90% da capacidade.

Urgência: súbito, persistente e forte desejo de urinar, o qual é difícil de adiar.

Sensibilidade aumentada: primeiro desejo miccional abaixo de 100 mL do enchimento e que, em vez de cessar, continua aumentando conforme o enchimento progride, limitando a capacidade cistométrica para menos de 250 mL.[1]

Sensibilidade diminuída: desejos inicial e normal tar-

dios, com o paciente não tendo desejo forte ou urgência.[1]

Sensibilidade ausente: geralmente necessita que o paciente faça micções de horário e denota presença de doença neurológica subjacente.[1]

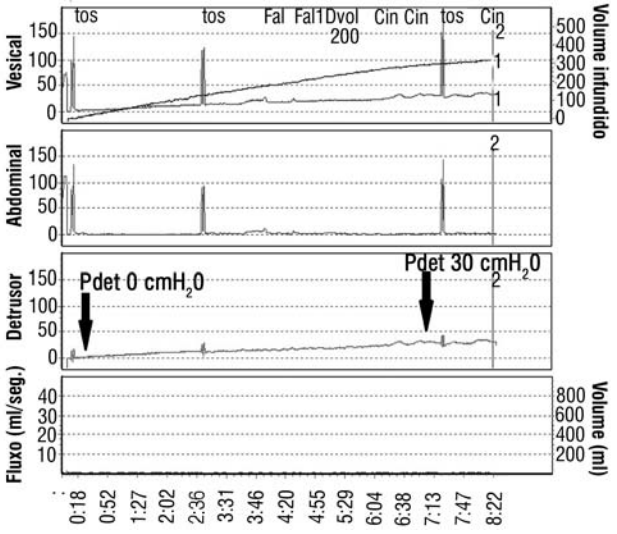
Complacência

Durante a fase de enchimento e armazenamento vesical, aumentos de volume devem ocorrer com pouca ou nenhuma alteração na pressão intravesical. A complacência é a relação entre a variação no volume (Δv) e a variação na pressão (Δp) e é calculada dividindo Δv pela Δp. Baseia-se na pressão no início do enchimento e na CCM (antes do início de contração que resulte em perdas)[19] (Figura 4).

$C = \Delta v / \Delta p$

Valores normais são difíceis de serem definidos. Alguns autores sugerem o valor de 20 mL/cmH_2O como baixo, entretanto o valor absoluto de pressão final tem maior importância clínica (maior do que 40 cmH_2O).

Figura 4. Diminuição da complacência. Note o aumento progressivo da pressão detrusora.

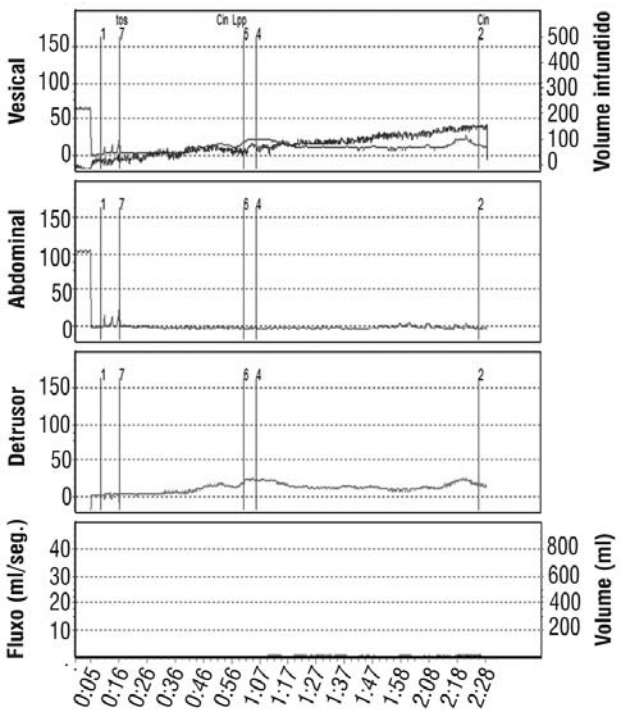


A velocidade de enchimento ou CNI pode afetar a medida da complacência, demonstrando valores menores, enquanto mecanismos de "escape" como refluxo vesicoureteral podem gerar valores falsamente aumentados.[3]

Hiperatividade detrusora

A hiperatividade detrusora é caracterizada por contrações involuntárias que ocorrem durante o enchimento vesical desencadeadas espontaneamente ou provocadas por manobras.[2] Outrora chamada instabilidade detrusora, deveria ser urodinamicamente documentada e deveria ter amplitude superior a 15 cmH_2O. Atualmente, a ICS define que a hiperatividade não possui limite mínimo de amplitude e que toda contração durante o enchimento em que o paciente referir sensação de necessidade de urinar é hiperatividade detrusora[2] (Figura 5). Soma-se a isso, a necessidade de associar a etiologia subjacente ao evento (idiopática ou neurogênica). Hiperatividade idiopática é o termo usado quando não há nenhuma causa identificável e hiperatividade neurogênica quando uma condição neurológica relevante pode ser encontrada. A ausência de hiperatividade detrusora documentada pelo EUD não exclui sua existência, uma vez que até 40% dos pacientes com incontinência de urgência podem não apresentar hiperatividade na cistometria.[20]

Figura 5. Contração não inibida. Note o aumento da pressão vesical e detrusora sem aumento da pressão abdominal.



Ao relatar a hiperatividade, deve ser notificado o número de contrações, o volume nas quais ocorrem, a amplitude da pressão, se foram espontâneas ou desencadeadas por manobras, e se o paciente é capaz de suprimi-las ou se há perdas associadas.

Pressões de perda

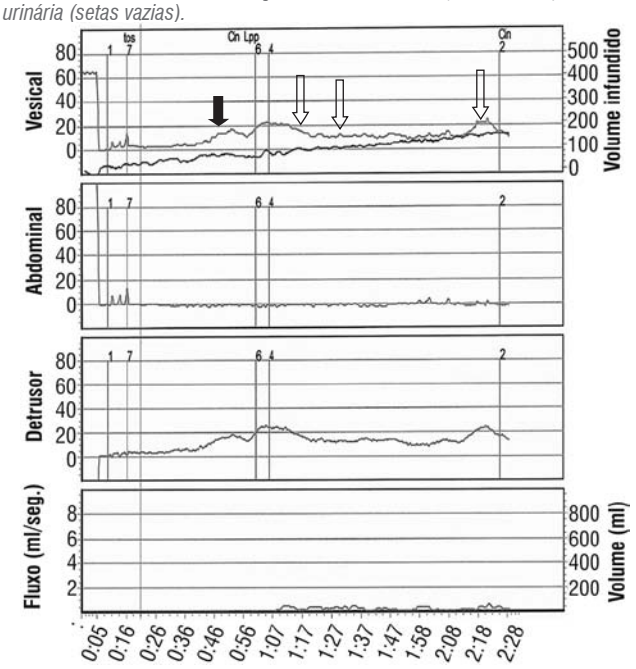
São avaliadas na fase de enchimento da cistometria.

DLPP (*detrusor leak point pressure*)

O DLPP é a menor pressão detrusora em que há perda de urina na ausência de uma contração do detrusor ou um aumento da pressão abdominal. Foi inicialmente estudado na avaliação do impacto desta pressão no trato urinário superior (TUS), sendo que um DLPP superior a 40 cmH_2O eleva significativamente o risco de esta pressão causar refluxo e hidronefrose e consequente deterioração do TUS. O tempo durante o qual uma pressão elevada é exercida sobre o sistema também é significativo.[21]

O DLPP é uma medida da resistência uretral contra a pressão do detrusor como força expulsiva, basicamente avaliada quando há diminuição da complacência (Figura 6).

Figura 6. DLPP. Note a diminuição da complacência (setas cheias) e a perda urinária (setas vazias).

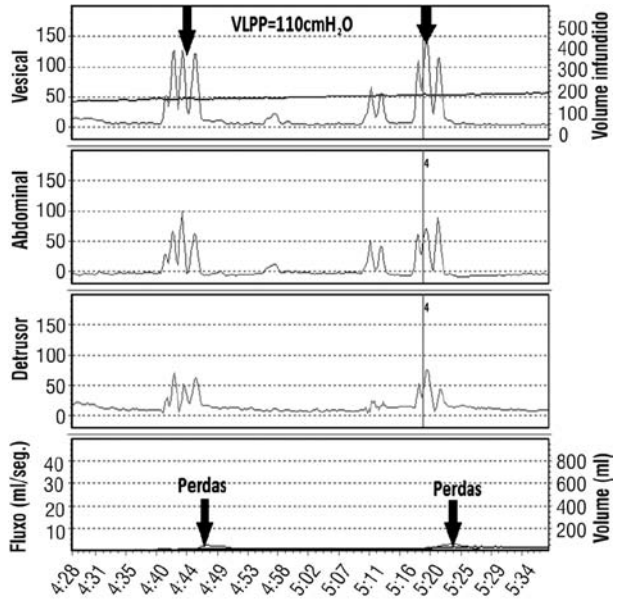


VLPP (*Valsalva leak point pressure*)

É a menor pressão em que ocorre perda de urina atribuída a aumento da pressão abdominal na ausência de qualquer contração detrusora.

VLPP deve ser realizado durante a cistometria após encher a bexiga até pelo menos 150-200 mL, quando é pedido ao paciente que faça manobras de Valsalva até que ocorra a perda. A menor pressão em que ocorre a perda é chamada VLPP. Se não houver perda com pressões de 100-140 cmH_2O, repete-se as manobras com 300 mL de enchimento e se não houver perda, repete-se com a capacidade cistométrica máxima (Figura 7).

Figura 7. VLPP - Note o aumento da pressão abdominal (setas superiores) e as perdas urinárias (setas inferiores).



O VLPP tende a ser maior com a tosse do que com Valsalva, possivelmente em função da contração reflexa do assoalho pélvico. Também é bastante difícil discernir, durante a tosse, qual foi o momento e a pressão na qual ocorreu a perda e, assim, o cume do pico de pressão tende a ser selecionado. Quando não há vazamento em altas pressões (> 150 cmH_2O), é improvável que a uretra seja a causa de incontinência do paciente.

Anteriormente, acreditava-se que uma VLPP inferior a 60 cmH_2O indicaria a presença de insuficiência esfincteriana intrínseca (IEI), uma VLPP de 60 a 90 cmH_2O seria equívoca, sugerindo combinação de hipermobilidade uretral e algum componente da IEI, e pressões superiores a 90 cmH_2O seriam hipermobilidade uretral.[22,23] Atualmente ICS não recomenda definir a etiologia da incontinência com base no VLPP. Recomenda-se apenas o diagnóstico de incontinência urinária sem mencionar a etiologia.[2] Além disso, como advento das cirurgias minimamente invasivas, principalmente as cirurgias de *sling*, a quantificação do VLPP perdeu força em função de o tratamento ser basicamente o mesmo, independentemente do tipo e da intensidade da incontinência. Também, estudos falharam em tentar correlacionar a pressão de perda com o melhor tipo de cirurgia (*sling* retropúbico versus transobturatório) para a correção da incontinência urinária em mulheres.[24,25]

Estudo pressão-fluxo

A fase de esvaziamento é caracterizada por uma diminuição da resistência de saída da bexiga (abertura do colo vesical e relaxamento esfincteriano) e o aumento da pressão intravesical (contração detrusora), sendo que o relaxamento esfincteriano é o primeiro evento desse ciclo. O estudo pressão-fluxo (EPF) mede a relação entre a pressão na bexiga e o fluxo urinário durante o esvaziamento vesical. É ideal para a diferenciação de pacientes com baixo fluxo urinário decorrente de uma obstrução infravesical (OIV) (Figura 8) daqueles com hipocontratilidade detrusora (Figura 9). A OIV pode ser anatômica ou funcional. O EPF sozinho não consegue identificar o local da obstrução, mas, quando combinado com fluoroscopia ou eletromiografia, o local ou a causa podem ser determinados.[26,27]

Figura 8. Estudo fluxo/pressão de um paciente com OIV. Note a pressão detrusora aumentada (Pdet) e o fluxo urinado baixo (Qmáx).

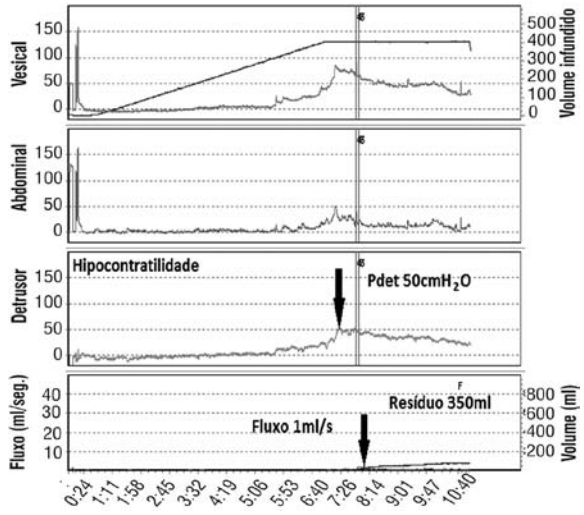
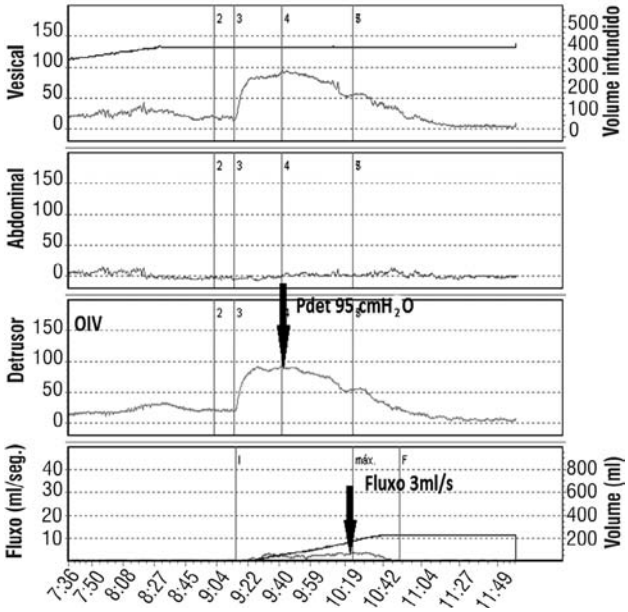


Figura 9. Estudo fluxo/pressão em paciente com hipocontratilidade. Note a pressão detrusora baixa, não sustentada, com fluxo urinário baixo (Qmáx) e RPM (350 mL) .



O EPF é especialmente empregado na avaliação de homens com LUTS, pois até um terço dos homens idosos, com sintomas do trato urinário inferior, não possuem evidências urodinâmicas de OIV.[28,29] O grande uso do EPF é em homens com HPB sintomática com Qmáx<10 mL/s.[30,31]

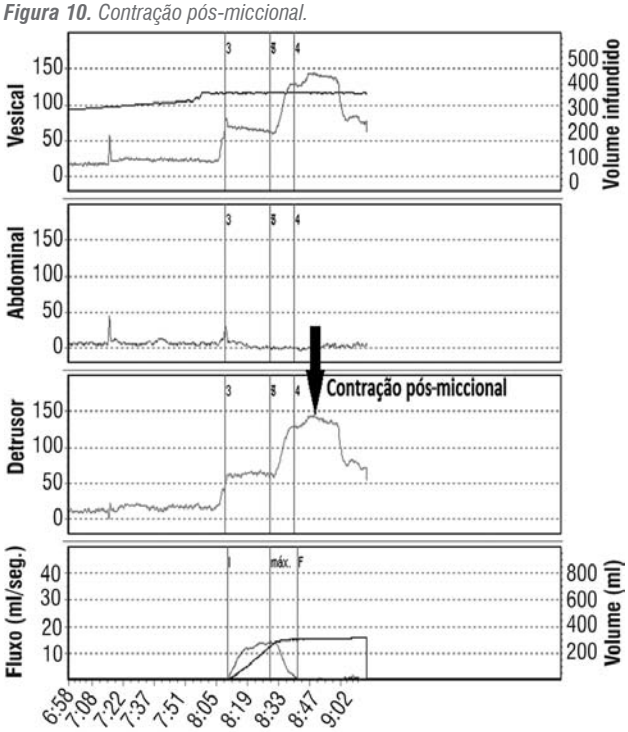
Em mulheres não há consenso nem critérios padronizados de EPF para diagnóstico de OIV. Disfunções miccionais são relativamente comuns e sintomas relacionados a obstrução podem estar presentes em 2,7% a 20% dos casos.[32]

Durante o exame avaliam-se as pressões em diferentes momentos do esvaziamento, o fluxo e sua relação (Tabela 1):

Tabela 1. Componentes do estudo pressão-fluxo.

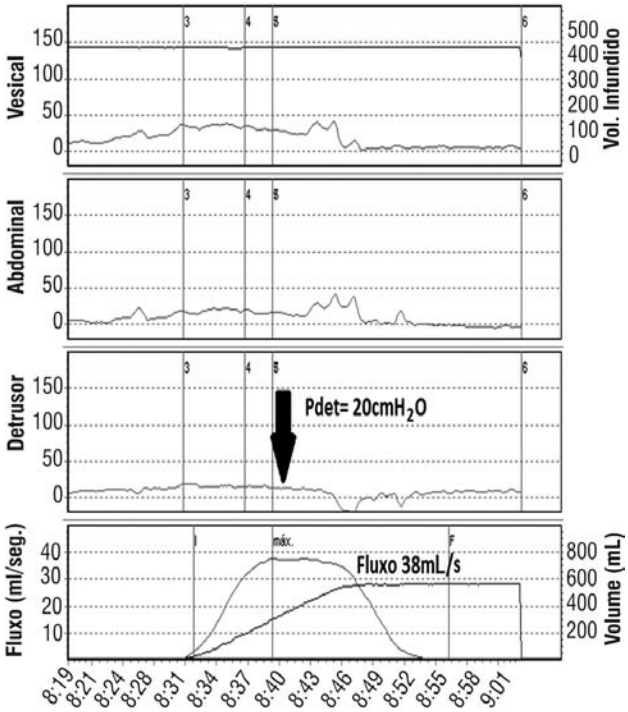
Componentes do estudo pressão-fluxo:	
- Pressão pré-miccional:	pressão intravesical, pouco antes do início da contração isovolumérica do detrusor
- Pressão de abertura:	pressão detrusora no início do fluxo urinário
- Tempo de abertura:	período decorrido entre o aumento inicial da pressão detrusora ao início do fluxo através da uretra
- Pressão detrusora no fluxo máximo:	magnitude da contração detrusora no momento em que o fluxo urinário é máximo
- Máxima pressão detrusora:	maior pressão atingida independentemente do fluxo
- Contrações pós-miccionais:	reinício da contração do detrusor após ter cessado o fluxo; mais comuns em pacientes com hiperatividade[33] (Figura 10)

Figura 10. Contração pós-miccional.



Não há consenso quanto a um valor crítico para a pressão e o fluxo que é diagnóstico de obstrução. Homens geralmente urinam com uma pressão detrusora (PDET) de 40 a 60 cmH_2O[1] e as mulheres urinam com pressões mais baixas, geralmente menores do que 20 cmH_2O[29] (Figura 11).

Figura 11. Micção em mulheres. Note a pressão detrusora baixa (pdet) e o fluxo alto (Qmáx).

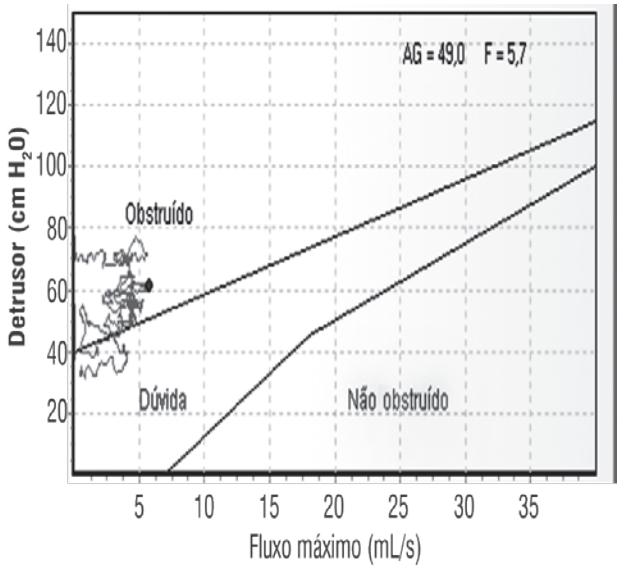


Nomogramas

Desenvolvidos marcando a pressão e o fluxo em gráficos, permitem diferenciar obstrução de disfunção detrusora. Os nomogramas são sexo-específicos sendo o de Abrams-Griffiths, de Schäfer e da ICS validados para homens e o de Blaivas e Groutz específico para mulheres.

(1) Nomograma de Abrams-Griffiths (AG):[34] é constituído por três regiões, levando em conta a PDET no Qmáx e o Qmáx. O grau de obstrução pode ser classificado de acordo com o número AG, que é calculado a partir da fórmula específica.[33] Um valor superior a 40 define obstrução, um valor inferior a 20, sem obstrução. A faixa de 20 a 40 é designada como equívoca (Figura 12).

Figura 12. Nomograma de Abrams-Griffiths.



(2) O Nomograma de Schafer[34] baseia-se na resistência uretral. Ele descreve a relação entre a pressão e o fluxo durante o período de menor resistência uretral. Permite a classificação do grau de obstrução de grau 0 (sem obstrução) a 6 (obstrução grave) (Figura13). Além disso, inclui cálculo do índice de contratilidade da bexiga (BCI): BCI superior a 150 é forte, BCI menos de 100 é fraca, e BCI de 100 a 150 é a contratilidade normal. Existe concordância entre todos os diferentes modelos na classificação da obstrução. A linha que separa a obstrução de equívoco no nomograma AG corresponde à linha que separa grau II do grau III no nomograma Schafer, e a zona de equívoco no nomograma AG em grande parte corresponde a graus mais leves de obstrução no nomograma Schafer (Figura14).

Figura 13. Nomograma de Schafer.

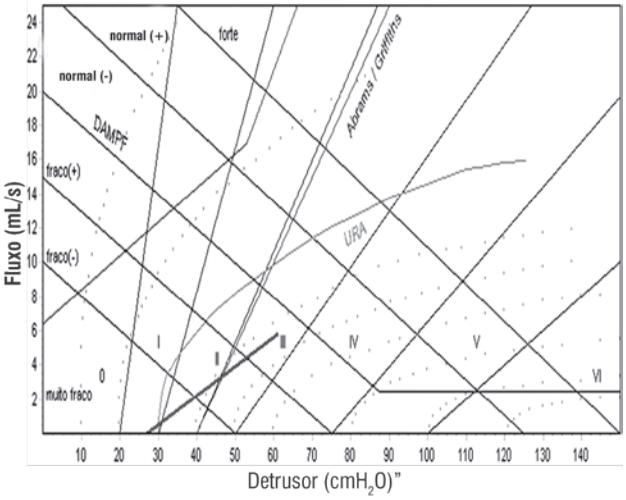
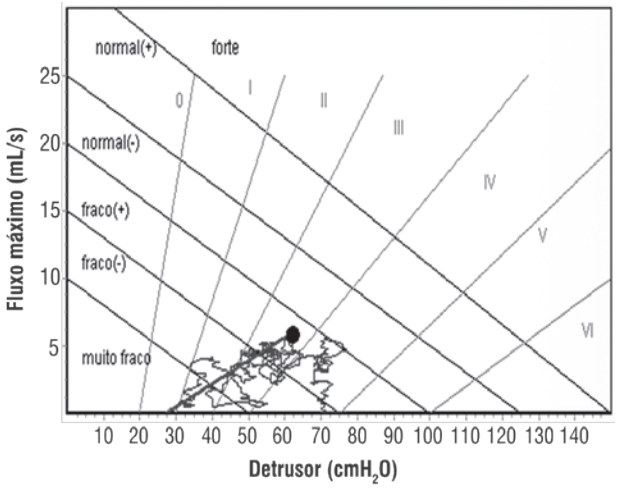


Figura 14. Nomograma combinado (AG e Schafer).

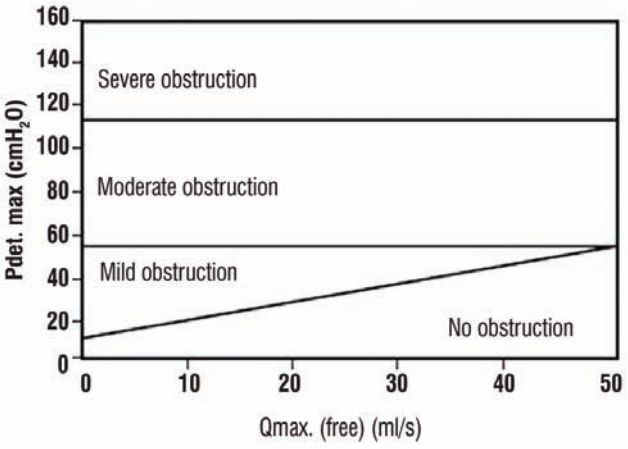


Uretra: 0=normal • > VI = obstrução severa
Detrusor: muito fraco / fraco / normal / forte

(3) Nomograma da ICS modificado: A ICS propôs um nomograma na tentativa de uniformizar essas informações.[35-37] Esse nomograma é muito similar ao AG, porém, a fronteira entre não obstruído e inequívoco foi movida para diminuir o tamanho da região duvidosa. A ICS recomenda o uso desse nomograma. Utiliza a PDET no Qmáx e o Qmáx calculando-se o BOOI (*bladder outlet obstruction index*), o que é essencialmente o número de AG (BOOI = PdetQmáx - 2(Qmáx).[2]

(4) Nomograma de Blaivas e Groutz: desenvolvido para definir OIV em mulheres. Baseia-se na avaliação não invasiva do fluxo e da máxima pressão detrusora. Estudos demonstraram que, comparativamente a VUD ou critérios de ponto de corte, o nomograma apresenta boa concordância, mas parece sobrediagnosticar OIV[28,38] (Figura 15).

Figura 15. Nomograma de Blaivas-Groutz.



Videourodinâmica (VUD)

É a realização simultânea do estudo urodinâmico (pressões e volumes) com a imagem fluoroscópica do trato urinário inferior.

É indicada quando o diagnóstico não pode ser feito com certeza sem uma avaliação simultânea da estrutura (anatomia) e da função do trato urinário inferior (Tabela 2). Enquanto o EPF identifica apenas obstrução e não sua localização, a videourodinâmica é útil para identificar o local específico (colo vesical, uretra ou o mecanismo esfincteriano). Anormalidades anatômicas que podem ser identificadas ou avaliadas com a VUD incluem cistocele, divertículo vesical ou uretral e anormalidades da uretra prostática e proximal, além de poder fornecer informações sobre o assoalho pélvico e prolapsos genitais. Distúrbios funcionais como a dissinergia detrusor-esfincteriana também podem ser identificados. Além disso, a VUD é a única forma de diagnosticar obstrução primária do colo vesical.[3] VUD pode ser realizada utilizando uma unidade de fluoroscopia, uma mesa de fluoroscopia, e um agente de contraste radiográfico como meio de enchimento. Os tempos fluoroscópicos são limitados a pontos de interesse (tosse e Valsalva durante o enchimento e momentos do esvaziamento) e devem durar menos de 1 minuto.

Tabela 2. Principais aplicações da videourodinâmica.

Principais aplicações da VDU
Avaliar presença e o grau da hipermobilidade uretral
Detectar incontinência
Detectar refluxo vesicoureteral
Avaliar competência do colo vesical
Presença de cistoceles
Aumentar a precisão da medida do VLPP e do DLPP
Disfunção do colo vesical em homens jovens (síndrome de Marion)
Pseudodissinergia nas mulheres (síndrome de Hinman ou bexiga neurogênica não neurogênica)

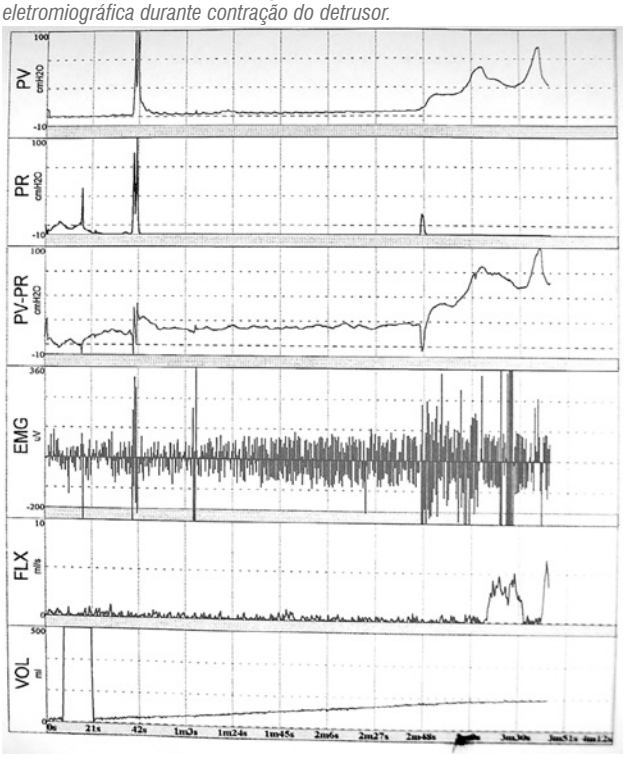
Estudo eletromiográfico (EMG)

É o estudo clínico neurofisiológico que permite avaliar o complexo esfíncter estriado e a atividade do assoalho pélvico durante o enchimento vesical, armazenamento e esvaziamento.

Potenciais elétricos produzidos pela despolarização das membranas musculares são detectados por eletrodos colocados próximos à origem do sinal. Eletrodos de superfície possuem boa captação, boa mobilidade, e facilidade de uso, porém, fornecem apenas uma média da atividade muscular e possuem menos acurácia na representação da atividade de grupos musculares específicos. Eletrodos de agulha produzem representações mais precisas e específicas dos grupos musculares, porém, necessitam de grande conhecimento técnico e anatômico para sua colocação, além de causarem desconforto.

Objetivamente, a informação mais importante obtida a partir do EMG é se há coordenação ou incoordenação entre o esfíncter uretral e a bexiga. Tais achados são geralmente relevantes em pacientes com alterações neurológicas (Figura 16).

Figura 16. Estudo eletromiográfico: note o aumento da atividade eletromiográfica durante contração do detrusor.



Urodinâmica ambulatorial (UA)

É o teste que analisa o enchimento natural reproduzindo as atividades diárias do paciente.[2] Seu benefício e indicação estão nos pacientes em quem o EUD convencional é incapaz de reproduzir os sintomas que estão sendo investigados.

Cateteres com transdutores com microssensores são afixados com firmeza e os dados são transmitidos para um dispositivo portátil. Medições de fluxo podem ser feitas usando urofluxômetros portáteis, e a incontinência pode ser medida usando *pad tests* padrão.[39]

É imperativo que o paciente complete o diário urinário e marque todos os eventos ocorridos o que torna o exame dependente da adesão do paciente.

Estudos têm mostrado que a UA é mais sensível do que uma CMG convencional para detecção de hiperatividade, apesar de ser menos específica.[25,40]

Urodinâmica não invasiva

Novas técnicas de avaliação da obstrução infravesical em homens vêm ganhando importância. A maioria das técnicas não invasivas baseia-se em medidas do fluxo urinário medido pelo ultrassom Doppler ou na medida da pressão intravesical isovolumétrica durante a micção, dispensando introdução de dispositivos intracavitários. Estudos com eco-doppler relataram boa correlação entre as velocidades medidas em comparação com parâmetros urodinâmicos, porém a técnica é de difícil reprodução, além de ser desconfortável para o paciente.[41]

O método da medida da pressão isovolumétrica da bexiga baseia-se no princípio da existência de uma coluna contínua de fluido entre a uretra e a bexiga, durante a micção. Usando a pressão isovolumétrica como avaliação da contratilidade vesical e comparando com o fluxo urinário pode-se diagnosticar obstrução infravesical. Griffiths et al. criaram um nomograma usando a medição não invasiva da pressão máxima de interrupção do fluxo urinário. A sensibilidade para predizer obstrução usando esse método e o nomograma foi de 73% com uma especificidade de 75%.[42,43]

Urodinâmica em pediatria

A realização do estudo urodinâmico em crianças, além de diagnóstico, é útil no acompanhamento da evolução e prognóstico da patologia em questão, além de avaliar a efetividade de tratamentos empregados.

Geralmente é recomendado que pacientes com disfunção vesical neurogênica sejam submetidos a EUD inicial e periódicos. Em tais pacientes o estudo eletromiográfico tem relevância importante na identificação de dissinergismo detrusor-esfincteriano, assim como a videourodinâmica.

Com relação ao uso da sedação, poucos estudos existem na literatura. Apesar de haver evidência de que os anestésicos teriam pouca influência na contratilidade vesical, a grande maioria dos pacientes tem alterações neurológicas e pouca ou nenhuma sensibilidade perineal, tornando o exame de fácil realização num ambiente preparado especificamente para a distração e conforto da criança.[44-46]

Sugestão de roteiro para execução do estudo urodinâmico

Figura 17. *Sugestão de roteiro para a realização de um estudo urodinâmico.*

Início: Paciente deve estar com bexiga confortavelmente cheia

Urofluxometria livre
- Calibragem dos cateteres. Colocação dos cateteres uretrais e retal
- Mensuração do RPM

Cistometria de enchimento
- Testar a posição dos cateteres de medição com esforço (tosse)
- Solicitar ao paciente que informe primeiro desejo miccional e registrar esta ou outras sensações
- Observar e registrar perdas e contrações
- Avaliar e registrar **VLPP** se ocorrer perda com manobras provocativas aos 15 0mL e a cada 50 mL de enchimento
- Registrar **DLPP** se ocorrer perda na CCM ou na contração involuntária
- Encerrar enchimento quando o paciente referir desejo forte ou urgência

Eletromiografia
- Posicionar eletrodos de superfície ou agulhas na musculatura perineal, ápice prostático (realizando toque retal) ou músculo bulbo-esponjoso e terceiro eletrodo longe do músculo avaliado (neutro)

Estudo pressão-fluxo
- Se dois cateteres inseridos inicialmente, manter apenas o cateter mais fino para mensuração da pressão
- Posicionar o paciente confortavelmente para realizar a micção
- Interpretação do estudo

Execução de **VDU** em casos indicados

Referências

1. Abrams P. Urodynamics. 3rd ed. Springer; 2006.
2. Schäfer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. Neurourol. Urodyn. 2002. pages 261–74.
3. McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review. Saunders; 2011.
4. Nager CW, Brubaker L, Litman HJ, Zyczynski HM, Varner RE, Amundsen C, et al. A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. N Engl J Med. 2012 May;366(21):1987–97.
5. Winters JC, Dmochowski RR, Goldman HB, Herndon CDA, Kobashi KC, Kraus SR, et al. Urodynamic Studies in Adults: AUA/SUFU Guideline. The Journal of Urology. 2012 Dec;188(6):2464–72.
6. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol. Urodyn. 2002. pages 167–78.
7. Rowan D, James ED, Kramer AE, Sterling AM, Suhel PF. Urodynamic equipment: technical aspects. Produced by the International Continence Society Working Party on Urodynamic Equipment. J Med Eng Technol. 1987 Mar;11(2):57–64.
8. Chancellor MB, Blaivas JG, Kaplan SA, Axelrod S. Bladder outlet obstruction versus impaired detrusor contractility: the role of outflow. J Urol. 1991 Apr;145(4):810–2.
9. Jørgensen JB, Jensen KM. Uroflowmetry. Urologic Clinics of NA. 1996 May;23(2):237–42.
10. Jørgensen JB, Jensen KM, Bille-Brahe NE, Morgensen P. Uroflowmetry in asymptomatic elderly males. Br J Urol. 1986 Aug;58(4):390–5.
11. Jørgensen JB, Jensen KM, Mogensen P. Longitudinal observations on normal and abnormal voiding in men over the age of 50 years. Br J Urol. 1993 Oct;72(4):413–20.

12. Drach GW, Ignatoff J, Layton T. Peak urinary flow rate: observations in female subjects and comparison to male subjects. J Urol. 1979 Aug;122(2):215–9.
13. Susset JG, Shoukry I, Schlaeder G, Cloutier D, Dutartre D. Stress incontinence and urethral obstruction in women: value of uroflowmetry and voiding urethrography. J Urol. 1974 Apr;111(4):504–13.
14. Bottaccini MR, Gleason DM. Urodynamic norms in women. I. Normals versus stress incontinents. The Journal of Urology. 1980.
15. Gleason D, Reilly B. Gas cystometry. Urologic Clinics of NA. 1979 Feb;6(1):85–8.
16. K H. Urodynamics in normal infants and children. Scand J Urol Nephrol Suppl. 1988 Jan 1;114:20–7.
17. Palmer LS, Richards I, Kaplan WE. Age related bladder capacity and bladder capacity growth in children with myelomeningocele. J Urol. 1997 Sep;158(3 Pt 2):1261–4.
18. Koff SA. Estimating bladder capacity in children. URL. 1983 Mar;21(3):248.
19. Wahl EF, Churchill BM. Detrusor pressure rise in a normal bladder. BJU International. 2004 Oct;94(6):901–2.
20. McGuire EJ. Urodynamic evaluation of stress incontinence. The Urologic clinics of North America. 1995.
21. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. 1981. J. Urol. 2002. pages 1049–53–discussion1054.
22. McGuire EJ, Fitzpatrick CC, Wan J, Bloom D, Sanvordenker J, Ritchey M, et al. Clinical assessment of urethral sphincter function. J Urol. 1993 Nov;150(5 Pt 1):1452–4.
23. McGuire EJ, Cespedes RD, O'Connell HE. Leak-point pressures. Urologic Clinics of NA. 1996 May;23(2):253–62.
24. Almeida FG, Bruschini H, Srougi M. Correlation between urethral sphincter activity and Valsalva leak point pressure at different bladder distentions: revisiting the urethral pressure profile. J Urol. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1312–5–discussion1315–6.
25. Rodríguez LV, de Almeida F, Dorey F, Raz S. Does Valsalva leak point pressure predict outcome after the distal urethral polypropylene sling? Role of urodynamics in the sling era. J Urol. 2004 Jul;172(1):210–4.
26. Rollema HJ, Van Mastrigt R. Improved indication and followup in transurethral resection of the prostate using the computer program CLIM: a prospective study. J Urol. 1992 Jul;148(1):111–5–discussion115–6.
27. Gerstenberg TC, Andersen JT, Klarskov P, Ramirez D, Hald T. High flow infravesical obstruction in men: symptomatology, urodynamics and the results of surgery. J Urol. 1982 May 1;127(5):943–5.
28. Blaivas JG, Groutz A. Bladder outlet obstruction nomogram for women with lower urinary tract symptomatology. Neurourol. Urodyn. 2000.
29. Abrams P. In support of pressure-flow studies for evaluating men with lower urinary tract symptoms. URL. 1994 Aug;44(2):153–5.
30. Jensen KM, Jørgensen JB, Mogensen P. Urodynamics in prostatism. II. Prognostic value of pressure-flow study combined with stop-flow test. Scand J Urol Nephrol Suppl. 1988;114:72–7.
31. Lim CS, Abrams P. The Abrams-Griffiths nomogram. World J Urol. 1995.
32. Lemack GE, Zimmern PE. Pressure flow analysis may aid in identifying women with outflow obstruction. JURO. 2000 Jun;163(6):1823–8.
33. Webster GD, Koefoot RB, Zakrzewski CJ, Todd S. The after-contraction in urodynamic micturition studies. Neurourol. Urodyn. 1983;2(3):213–8.
34. Abrams PH, Griffiths DJ. The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. Br J Urol. 1979 Apr;51(2):129–34.
35. Schäfer W. Analysis of bladder-outlet function with the linearized passive urethral resistance relation, linPURR, and a disease-specific approach for grading obstruction: from complex to simple. World J Urol. 1995;13(1):47–58.
36. Griffiths DJ. Urodynamic assessment of bladder function. Br J Urol. 1977 Feb;49(1):29–36.
37. Abrams P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. BJU International. 1999 Jul;84(1):14–5.
38. Akikwala TV, Fleischman N, Nitti VW. Comparison of diagnostic criteria for female bladder outlet obstruction. JURO. 2006 Nov;176(5):2093–7.
39. Robertson AS, Griffiths CJ, Ramsden PD, Neal DE. Bladder function in healthy volunteers: ambulatory monitoring and conventional urodynamic studies. Br J Urol. 1994 Mar;73(3):242–9.
40. Rosario DJ, MacDiarmid SA, Radley SC, Chapple CR. A comparison of ambulatory and conventional urodynamic studies in men with borderline outlet obstruction. BJU International. 1999 Mar;83(4):400–9.
41. Ozawa H, Watanabe T, Uematsu K, Sasaki K, Inoue M, Kumon H. Use of Doppler ultrasound for non-invasive urodynamic diagnosis. Indian J Urol. 2009 Jan;25(1):110–5.
42. Griffiths CJ, Rix D, MacDonald AM, Drinnan MJ, Pickard RS, Ramsden PD. Noninvasive measurement of bladder pressure by controlled inflation of a penile cuff. JURO. 2002 Mar;167(3):1344–7.
43. Harding C, Robson W, Drinnan M, McIntosh S, Sajeel M, Giffiths C, et al. The penile cuff test: A clinically useful non-invasive urodynamic investigation to diagnose men with lower urinary tract symptoms. Indian J Urol. 2009 Jan;25(1):116–21.
44. Shapiro E. Urodynamics in children. Rev Urol. 2012;14(1-2):36–8.
45. Thevaraja AK, Batra YK, Rakesh SV. Comparison of low - dose ketamine to midazolam for sedation during pediatric urodynamic study. Pediatric Anaesh. 2013 May; 23(5): 415-21.
46. Koff SA, Solomon MH, Lane GA, Lieding KG. Urodynamic studies in anesthetized children. The Journal of Urology. 1980.

Capítulo 9

Dra. Kátia Ramos Moreira Leite

Uropatologia

Palavras-chave: câncer de próstata, câncer de rim, câncer de bexiga, neoplasias do testículo, patologia, prognóstico

Dada a amplitude do tema proposto para este capítulo, priorizamos a discussão das neoplasias urológicas atualizando os aspectos prognósticos e novas metodologias envolvidas no diagnóstico e tratamento dos tumores urológicos e genitais masculinos.

Próstata

Introdução

O câncer de próstata (CP) é a neoplasia mais comum do homem, tendo sido estimados nos Estados Unidos para o ano de 2012, 241.740 casos e 28.170 mortes.[1] No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer o CP é o tumor mais comum do homem, com a estimativa para o ano de 2012 de 60.180 casos novos, tendo registrado em 2010 12.778 mortes pela doença, representando a segunda causa de óbito nos homens, precedido apenas pelo câncer de pulmão (www.inca.org.br).

A idade, hereditariedade e estilo de vida são os principais fatores de risco para o CP, que excepcionalmente ocorre antes dos 40 anos. Estudos de autópsia demonstram CP em 15-30% dos homens em torno de 50 anos e em 80% dos homens aos 80 anos.[2]

O câncer hereditário corresponde a 5 a 10% dos casos, e esta possibilidade aumenta quanto menor a idade de manifestação da doença. Acredita-se que dos indivíduos que apresentem o câncer antes dos 50 anos, 40% sejam causados por herança de um gene de predisposição. Os primeiros agregados familiares de CP foram identificados por Morganti et al. em 1956, porém apenas em 1996 encontrou-se o primeiro gene localizado no cromossomo 1q24-25, denominado *HPC1* (*Hereditary Prostate Cancer* 1) que corresponde ao *RNASEL* [RNAaseL 2'-5'-oligoadenilato (2-5A)-dependente], um gene supressor que regula a proliferação celular e apoptose induzida por interferon, importante na degradação de células infectadas por vírus.[3] Outros dois *loci* importantes foram identificados nesse cromossomo, o 1q42.2-43, denominado *PCAP* (*Predisposing for Prostate Cancer)* e o 1p36 *CAPB* (*Cancer, Prostate and Brain).* Outras análises de ligação mostram anormalidades nos *loci* 16q23.2, 17p (*HPC2 - Hereditary Prostate Cancer 2*), 20q13 (*HPC20*), 8p22 (*MSR1*) e Xq27-28 (*HPCX*). Recentemente identificou-se uma mutação rara no gene HOXB13 (rs138213197), em probandos de 4 famílias com história de CP.[4]

Polimorfismos são variações mínimas da sequência de nucleotídeos do genoma que conferem peculiaridades fenotípicas e estão relacionadas a predisposição a doenças incluindo o câncer. O receptor androgênico é um membro da família dos fatores de transcrição e está localizado no braço longo do cromossomo Xq11-12. Polimorfismos deste gene têm sido relacionados a uma maior ou menor predisposição ao câncer de próstata. O exon 1 contém uma área de repetição CAG, cujo comprimento é inversamente relacionado à atividade transcripcional dos genes -alvo; assim, quanto menor a zona de polimorfismo, maior a sensibilidade ao andrógeno.[5] Isto explica parcialmente a maior incidência e a maior gravidade do CP em afro-americanos, que possuem uma sequência CAG curta, e a menor incidência entre os asiáticos, que a possuem longa. Um estudo recente na população sueca demonstrou que a presença de pelo menos um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) em uma de cinco regiões cromossômicas 8q24 (1,2 e 3), 17q12 e 17q24.3, associada à história fa-

miliar de câncer, resulta num risco quase 10 vezes maior no desenvolvimento da neoplasia. Polimorfismos da posição 8q24 (SNP rs1447295) têm sido associados ao desenvolvimento do câncer de próstata em homens de origem japonesa, latina, europeia e em nativos americanos. Estudo de meta-análise identificou 31 SNP em 14 *loci* de risco independentes classificados como sendo impactantes na susceptibilidade do CP.[6]

Patologia do câncer de próstata

Mais de 70% dos carcinomas se originam na zona periférica.

São em geral multifocais, podendo ser macroscopicamente identificados em apenas um quarto dos casos. Nessa ocasião caracterizam-se por tumor sólido, de consistência endurecida e coloração branco-amarelada (Figura 1). Necrose e hemorragia são excepcionais.

O diagnóstico microscópico do câncer se baseia nas características citológicas e arquiteturais (Figura 2). Os ácinos são em geral de tamanho pequeno, variáveis na forma, têm contornos irregulares, eventualmente espiculados, e dissecam o estroma, assumindo aspecto infiltrativo. Citologicamente os núcleos são grandes e os nucléolos proeminentes, eventualmente múltiplos. Mitoses são raras. A conformação glandular normal que contém as células secretoras e basais se perde, com o desaparecimento da camada basal e esse fato é importante, pois o uso de anticorpos específicos para marcação das células basais permite o diagnóstico em casos duvidosos (Figura 3). A infiltração perineural circunferencial e os micronódulos colágenos também ajudam na decisão diagnóstica. Cristaloides são espículas eosinofílicas localizadas no lúmen glandular que podem estar presentes em tumores, mas não são exclusivas de lesões malignas, devendo ser avaliados com precaução.

Figura 1. *Aspecto macroscópico de carcinoma de próstata localizado na zona periférica. Presença de área sólida, branco-amarelada que em geral tem consistência aumentada, reconhecida no toque retal.*

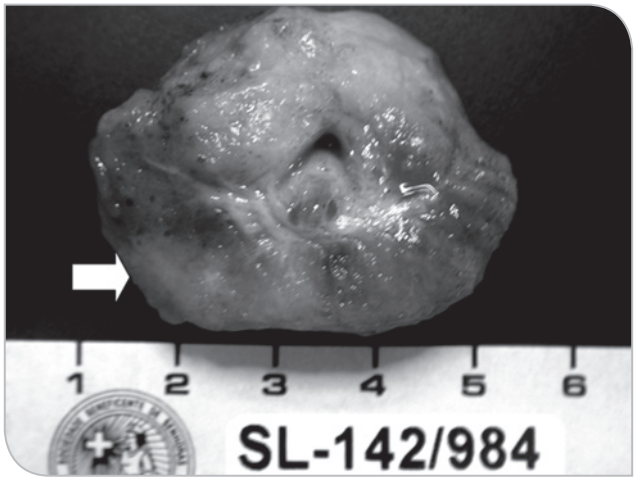


Figura 2. *Características histológicas que permitem o diagnóstico de câncer. Ácinos pequenos de tamanhos variados que infiltram o estroma prostático e são constituídos por camada única de células cúbicas que têm aumentada relação núcleo-citoplasmática, núcleos moderadamente pleomórficos e com evidência de nucléolo.*

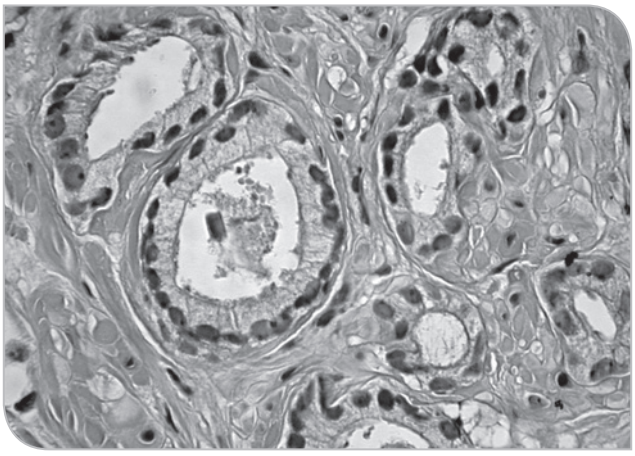
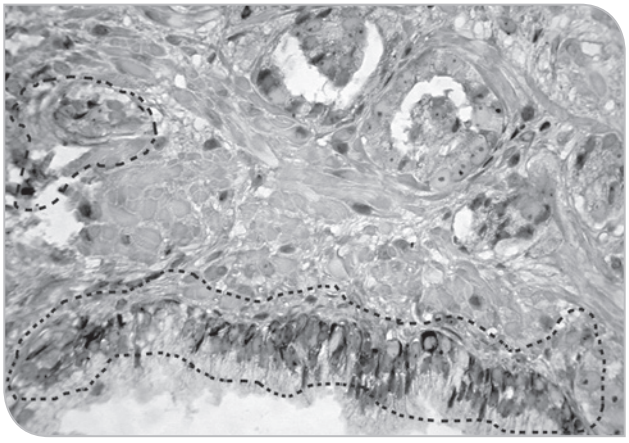


Figura 3. *O ácino prostático normal é constituído por duas camadas celulares. Uma camada secretora e uma camada de células basais que na figura pode ser reconhecida por uma marcação marrom (área demarcada) que corresponde à expressão de citoqueratina de alto peso molecular. A ausência da camada basal nos ácinos pequenos acima, caracteriza o carcinoma.*



Graduação histológica

A graduação histológica de Gleason é universalmente utilizada e é o fator prognóstico isolado mais importante no CP. Leva em consideração a heterogeneidade do tumor, sendo constituída por cinco padrões representados numericamente de 1 a 5. A somatória de dois padrões predominantes é o escore de Gleason, que varia de 2 a 10. Os números que compõem a somatória devem ser informados entre parênteses, sendo o primeiro, aquele que predomina na neoplasia. Em tumores homogêneos, dobra-se a numeração. Baseia-se na conformação arquitetural das glândulas, sua disposição e característica de crescimento. Deve ser avaliada ao menor aumento do microscópio, e desconsideras características citológicas. Em 2005 a Sociedade Internacional de Uropatologia (ISUP) atualizou alguns parâmetros na avaliação da graduação histológica de Gleason, que está resumida no tabela 1 e ilustrada na figura 4.[7]

Figura 4. *Graduação de Gleason. É caracterizada pela soma de dois padrões predominantes entre os cinco expostos acima. O primeiro e mais bem diferenciado é caracterizado por ácinos pequenos regulares que têm crescimento expansivo e representam o padrão 1. O mais indiferenciado 5 é caracterizado por grandes blocos sólidos trabéculas ou células isoladas que infiltram difusamente o estroma prostático. Note que a graduação se baseia exclusivamente nas características arquiteturais e não leva em consideração os aspectos citológicos.*

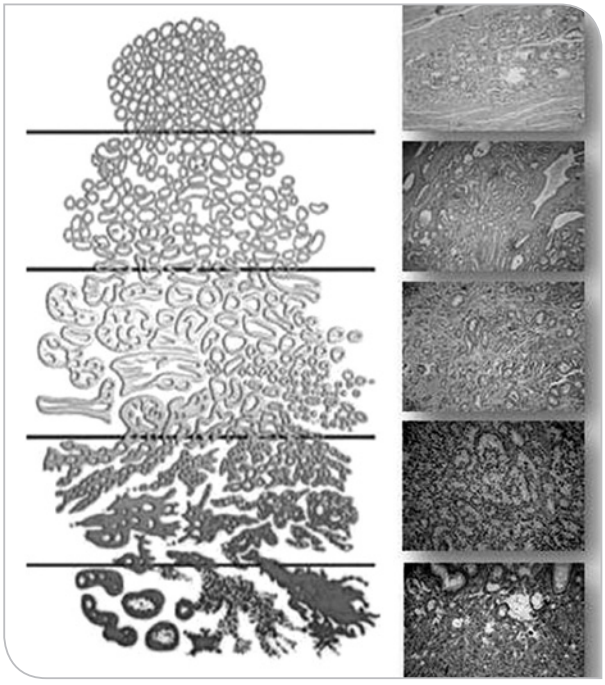


Tabela 1. *Descrição dos padrões que fazem parte do sistema de graduação de Gleason modificado pela ISUP em reunião de consenso em 2005.*[7]

1	Nódulo circunscrito, de bordas expansivas, constituído por glândulas uniformes, de tamanho médio, separadas, mas bastante aglomeradas
2	Similar a 1, com moderada variação no tamanho e forma das glândulas. Os nódulos são essencialmente circunscritos, mas arranjados de modo mais frouxo. Pode haver mínima infiltração nas bordas do nódulo.
3	Glândulas tipicamente pequenas, infiltrativas em meio aos ácinos prostáticos não tumorais. Apresentam grande variação no tamanho e na forma. Arranjos cribriformes pequenos e circunscritos podem estar presentes.
4	Glândulas pequenas fundidas, ou mal definidas com lúmen malformado. Grandes glândulas cribriformes. Glândulas cribriformes de contornos espiculados. Padrão hipernefroide.
5	Ausência de diferenciação glandular. Formação de ninhos sólidos, cordões ou infiltração de células isoladas. Comedocarcinoma necrose central circundada por massas sólidas, papilíferas ou cribriformes.

Achados da biópsia de próstata

A biópsia de próstata transretal ou transperineal guiada por ultrassom é o único modo de diagnosticar o CP e permite a identificação de caracteres histológicos fundamentais para a determinação da agressividade biológica da doença. Os dados fornecidos pelo patologista auxiliam na determinação do prognóstico e na escolha do tratamento mais adequado que hoje inclui a observação vigilante. Assim, o número de fragmentos biopsiados é importante, não só para a realização do diagnóstico, mas também para melhor estratificação do risco da doença. Hodge e col.[8] em 1989 instituíram uma representação randomizada da glândula em sextantes, abandonando a representação exclusiva de lesões hipoecoicas. Mais tarde outros demonstraram que uma representação mais abrangente, com pelo menos 12 fragmentos aumenta em até 37% o diagnóstico de tumores, pois inclui as porções mais laterais da glândula, para onde se estende a zona periférica. Bitner et al. recentemente demonstraram que a retirada de 13 a 20 fragmentos permite uma avaliação adequada dos parâmetros prognósticos mais importantes prevendo com maior acurácia o comportamento do tumor.[9] Os achados da biópsia podem ser condensados em quatro grupos: benigno, suspeito, mas não-diagnóstico de câncer, neoplasia intraepitelial e câncer.

- **Benigno** – A ausência de lesão histológica, prostatite e atrofia são achados em mais de um terço dos pacientes que sofrem biópsia. Não têm significado clínico, não havendo relação dos achados de prostatite com nenhum tipo de sintomatologia. A atrofia glandular está presente em mais de 90% das biópsias, pelo menos focalmente, e não representa risco de câncer. A hiperplasia prostática é um diagnóstico raro por causa de pouca representação da zona central nas biópsias, região onde esta se desenvolve. Convencionalmente este diagnóstico só é feito na presença de nódulos de hiperplasia leiomiomatosa. Na persistência de suspeita de CP por elevação de PSA ou alterações no toque retal após um achado benigno, a chance do diagnóstico de câncer em rebiópsia é de aproximadamente 10%. Deve-se considerar nessa eventualidade, o uso de métodos de imagem como a ressonância magnética multiparamétrica para identificação de áreas suspeitas. Essa prática ajuda no diagnóstico e na correta interpretação dos parâmetros prognósticos.[10]
- **Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN)** – Única lesão pré-maligna da próstata é classificada como de baixo e alto grau. O patologista apenas reportará PIN de alto grau, pois PIN de baixo grau tem pouca reprodutibilidade entre observadores, e até agora não tem se mostrado importante do ponto de vista clínico. PIN de alto grau se caracteriza por proliferação intraluminal de células secretoras, que apresentam atipia e hipercromasia nuclear, além de evidência de nucléolo. Os tipos mais comuns são o plano, micropapilífero, cribriforme e em tufos, porém muitas outras variações de apresentação têm sido descritas (Figura 5). A incidência de PIN é variável na literatura de 0,7 a 16,5%, sendo que a representação mais ampla da glândula com maior número de fragmentos tem diminuído o significado clínico de PIN de preceder o diagnóstico de câncer em rebiópsias, pois o diagnóstico de tumor infiltrativo associado a PIN tem sido feito mais frequentemente já numa primeira biópsia. Analisando estudos publicados em diferentes períodos de tempo, onde a variável maior foi o número de fragmentos de próstata biopsiados, Schlesinger et al. mostraram uma diminuição da constatação de câncer em rebiópsias após o diagnóstico de PIN. Até 1999, 36% dos pacientes apresentavam câncer em rebiópsia

após o diagnóstico de PIN.[11] Este número hoje gira em torno de 20%. Alguns estudos têm demonstrado que se um número grande de fragmentos está acometido por PIN a possibilidade de câncer em nova biópsia aumenta e pode chegar a 55% em pacientes mais idosos, mas esse dado ainda não está confirmado na literatura. Assim sendo, pacientes com esse diagnósticos devem ser seguidos clinicamente e na eventualidade de uma rebiópsia a glândula deve ser representada de modo aleatório, pois o câncer está localizado frequentemente no lobo contralateral ao fragmento onde foi identificado PIN. Também, na grande maioria dos casos, não está indicado nos casos de PIN a realização do estudo imuno-histoquímico, pois as características morfológicas visualizadas ao H&E são suficientes para o diagnóstico definitivo. O patologista deve estar atento aos diagnósticos diferenciais, principalmente a representação das glândulas da zona central que podem ter características de PIN e sãoachados benignos, o carcinoma intradutal[12] e o carcinoma PIN-like.[13] O carcinoma intradutal se caracteriza por proliferação das células secretoras que mostram intensa atipia no interior de dutos prostáticos que mantêm a camada de células basais e estão relacionados com carcinomas infiltrativos de alto grau (Figura 6). Os carcinomas do tipo PIN-like por outro lado se assemelham ao PIN, mas não têm as células da camada basal e em geral são tumores de baixo grau.

Figura 5. *Os quatro padrões mais comuns de PIN. (A) Plano, (B) Papilífero, (C) Cribriforme e (D) Em tufos.*

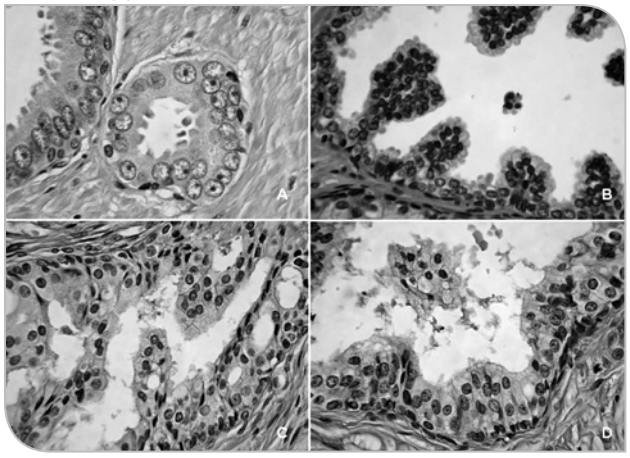
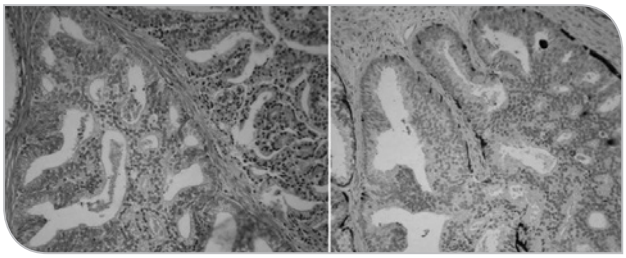
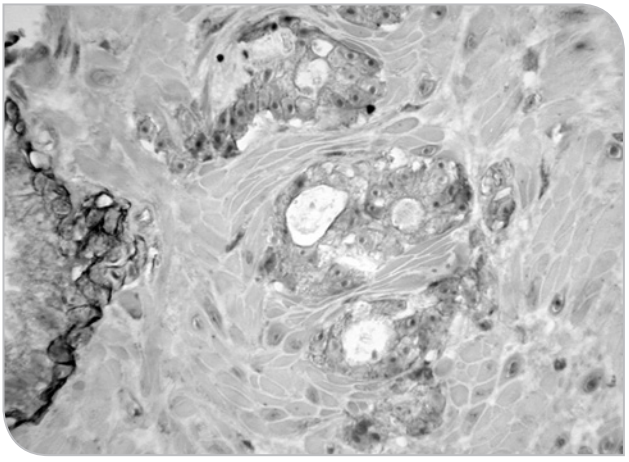


Figura 6. *Carcinoma intradutal. Proliferação de células atípicas em arranjo cribriforme preenchendo o lúmen glandular. Note que a camada basal está presente ao exame imuno-histoquímico. Esse fato não descarta o diagnóstico de câncer nessa entidade.*



- **Lesão suspeita para o diagnóstico de câncer** – Esta patologia não existe como entidade patológica e desse modo, não possui nomenclatura própria. Para uma padronização em publicações, muitos autores a denominam ASAP para *atypical small acinar proliferation*. Caracteriza-se por um pequeno foco contendo glândulas pequenas que apesar de se assemelhar ao câncer, não possuem todas as características para o diagnóstico definitivo. Em estudo de meta-análise, Epstein e Potter descrevem uma incidência de 5,5% de ASAP em biópsias.[14] A incidência do câncer em rebiópsias é grande, alcançando 57%; sendo assim indicação formal de rebiópsia. A incidência de ASAP em nosso meio é de 4,6%, com registro de apenas 68,2% de rebiópsias e 42,2% de diagnóstico de adenocarcinoma na nova biópsia.[15] Importante salientar que frente ao diagnóstico de ASAP, o patologista deve lançar mão da técnica imuno-histoquímica para identificação das células da camada basal, com o uso dos anticorpos anti-p63 e anticitoqueratina de alto peso molecular (34ßE12). No carcinoma a camada basal é ausente, permitindo o diagnóstico definitivo de carcinoma sem a necessidade de indicação de nova biópsia (Figura 7).[16] A estratégia de rebiópsia após o diagnóstico de ASAP é a minuciosa representação da área onde o patologista identificou a lesão, pois em 85% dos casos, o tumor está presente no mesmo sextante ou nos sextantes adjacentes. Deve-se atentar a um diagnóstico que pode ser confundido com ASAP que é o de **adenose ou hiperplasia adenomatosa atípica**. Com incidência de 0,8% a 1,6%, mais frequente nos espécimes de RTU, caracterizando-se por uma proliferação de glândulas pequenas de células de citoplasma claro formando pequenos agregados. O estudo imuno-histoquímico mostra interrupção ou ausência das células da camada basal e expressão de racemase confundindo ainda mais o patologista. É uma lesão benigna e não tem nenhum significado clínico.

Figura 7. *Adenocarcinoma caracterizado pela proliferação de ácinos pequenos que não possuem a camada basal. Compare com a glândula normal à esquerda que mantém a camada basal que nesse caso está marcada com anticorpo anticitoqueratina de alto peso molecular.*



- **Adenocarcinoma** – Em 30 a 40% das biópsias será diagnosticado o adenocarcinoma e esse número aumenta quanto maior o nível sérico de PSA, embora não haja nível de PSA onde a possibilidade de câncer seja zero. Hoje se considera 2,5 ng/mL de PSA o limite para que seja realizada a biópsia. As informações que devem constar do relatório definitivo são:
  - **Graduação histológica de Gleason** – a graduação de Gleason é o fator prognóstico isolado mais importante. Alguns aspectos devem ser salientados. Os tumores com escore de Gleason de 2 a 4 são quase exclusivos da zona de transição, e esse diagnóstico é raro em biópsias por agulha. O diagnóstico de Gleason 5 também é baixo, inferior a 1%. Frente a um diagnóstico de adenocarcinoma Gleason 2 a 5 deve-se, portanto contatar o patologista no intuito de confirmar essa graduação já que todo o planejamento terapêutico depende desse fator isolado. Um tumor de pequena dimensão, localizado em uma pequena área de um único fragmento, terá o seu grau dobrado. Assim, a representação de um padrão 3 de Gleason, receberá um escore de 6 (3+3). Outro dado importante é que diferentemente da peça cirúrgica, não existe o conceito de padrão terciário de Gleason em biópsias sendo que os padrões de maior gravidade serão contemplados na soma, mesmo se em menor proporção. Assim, a presença de 98% de padrão 3 e 2% de padrão 4 resultará em Gleason 7 (3+4). Ao contrário, uma representação de 95% de padrão 4 e 5% de padrão 3 resultará em escore 8 (4+4).[7] Apesar da importância da graduação de Gleason, é bem conhecida a discordância entre a graduação realizada na biópsia em relação ao espécime cirúrgico, mesmo entre os uropatologistas. De modo geral existe uma subgraduação em aproximadamente 30% dos casos e uma supergraduação em 14%, o que pode influenciar na escolha do melhor tratamento para o paciente.[17] Esse erro se deve à amostragem da neoplasia durante a biópsia, sendo que biópsias realizadas em áreas alteradas na ressonância magnética multiparamétrica têm maior acurácia nessa definição.[18]
  - **Quantificação do tumor** – Existem basicamente quatro metodologias para esta avaliação, todas elas mostrando importância na previsão do estágio e comportamento do tumor. O número de fragmentos comprometidos por tumor ou a porcentagem dos fragmentos positivos em relação ao total biopsiado é uma maneira simples e informativa de quantificação do carcinoma.[19] De modo geral o comprometimento de até um terço dos fragmentos é considerado favorável, enquanto tumores que comprometem dois terços ou mais dos fragmentos têm pior prognóstico. A porcentagem total de tumor em todos os fragmentos, resultante de média aritmética da porcentagem de invasão de cada fragmento individual também já foi estudada e mostra correlação com o comportamento do tumor. A avaliação da maior porcentagem comprometendo um único fragmento também é informativa, e o envolvimento de 80% ou mais de um único fragmento está relacionado com 63% de chance de tumor não órgão confinado.[20] A medida em milímetros do carcinoma em cada fragmento de biópsia é prática adotada por alguns patologistas, e tem o mesmo significado que as demais avaliações.
  - **Invasão perineural** – Em aproximadamente 20% dos casos o patologista identificará uma invasão perineural em biópsias de próstata e a sua presença é um fator preditivo de doença extraprostática e recidiva bioquímica pós-cirurgia.[21]
- **Observação ativa e terapia focal** – A observação ativa é hoje uma das alternativas frente ao diagnóstico de câncer de próstata. Essa opção, no entanto, se restringe aos casos de baixo risco caracterizados por Gleason ≤6, até 3 fragmentos positivos sendo que nenhum pode ter mais de 80% de comprometimento. Nesse grupo, 19% dos pacientes progridem em grau após um período de seguimento de 3 anos. Acredita-se que isso se deva a uma pouca representação da próstata na biópsia inicial, mais do que uma indiferenciação da neoplasia. Relato recente mostra a importância da biópsia confirmatória nesses casos. Um terço dos pacientes elegíveis para observação vigilante apresentavam características desfavoráveis em uma nova biópsia realizada após dois meses que contraindicava essa opção. Aqueles que optaram por permanecer em observação foram tratados, em algum momento, por progressão da neoplasia e a presença de PIN e pequena quantidade de padrão 4 de Gleason na biópsia foram os fatores preditivos de progressão mais importantes.[22] A terapia focal é uma proposta nova de tratamento, ainda não bem estabelecida e que tem como objetivo o tratamento da lesão chamada índice, ou seja, aquela de maior volume e maior escore de Gleason com o intuito de diminuir a morbidade. A grande maioria dos carcinomas da próstata é multifocal e a identificação de lesão menor e mais bem diferenciada que não corresponde ao tumor índice pode ocorrer em mais de 20% dos casos, o que comprometeria as chances de cura do paciente.[23]
- **Biópsia de próstata pós-braquiterapia** – A braquiterapia é indicada nos casos de baixo risco e em alguns de risco intermediário segundo os critérios de D'Amico. O risco de recidiva bioquímica pós-braquiterapia é variável em relação ao escore de Gleason e seguimentos de 10 anos mostram taxas de recidiva de 2%, 8% e 9% respectivamente para Gleason 6, 7 e 8-10. O padrão 5 de Gleason na biópsia constitui um fator de mau prognóstico e deve contraindicar a braquiterapia como tratamento primário. O patologista deve estar atento ao fato de que não existe componente terciário em biópsias e que a presença de um padrão 5, mesmo que de menor volume na biópsia passa a fazer parte da soma como um padrão primário.[24] Após a braquiterapia, frente a uma elevação do PSA, suspeita-se de recidiva e indica-se a biópsia para diagnóstico e instituição de um tratamento de salvamento. Existe muita controvérsia a respeito do

momento ideal para a realização da biópsia, mas apesar das dificuldades de interpretação a literatura mostra que após 24 meses o status da biópsia é preditor da evolução da lesão. Homens com biópsias negativas ou com tumores com intensas alterações decorrentes da radioterapia têm taxas de sobrevida livre de recidiva bioquímica em 5 anos, superior a 80%, enquanto naqueles com biópsias positivas esse número é de apenas 27%.[25] A avaliação do Gleason deve ser realizada, e juntamente com o PSA é um fator prognóstico importante após a prostatectomia radical de salvamento.[26]

O espécime da prostatectomia radical

Quando se opta pela cirurgia como tratamento, os achados anatomopatológicos da peça cirúrgica são fundamentais para a definição do prognóstico dos pacientes com CP. Assim, a próstata deve ser estudada de modo cuidadoso, idealmente analisada de forma integral para que todos os fatores prognósticos importantes sejam avaliados adequadamente. O grau histológico de Gleason e o estadiamento TNM (Tabela 2) são os principais fatores prognósticos a serem discutidos separadamente.

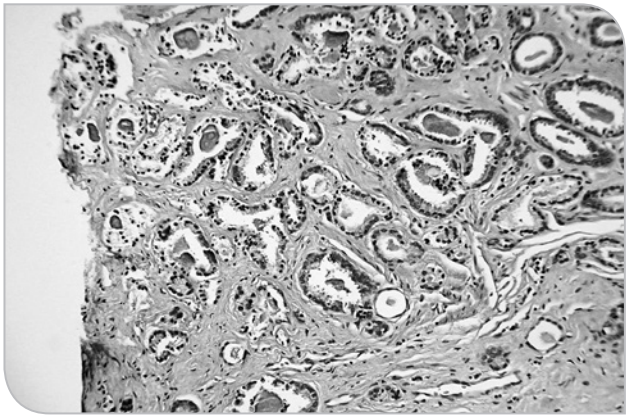
Tabela 2. *Estadiamento TNM 2010 para o carcinoma de próstata.*

Tumor T	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Clinicamente não aparente. Tumor não palpável, nem visível por imagem
T1a	Tumor incidental histológico encontrado em ≤ 5% de tecido ressecado transvesical
T1b	Tumor incidental histológico encontrado em > 5% de tecido ressecado transvesical
T1c	Tumor identificado por biópsia
T2	Tumor confinado a próstata
T2a	Tumor envolvendo 50% de um lóbulo ou menos
T2b	Tumor envolvendo > 50% de um lóbulo, mas não ambos
T2c	Tumor envolvendo ambos os lóbulos
T3	Tumor se estende através da cápsula da próstata
T3a	Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)
T3b	Tumor invadindo vesículas seminais
T4	Tumor é fixado ou invade estruturas adjacentes, esfíncter externo, reto, músculo elevador, e/ou parede pélvica com exceção das vesículas seminais e colo vesical
Linfonodos N	
NX	Linfonodos regionais não são acessados
N0	Linfonodos regionais sem metástases
N1	Metástases em linfonodos regionais
Metástases M	
MX	Metástase distante não pode ser acessada
M0	Sem metástases distantes
M1	Metástases distantes
M1a	Linfonodos não regionais
M1b	Osso(s)
M1c	Outros sítio(s) com ou sem doença óssea

- **Graduação histológica de Gleason** – a sistemática já discutida se aplica ao exame da prostatectomia radical, embora haja peculiaridades. No espécime cirúrgico deve ser considerado o padrão terciário de Gleason que tem importância na determinação do prognóstico do CP. A presença de um componente menos diferenciado em tumores de grau baixo ou intermediário, altera de forma dramática o comportamento da doença. Assim, carcinomas com escore de Gleason 6 (3+3) com pelo menos 5% de padrão 4, sofrerão a mesma taxa de recidiva bioquímica que os tumores com escore 7 (3+4) ou (4+3). Da mesma forma, tumores com escore 7, com pelo menos 5% de padrão 5 de Gleason evoluirão como os tumores com escore maior ou igual a 8.[27] De modo interessante, Stamey e col. demonstraram de maneira geral, que a cada 10% de incremento no padrão 4 de Gleason, corresponde igual queda na sobrevida livre de recidiva bioquímica.[28] Propõe-se ainda que no momento da inclusão do escore de Gleason em nomogramas quando da presença de um padrão terciário menos diferenciado deve-se acrescentar meio ponto, ou seja, um Gleason 6 (3+3) com padrão terciário 4 deveria ser considerado 6,5. Alterações importantes na arquitetura tumoral podem ocorrer após um tratamento antiandrogênico. Nessas ocasiões o patologista pode ter dificuldade não só na graduação de Gleason, mas também na própria identificação da neoplasia, por isso é de fundamental importância que o urologista informe se houve um tratamento hormonal antecedendo a cirurgia. A graduação deve ser realizada com a ressalva da presença das alterações decorrentes do tratamento.
- **Volume tumoral** – embora o volume tumoral não seja um fator prognóstico reconhecidamente forte no CP a ISUP recomenda que o patologista forneça essa informação de alguma maneira. O uso do gradeado para avaliação do volume tumoral proposto por Humphrey e Vollmer é simples, não requer equipamentos específicos e é bastante informativo quanto à evolução do CP.[29] O grupo de Stanford demonstrou correlação entre o volume tumoral em cm^3 e recidiva bioquímica em 10 anos. Tumores menores que 2 cm^3 apresentaram 14% de recidiva, enquanto esses índices foram de 77% para tumores superiores a 12 cm^3.[28] Carvalhal e col. por meio de simples inspeção demonstraram que a cada incremento de 5% no volume tumoral correspondia 14% de aumento nas chances de recidiva bioquímica.[30]
- **Margens cirúrgicas** – o fato de a próstata estar em íntimo contato com estruturas vitais, e muitas vezes sem limites bem definidos, faze com que o espécime cirúrgico esteja muitas vezes circundado por menos de 1 mm de tecido periprostático. Para avaliação da situação das margens, o patologista deve marcar toda a circunferência da glândula com tinta nanquim, sendo que a margem será considerada positiva apenas quando o tumor se estender além da área marcada ou estiver interrompido por ela (Figura 8). A etiologia da margem positiva pode ser iatrogênica ou não. A iatrogênica é causada pela incisão do tumor no tecido intraprostático e deve ser identificada

como R1 no estadiamento significando a possibilidade de doença residual. Margem positiva é diferente de invasão do tecido extraprostático e não pode ser considerada doença pT3. Entre 10 a 40% dos espécimes de prostatectomia radical terão comprometimento de margens, entretanto apenas 10 a 40% dos pacientes apresentarão recidiva bioquímica. Esse fato faz com que se discuta a necessidade de terapia adjuvante nessas ocasiões. A ISUP recomenda que seja informada a dimensão em milímetros da margem positiva, pois alguns estudos mostram correlação entre a extensão da margem comprometida com a recidiva.[31] Também mais recentemente demonstrou-se que o Gleason presente na margem tem relação com recidiva, embora não tenhamos comprovado seu valor em estudo recente.

Figura 8. *Margem cirúrgica positiva em espécime de prostatectomia radical. A marcação das margens com tinta nanquim é fundamental e o tumor interrompido pela tinta caracteriza a positividade que deve ser mencionada no estadiamento como R1 significando provável doença residual.*



- **Extensão extraprostática (EEP)** – a extensão do câncer de próstata aos tecidos moles periprostáticos é definida como doença pT3a e é eventualmente de difícil interpretação pelo patologista. A invasão da gordura periprostática junto aos plexos vasculonervosos das porções posterolaterais é a mais comum e de mais fácil observação microscópica. Metade dos pacientes estadiados pT3a vão sofrer recidiva bioquímica pós -prostatectomia radical. Assim, existe uma tentativa de identificação de peculiaridades como o volume do tumor e o grau de Gleason nessa região como fatores discriminatórios de comportamento para que se justifique uma terapia adjuvante. O envolvimento da região adventicial das vesículas seminais assim como a margem comprometida microscópica do colo vesical são estadiados como pT3a.[32,33]
- **Invasão das vesículas seminais** – o comprometimento das vesículas seminais é fator bastante adverso na evolução do CP e a sobrevida livre de doença em cinco anos é em média de 34%. A infiltração do tecido fibromuscular da vesícula seminal caracteriza a doença pT3b enquanto a infiltração do tecido perivesicular é considerada extensão extraprostática e é estadiado pT3a.[32]
- **Comprometimento de linfonodos pélvicos** – a incidência de metástases linfonodais é bastante pequena hoje, e as maiores séries reportam 1,7%. A baixa taxa de comprometimento dos linfonodos tem levantado a discussão da necessidade de realização da linfadenectomia de rotina. Por outro lado, em casos de maior gravidade tem sido estudada a linfadenectomia estendida com registro de maior controle da doença.[34] A importância prognóstica da metástase linfonodal é inequívoca, por isso todo o tecido adiposo enviado ao laboratório deve ser incluído para estudo histológico e o patologista deve informar o número de linfonodos comprometidos, o tamanho e a presença ou não de envolvimento do tecido adiposo perinodal.[32]
- **Invasão vascular** – invasão vascular tem sido considerada importante na determinação do prognóstico. Recentemente mostramos que em pacientes apresentando êmbolos neoplásicos intravasculares os índices de recidiva bioquímica foram de 44,6% em período médio de seguimento de 53,9 meses, contra 20,2% para aqueles sem invasão vascular.[35]
- **Invasão perineural** – achado corriqueiro no CP, é o maior mecanismo pelo qual o tumor se dissemina aos tecidos vizinhos, e não tem importância prognóstica no espécime de prostatectomia radical, diferente daquele encontrado na biópsia de próstata.

O diagnóstico de câncer na ressecção transuretral

Adenocarcinoma bem diferenciado pode ser diagnosticado incidentalmente em espécimes de RTU, originando-se na zona de transição e frequentemente são pequenos e eventualmente ressecados em procedimento na sua totalidade. Tumores pouco diferenciados podem fazer parte de tumores maiores originários da zona periférica que comprometem secundariamente a zona de transição. O patologista deve representar para estudo histológico no mínimo seis cassetes para os primeiros 30 g de tecido ressecado e mais um cassete para cada 10 g restantes. Quando do diagnóstico incidental de câncer, todo o espécime deve ser incluído para o estadiamento adequado. A presença de 5% de câncer caracteriza doença pT1a, enquanto volumes maiores de tumor caracterizam pT1b.

Bexiga

Introdução

O câncer de bexiga (CB) é o 9° em incidência, com mais de 350.000 casos novos por ano no mundo. É o segundo tipo mais comum entre os tumores urológicos e está diretamente relacionado ao aumento da idade, com maior frequência de diagnóstico na 6ª e 7ª décadas de vida.[36]

O fator de risco mais bem estabelecido para o CB é o consumo do tabaco na forma de cigarros. O hábito de fumar aumenta o risco da doença de duas a quatro vezes, e o aumento da intensidade e/ou duração do consumo está diretamente relacionado a um incremento desse consumo, com período médio de latência de 20 a 30 anos sendo que o risco retorna aos níveis basais apenas após 20 a 30

anos de o indivíduo ter deixado de fumar.[37]

A ocupação é o segundo fator de risco mais importante para a doença. Estima-se que a exposição ocupacional possa ser responsável por até 20% de todos os cânceres vesicais. Exposição à β-naftilamina, 4-aminobifenil (ABP) e benzidina, principalmente entre os trabalhadores de indústrias de tinta e de borracha, mostram relação direta com o desenvolvimento da doença.[38] A infecção urinária crônica está associada ao desenvolvimento de CB, principalmente o carcinoma de células escamosas. Esse tipo de tumor pode ocorrer em pacientes vítimas de trauma raquimedular, pacientes sondados por longo tempo, ou naqueles infectados pelo *Shistosoma haematobium*, endêmico no Egito.

O uso de ciclofosfamida e a radioterapia pélvica também têm sido relacionados ao desenvolvimento do câncer de bexiga.

Patologia do câncer de bexiga

O tipo histológico mais frequente é o carcinoma urotelial de bexiga (CUB), que ocorre em 80 a 90% dos casos e pode se apresentar de modo bastante variado, desde uma pequena lesão intravesical, bem diferenciada, não invasiva até a doença avançada que invade a parede vesical e os órgãos adjacentes, sendo os principais fatores prognósticos o grau e o estádio tumoral. Outros tipos de tumor de origem epitelial são menos comuns e incluem o carcinoma de células escamosas ou epidermoide e o adenocarcinoma, que pode ser derivado do úraco, primário da bexiga ou corresponder a uma extensão de neoplasia dos órgãos adjacentes como o cólon e a próstata no homem, e o cólon, corpo ou colo uterino e ovários na mulher. Sarcomas e neoplasias linforreticulares também acometem a bexiga, mas são raros e não serão discutidos neste capítulo.

Classificação histológica dos carcinomas uroteliais de bexiga

Em 1998 a ISUP publicou um consenso quanto à classificação dos tumores uroteliais que posteriormente foi adotado pela OMS e é o praticado ainda hoje (Tabela 3).

Tabela 3. *Classificação das lesões uroteliais da bexiga segundo a OMS 2004 e ISUP 1998.*

Hiperplasia urotelial plana
Hiperplasia urotelial papilífera
Lesão plana com atipia
Atipia reativa
Atipia de significado desconhecido
Displasia: neoplasia intraurotelial de baixo grau
Carcinoma *in situ*
Neoplasia papilífera
Papiloma
Papiloma invertido
Neoplasia urotelial de baixo potencial de malignidade
Neoplasia urotelial papilífera de baixo grau
Neoplasia urotelial papilífera de alto grau

Hiperplasia urotelial com ou sem atipia

As hiperplasias uroteliais podem confundir o patologista e fazê-lo erroneamente interpretar alterações regenerativas do epitélio como neoplasia. Por isso, é de fundamental importância que o urologista informe a ocorrência de manipulações ou a presença de agressões inflamatórias que possam ser responsáveis pelas anormalidades morfológicas identificadas ao exame microscópico. O carcinoma *in situ* (CIS) tem conotação importante na história do CB, e sua presença pode alterar a conduta do cirurgião. Existe grande dificuldade de interpretação de atipias citológicas no urotélio plano e eventualmente a pesquisa de alguns marcadores por imuno-histoquímica podem auxiliar no diagnóstico diferencial entre atipia regenerativa e de baixo grau e o CIS.

Carcinoma *in situ*

O CIS é, por definição, uma neoplasia de alto grau, correspondendo a 3% das neoplasias uroteliais, em geral múltipla e de difícil identificação macroscópica. Acomete preferencialmente o homem ente os 65 e 70 anos e a sintomatologia se caracteriza por sintomas irritativos, urgência, hesitação, disúria e hematúria macro ou microscópica.[39] Por isso, frente a um quadro dessa natureza o urologista deve investigar a provável existência de um CIS por intermédio de um exame cistoscópico e citologia oncótica urinária.

É classificado como primário quando aparece isoladamente ou secundário quando acompanhado por lesões papilíferas. Caracteriza-se pela substituição de toda espessura do urotélio normal por células com intensa atipia e hipercromasia nuclear e alta atividade mitótica. Restringe-se ao urotélio, mas não deve ser considerada uma lesão "superficial" com conotação de neoplasia de baixa agressividade. Áreas de invasão da parede vesical podem ser identificadas em um terço dos casos em espécimes de cistectomia radical e nesses casos, metástases linfonodais podem ocorrer em mais de 5% das vezes.[40]

A expressão de citoqueratina 20 em toda a espessura do urotélio ao lado da expressão nuclear de p53 e atividade proliferativa que pode ser avaliada com o uso de Ki-67 se estendendo até a superfície são características importantes que o patologista pode lançar mão no diagnóstico diferencial com atipias regenerativas ou de baixo grau (Figura 9). Nas atipias, a citoqueratina 20 é expressa apenas pelas *umbrela cells* da superfície, não expressam p53 e a atividade proliferativa é restrita às células basais.[41] Uma característica comum ao CIS é a perda de adesão intercelular o que promove o desnudamento do epitélio e facilita o diagnóstico por meio da citologia oncótica urinária. Também é importante que o patologista e o urologista estejam atentos ao fato de que em não havendo o revestimento epitelial no fragmento de biópsia não aceitem o diagnóstico de desnudamento como benigno, mas que o considerem um achado suspeito para o diagnóstico de CIS (Figura 10).

Figura 9. Carcinoma urotelial in situ caracterizado pela expressão de citoqueratina 20 em toda espessura do epitélio (A) com expressão nuclear de p53 (B) e atividade proliferativa que se estende além da camada basal (C).

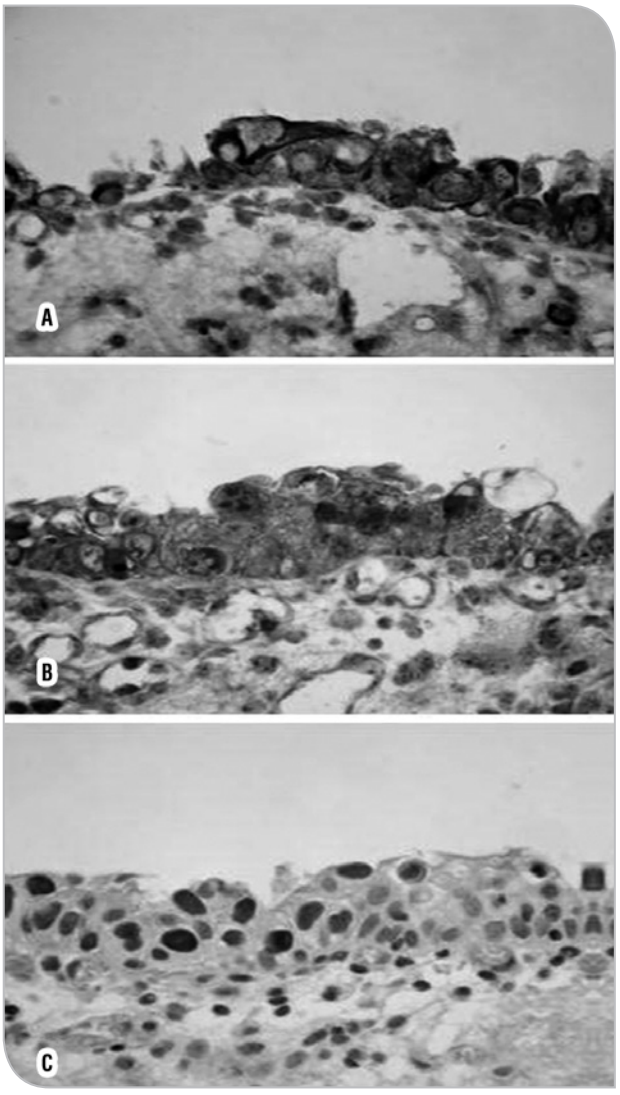
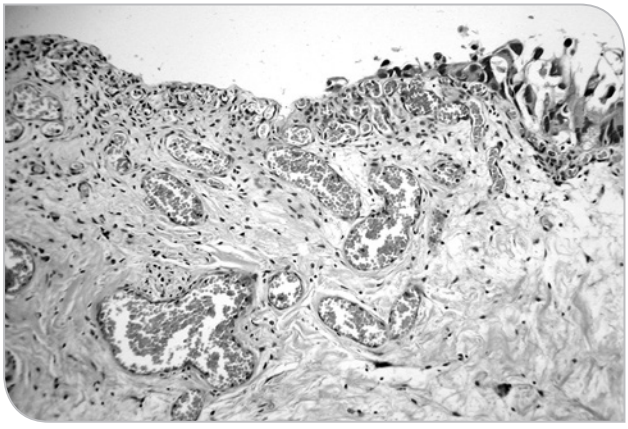


Figura 10. Desnudamento do epitélio decorrente de perda das moléculas de adesão, característica do carcinoma in situ. À direita, o CIS caracterizado por proliferação plana de células uroteliais com intensa atipia citológica e baixa adesividade intercelular.



Papiloma invertido

O papiloma invertido é uma lesão benigna rara que acomete mais o homem idoso e se localiza no trígono e colo vesical. Manifesta-se com hematúria e sintomas obstrutivos do trato urinário baixo. O tratamento curativo é a ressecção endoscópica. O patologista deve estar atento para o diagnóstico diferencial mais importante que é o carcinoma urotelial com crescimento invertido. Nessa eventualidade o diagnóstico é feito pela presença de atipia citológica, presença de mitoses e outros sinais de malignidade.[42] Existem relatos de carcinoma urotelial sincrônico ou metacrônico e por isso recomenda-se um acompanhamento periódico dos pacientes portadores dessa lesão pelo menos por um período de três anos.[43]

Lesões uroteliais papilíferas

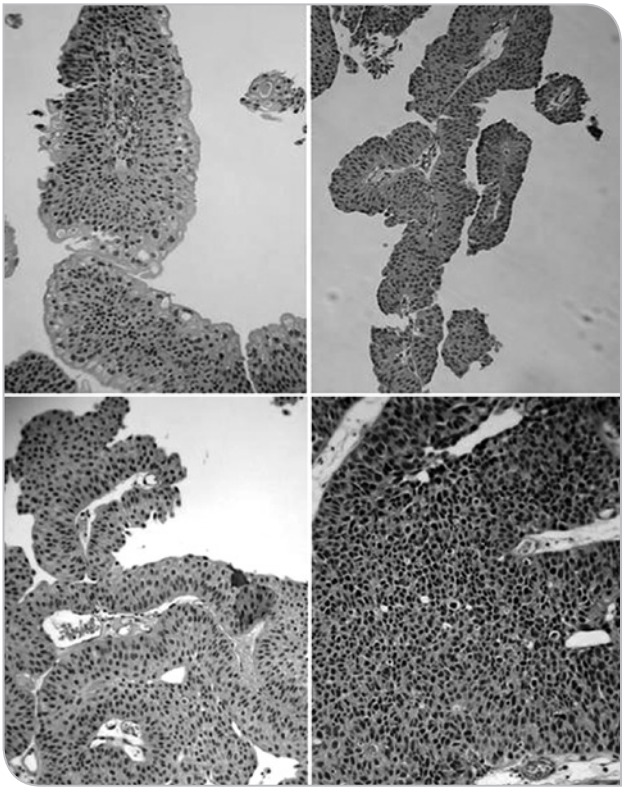
O sistema de graduação das neoplasias uroteliais papilíferas é aquele definido pela ISUP em 1998 e adotado pela OMS em 2004 em substituição ao sistema OMS 1973. Enquanto o sistema anterior classificava as lesões como papiloma e carcinomas grau 1, 2 e 3, o sistema atual emprega a nomenclatura papiloma, neoplasia urotelial papilífera de baixo potencial de malignidade e carcinomas de baixo e alto grau (Figura 11).

Papilomas são lesões raras, representando 3% das lesões uroteliais, que afetam indivíduos abaixo dos 50 anos, são de pequena dimensão, únicas e de comportamento benigno. São representadas por um eixo fibronjuntivo vascularizado, delicado e revestido por urotélio normal. Podem recorrer, mas não há descrição de metastatização.[44]

Neoplasia urotelial papilífera de baixo potencial de malignidade (PUNLMP) é um tumor de baixo grau de arquitetura papilífera, pequeno que se constitui num eixo conjuntivo revestido por urotélio sem atipias, mais espesso que o urotélio normal. Na classificação da OMS de 1973 era considerado carcinoma grau 1. Predomina no homem com idade media de 65 anos e a sintomatologia mais comum é a hematúria. À cistoscopia identifica-se lesão de 1 a 2 cm, em geral localizada nas paredes laterais junto aos meatos ureterais. As alterações genéticas são perdas de heterozigozidade semelhantes àquelas identificadas nos carcinomas de baixo grau. Grandes séries com longos períodos de seguimento mostram taxas de recorrência de 29% sendo em 75% das vezes tumores de maior grau com taxas de progressão de 4%. Por essas razões discute-se a eliminação dessa nomenclatura e o seguimento dos pacientes a semelhança daqueles com carcinoma de baixo grau.[45]

Na tentativa de se evitar um grupo prognóstico intermediário, a nova classificação ISUP/OMS 2004 eliminou o carcinoma grau 2 classificando-o apenas como de baixo e alto grau. O carcinoma de baixo grau é uma proliferação epitelial sobre eixos conjuntivos formando papilas de aspecto relativamente ordenado com mínima variação arquitetural e pouca atipia citológica. O carcinoma de alto grau, por outro lado, tem desorganização arquitetural importante com anormalidades citológicas marcantes. Na eventualidade de um padrão heterogêneo deve-se considerar o maior grau como definitivo.[37] As taxas de sobrevida livre de recidiva dos carcinomas de baixo ou alto grau na classificação atual são respectivamente de 55,9% e 32,1% e livre de progressão de 84,4% e 43,3%.[46]

Figura 11. Padrão histológico do papiloma urotelial, neoplasia urotelial de baixo potencial de malignidade e carcinomas de baixo e alto grau.



Estadiamento dos carcinomas uroteliais

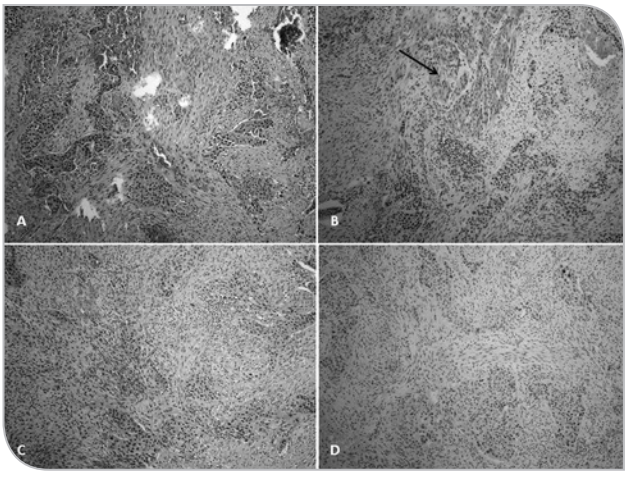
O estádio patológico é um dos fatores prognósticos mais importantes no CUB e define a conduta terapêutica. O sistema TNM-AJCC de 2010 é o mais comumente utilizado e está exposto na tabela 4.

Tabela 4. Classificação TNM/AJCC 2010.

Tumor primário (T)		
Tx		Tumor primário não pode ser avaliado
T0		Sem evidência de tumor primário
Ta		Tumor papilífero não invasivo
Tis		Carcinoma in situ (Cis)
T1		Invade a lâmina própria
T2	T2a	Invade a muscular própria superficialmente
	T2b	Invade a muscular própria profundamente
T3	T3a	Invade a gordura perivesical microscopicamente
	T3b	Invade a gordura perivesical macroscopicamente
T4	T4a	Invade o estroma próstatico, útero ou vagina
	T4b	Invade a parede pélvica ou abdominal
Linfonodos (N)		
Nx		Linfonodos não podem ser avaliados
N0		Sem evidência de metástase linfonodal
N1		Único linfonodo positivo em região de drenagem primária
N2		Múltiplos linfonodos em regiões de drenagem primária
N3		Cadeia ilíaca comum positiva
Metástases à distância (M)		
Mx		Metástases não podem ser avaliadas
M0		Sem evidência de metástase a distância
M1		Presença de metástases a distância

De modo simplificado, o estadiamento discrimina dois tipos principais de tumores. O CUB não invasivo (pTa) ou invasivo na lâmina própria (pT1), e o CUB que acomete a camada muscular própria ou músculo detrusor (pT2). O comprometimento da gordura perivesical o classifica como pT3 e a invasão de órgãos adjacentes e parede pélvica como pT4. Entre 70 a 80% dos tumores vesicais são pTa ou pT1 e têm como característica altas taxas de recorrência (50 a 70%), sendo que apenas 10 a 15% progridem para maior grau ou estádio. Aqueles que já se apresentam como invasivos ao diagnóstico, que correspondem a 10 a 20% dos casos, tendem a progredir rapidamente e têm prognóstico desfavorável.[47] Como a conduta é principalmente orientada pelo estadiamento, a avaliação correta pelo patologista é crucial. Tumores estadiados pT1 quando avaliados por uropatologista são frequentemente reestadiados como pTa ou seja, carcinoma não infiltrativo. Esse fato é importante, pois os tumores pT1 quando apresentam outros sinais de comportamento desfavorável como muiltiplicidade, grande volume, persistência após uma primeira ressecção e subtipos específicos podem ser tratados com cistectomia radical, o que não é indicado em tumores pTa. Do mesmo modo a conduta em tumores invasivos na muscular própria (pT2) são tratados com cistectomia radical existindo eventualmente dificuldade na determinação dessa invasão. A presença de fibrose reativa e invasão da lâmina própria com hipertrofia da muscular da mucosa podem ser confundidas com carcinoma invasivo na muscular. Esse fato pode ser contornado com o uso de anticorpo específico contra musculatura lisa terminalmente diferenciada pela técnica de imuno-histoquímica que marca com clareza o músculo detrusor facilitando a avaliação histológica (Figura 12).

Figura 12. A figura ilustra o uso do anticorpo Smoothlin para a identificação da invasão da muscular própria da bexiga ou músculo detrusor. Ao H&E se observam blocos tumorais em meio a células fusocelulares que podem ser fibroblastos ou células musculares da muscular da mucosa ou muscular própria (A). A reação imuno-histoquímica mostra a expressão de smoothlin, o que caracteriza a camada muscular própria (seta), permitindo o correto estadiamento, pT2. Abaixo, aspecto semelhante é observado (C) e não há a expressão do anticorpo, o que descarta a invasão da parede muscular própria (D).



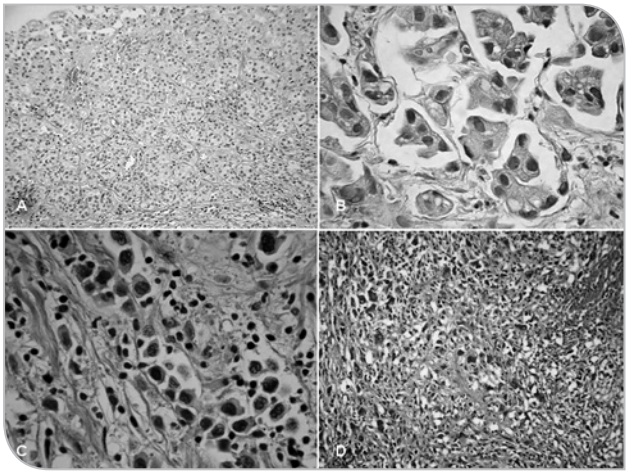
Acometimento linfonodal

Estudos recentes têm enfatizado a importância da densidade dos linfonodos no estadiamento que corresponde à relação entre o número de linfonodos positivos em relação ao número de linfonodos ressecados. Publicação de Kassouf et al. mostra que a sobrevida câncer-específica em cinco anos é de 15% quando > 20% dos linfonodos estão comprometidos por tumor enquanto se essa densidade for ≤ 20% esse número será de 55%. Outros estudos confirmam esses dados e demonstram a importância da dissecção linfonodal nos espécimes cirúrgicos sendo que alguns acreditam que um mínimo de 13 linfonodos devem ser ressecados para a correta avaliação do status nodal. Aconselha-se que o cirurgião envie as diversas cadeias de ressecção em frascos separados e designados o que facilitará o exame macroscópico pelo patologista e garantirá uma amostragem maior.

Variantes histológicas

A identificação das variantes histológicas é importante, pois pode alterar o prognóstico e principalmente o tratamento dos pacientes com CUB. Vamos descrever alguns tipos mais comuns e com maiores implicações prognósticas (Figura 13).

Figura 13. *Ilustração de algumas variantes histológicas do carcinoma urotelial que tem implicações prognósticas. (A) variante em ninhos, (B) micropapilífero, (C) plasmocitoide e (D) sarcomatoide.*



Diferenciação escamosa e glandular

Aproximadamente 10% dos carcinomas uroteliais contêm focos de diferenciação glandular e até 60% deles têm diferenciação escamosa. Apesar de controverso, parece que essas diferenciações conferem um prognóstico pior e resistência a rádio e quimioterapia.[48]

Variante em ninhos

O aspecto inocente dessa neoplasia pode fazer com que o patologista diagnostique essa entidade como um processo benigno. Por isso deve-se estar atento a essa variante principalmente em ressecções ou biópsias superficiais. É representada por proliferação de células pequenas, sem atipias dispostas em pequenos ninhos envoltos por estroma. O que caracteriza a neoplasia é sua característica infiltrativa na parede vesical. Os relatos das maiores séries descrevem um curso clínico agressivo com progressão e metastatização.[49]

Carcinoma micropapilar

Corresponde a 1% dos CUB, afeta preferencialmente o homem e apresenta aspecto micropapilar semelhante ao carcinoma seroso papilífero de ovário. A maioria é invasiva na musculatura própria já ao diagnóstico e é frequentemente acompanhada por CIS. São invariavelmente de alto grau e mesmo quando restritos a lâmina própria parecem não responder a imunoterapia e progridem durante o tratamento local. O prognóstico é uniformemente desfavorável com sobrevida câncer-específica em 5 e 10 anos de apenas 51% e 24% respectivamente.[50]

Carcinoma sarcomatoide

Relativamente raro, representa menos de 1% dos carcinomas da bexiga, podendo ocorrer em qualquer tipo histológico e se assemelha histologicamente a um sarcoma de alto grau. A presença de componentes heterólogos como áreas de condrossarcoma, osteossarcoma, rabdomiossarcoma podem estar presentes, mas parece não afetar o prognóstico. O diagnóstico diferencial é com sarcomas e proliferações fusocelulares benignas. O uso da imuno-histoquímica é esclarecedor e mostra a expressão de citoqueratinas pelas células tumorais, auxiliando o diagnóstico. Quase todos são diagnosticados em estádios avançados com metástases nodais e a distância; sendo que aproximadamente 70% dos pacientes morrem após 2 anos do diagnóstico.[48]

Carcinoma de pequenas células

Existem por volta de 400 casos descritos na literatura, os quais ocorrem mais no homem por volta dos 68 anos. Histologicamente é idêntico ao carcinoma de pequenas células do pulmão e em metade dos casos identifica-se o carcinoma urotelial usual associado. Expressam cromogranina A, pancitoqueratinas e em até 50% das vezes são positivos para TTF1. O diagnóstico diferencial mais importante é o linfoma, rabdomiossarcoma alveolar e desde que metastatizam frequentemente para o pulmão podem ser interpretados como tumor primário pulmonar. Apresentam-se com doença avançada e em quase 70% das vezes desenvolvem metástases preferencialmente para os pulmões, linfonodos, fígado, ossos e cérebro. Sua identificação é importante, pois respondem a esquemas de quimioterapia com base em cisplatina e etoposide, diferentemente daquele utilizado para o tratamento do carcinoma urotelial usual. A sobrevida em 5 anos varia entre 8 a 40%.[51]

Carcinoma plasmocitoide

O primeiro caso foi descrito em 1991 e até o momento aproximadamente 75 novos casos foram descritos na literatura. É caracterizado por células de aspecto plasmocitoide

que infiltram como células isoladas a parede vesical à semelhança do carcinoma lobular da mama. Podem ser confundidos com linfomas e a imuno-histoquímica ajuda nesse diagnóstico diferencial. A maior série tem 17 casos e o prognóstico é uniformemente ruim com apresentação da doença já avançada frequentemente com metástases a distância.[52]

Carcinoma epidermoide

O carcinoma epidermoide é o segundo tipo histológico mais comum da bexiga após o carcinoma urotelial representando 4 a 7% nos países ocidentais. No leste da África e Oriente Médio a ocorrência endêmica da infestação pelo *Schistossoma hematobium* faz com que essa histologia seja a mais prevalente. A irritação crônica causada por infecções de repetição e cálculos, assim como o uso de ciclofosfamida também predispõem ao desenvolvimento do tumor. A apresentação clínica e de imagem é semelhante e o diagnóstico é feito quando toda a lesão estudada tem as características típicas de carcinoma epidermoide. As taxas de sobrevida em 5 e 10 anos pós-cistectomia radical são de 48% e 23% respectivamente. Quando se compara o CUB com o carcinoma epidermoide de mesmo estádio seguindo cistectomia, este último parece ter melhor resultado. Na doença avançada localmente ou metastática, quimioterapia com epirubicina mostrou taxas de resposta de 50 a 60%.[53]

Adenocarcinoma

O adenocarcinoma da bexiga pode ser primário, derivado do úraco ou representar acometimento secundário por neoplasia dos órgãos adjacentes como útero, colo uterino e ovário na mulher e próstata no homem, além do cólon em ambos, condição que prevê um pior prognóstico desde que representem doença avançada.

O adenocarcinoma primário representa por volta de 5% dos carcinomas da bexiga e é o tipo mais frequente em pacientes com extrofia vesical. As manifestações clínicas são a hematúria e os sintomas irritativos e na maioria das séries as lesões já são músculo-invasivas ao diagnóstico. Pode ter padrão glandular, coloide, papilífero, anel de sinete, células claras ou ser difusamente infiltrativo caracterizando a linitis plástica. Desses, o adenocarcinoma com células em anel de sinete parece ter o pior prognóstico. O tratamento conservador caracterizado por RTU, rádio e quimioterapia tem resultado ruim e a cistectomia radical parece ser o melhor tratamento com 55% de sobrevida em 5 anos.

O adenocarcinoma do úraco é localizado no domo da bexiga, não se associa a nenhuma lesão urotelial como a metaplasia colunar ou cistite glandular, acomete a intimidade da parede vesical por causa de sua origem em remanescentes uracais. É raro e representa 0,5% dos tumores da bexiga. Hematúria e massa palpável são as principais manifestações clínicas. A cirurgia caracterizada por ressecção em bloco do domo da bexiga, úraco, peritônio parietal e parte do reto abdominal é o único tratamento efetivo pois não há resposta a químio ou radioterapia. É necessária uma margem de pelo menos 2 cm e o exame de congelação é obrigatório para a garantia de ressecção completa do tumor.[53]

Invasão linfovascular e perineural

A presença de embolização tumoral intravascular representa junto com a profundidade de invasão (pT), comprometimento de linfonodos (N+) e tamanho tumoral (> 3 cm) os fatores prognósticos mais importantes no CUB. Sua presença está relacionada a menor sobrevida livre de recidiva, livre de doença e câncer-específica.[54]

Recomendações na manipulação dos espécimes cirúrgicos

Espécimes provenientes de RTU devem ser examinados na sua totalidade quando pesarem até 10 g e aconselha-se a inclusão de todo o material quando não se observar invasão da lâmina própria ou muscular própria nos primeiros blocos. É interessante que uma biópsia da base da lesão, pós-ressecção seja enviada em frasco separado para a adequada avaliação do estadiamento.

A bexiga deve ter toda sua superfície externa pintada com nanquim antes de ser aberta ou distendida com formalina e após a secção longitudinal pela face anterior as áreas anormais e o tumor identificados e representados em toda sua espessura desde a superfície até o tecido adiposo periférico para correta avaliação da extensão da neoplasia. Cortes padronizados representativos de todas as porções vesicais devem ser realizados para identificação de lesões associadas que alteram o prognóstico da doença. As margens ureterais devem ser reconhecidas e representadas. Os cortes da próstata devem ser realizados de modo a permitir o adequado estadiamento do tumor. Assim, cortes que contemplem a bexiga e a próstata no nível do colo vesical são ideais para avaliação da invasão do estroma prostático pelo CUB. Cortes transversais da próstata tendo separados os lobos direito e esquerdo devem ser realizados para identificação de adenocarcinomas primários de próstata associados com cuidado de se preservar a uretra prostática para avaliação de seu comprometimento pela neoplasia urotelial ou presença de CIS. Também de fundamental importância é a representação da margem distal da uretra prostática. Na mulher deve-se proceder cortes que incluam no mesmo bloco a bexiga e o útero e a bexiga e a vagina, para observação da invasão profunda da neoplasia.[55]

Neoplasias renais

Introdução

Em 1953, Ackerman descreveu em seu excelente livro-texto de patologia cirúrgica, uma variedade de neoplasias que acometiam o rim e dentre elas estavam lipomas, leiomiomas, lipossarcomas, rabdomiossarcomas, tumor de Wilms e adenocarcinoma renal. Este último seria originário nas células tubulares renais e com apresentações distintas do ponto de vista macro e microscópico. Porém, na época Ackerman acreditava que não havia sentido diferenciar os variados tipos de apresentação. Na década de 80 e 90, estudos de citogenética mostraram que tumores com diferentes apresentações macroscópicas, histológicas e de comportamento clínico exibiam anormalidades cariotípicas específicas. Em 1997 Ko-

vacs G et al. publicaram a "Classificação de Heidelberg" que esquematiza a origem dos diferentes tumores de origem nas células tubulares renais de acordo com sua origem no nefron e suas características cariotípicas (Figura 14).[56]

A classificação atual é aquela definida pela OMS em 2004 que está exposta na tabela 5, sendo que após sua publicação novos tipos foram descritos e serão incorporados em edição futura. Considerada a maior incidência e importância clínica, serão discutidos neste capítulo apenas os tumores de células renais.

O carcinoma de células renais corresponde a 2% dos cânceres e no mundo são diagnosticados por volta de 190.000 casos por ano. Nos EUA foram estimados para 2012 a ocorrência de quase 65.000 casos.[1] No Brasil não existem dados da incidência da neoplasia. Ocorrem em várias regiões do mundo com prevalência maior nos países desenvolvidos. Os fatores de risco envolvidos são o uso do tabaco, contaminantes ambientais e hábitos de vida, principalmente a obesidade. Entre 2 a 4% dos casos estão relacionados a síndromes hereditárias, cujo estudo levou à definição das vias de carcinogênese envolvidas nos diferentes tipos de carcinomas de células renais, sendo inspiradores do desenvolvimento de drogas-alvo.

Clinicamente podem se apresentar pela tríade clássica de hematúria, dor e massa na loja renal, mas que hoje acontece em menos de 15% dos pacientes. Manifestações paraneoplásicas inespecíficas como febre, perda de peso, fraqueza, sudorese, anorexia, náuseas e neuropatia acontecem em mais de um terço dos pacientes e estão relacionadas a liberação de citocinas como o TNFα e IL-6. São descritos hipercalcemia (13 a 20%), eritrocitose (1 a 8%) e aumento de renina em até 37% dos casos. Sessenta por cento das massas renais na atualidade são achados incidentais e esse fato isoladamente contribui com um melhor prognóstico.[57]

Tabela 5. *Classificação dos carcinomas renais segundo a OMS 2004.*

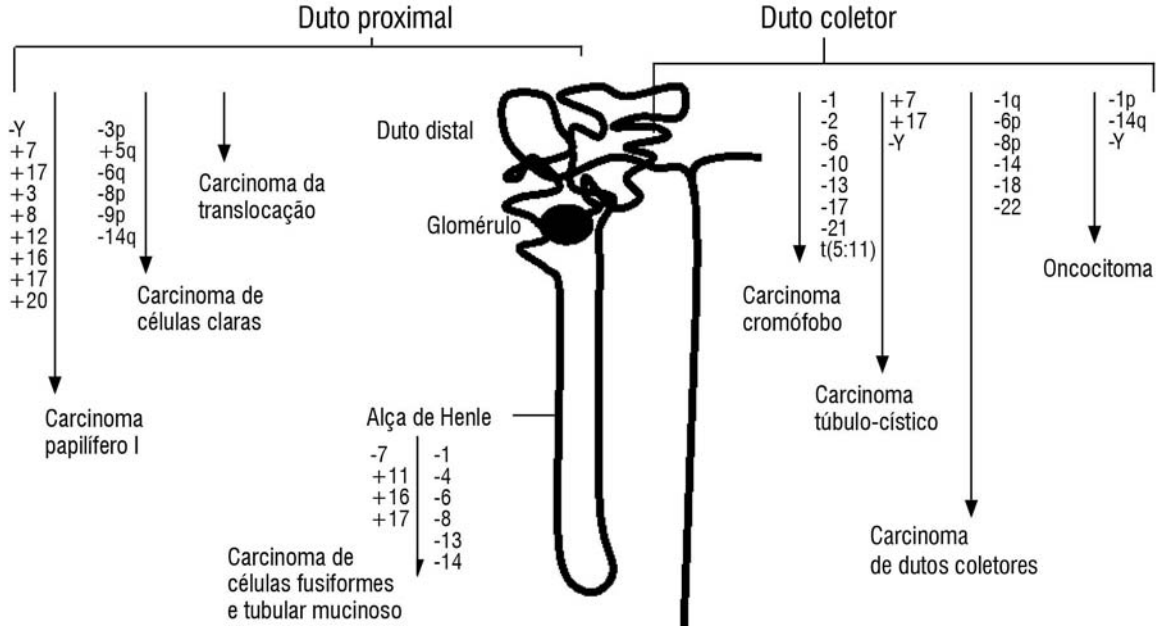
Carcinoma de células renais do tipo células claras
Carcinoma de células renais do tipo células claras multilocular
Carcinoma papilífero de células renais
Carcinoma de células renais cromófobas
Carcinoma de dutos coletores ou de Bellini
Carcinoma medular
Carcinoma relacionado a translocação Xp11
Carcinoma associado a neuroblastoma
Carcinoma de células fusiformes e tubular mucinoso
Carcinoma de células renais inclassificável
Adenoma papilífero
Oncocitoma

Carcinomas de células renais

Carcinoma de células renais do tipo células claras

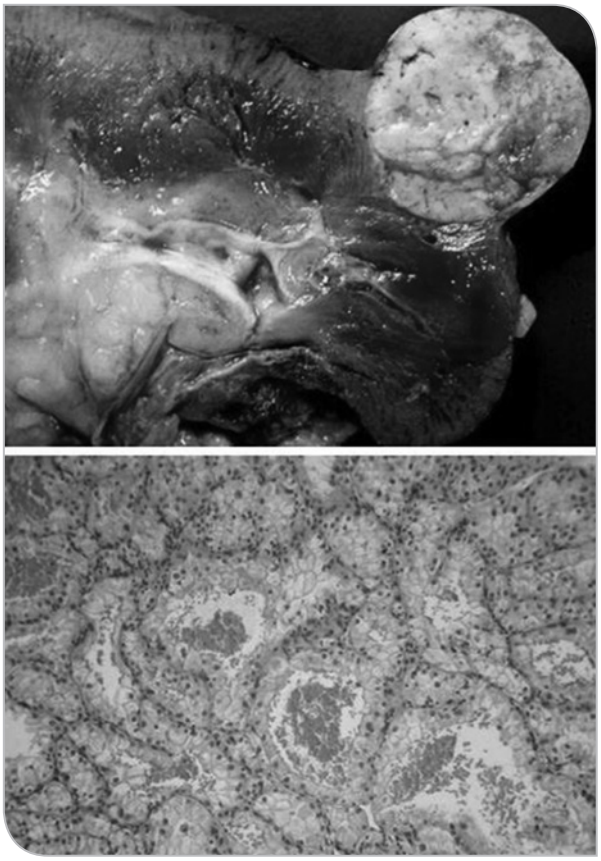
É o tipo histológico mais comum representando 60 a 70% dos casos; tem origem nas células epiteliais dos túbulos proximais. Acometem o homem de 1,5 a 2 vezes mais que as mulheres e são diagnosticados após os 40 anos. Mais da metade dos tumores esporádicos apresentam perda e ou mutação do gene Von Hippel-Lindau (VHL). Os exames de imagem mostram massas sólidas podendo conter áreas de necrose e que em função da rica vascularização, contrastam-se intensamente. Macroscopicamente têm tamanho variado, em média 7 cm, e em geral são únicos e unilaterais. Formam massas boceladas, exofíticas na superfície do rim. Aos cortes têm aspecto variegado de coloração amarelo ouro pela abundância de colesterol, fosfolípides e outros lipídeos neutros acumulados em seu citoplasma. Microscopicamente são constituídos por células claras, cúbicas com membrana plasmática distin-

Figura 14. *Ilustração da Classificação de Heidelberg de 1997 com a demonstração da origem dos diferentes tipos de carcinomas renais no néfron e suas características cariotípicas.*



ta, núcleo redondo de forma regular de localização central. Seus citoplasmas são amplos e claros, podendo ser eosinofílicos. Arranjam-se em cordões, ácinos ou alvéolos e podem ter padrão sólido, macro ou microcístico (Figura 15). O grau nuclear é variável e em 5% dos casos pode haver padrão sarcomatoso. Os carcinomas de células claras expressam vimentina, EMA, RCC, CD10, anidrase carbônica IX (CAIX) e citoqueratinas 8, 18 e 19. São negativos para CK7, CK20, MUC1, racemase, E-caderina e CD117.[58]

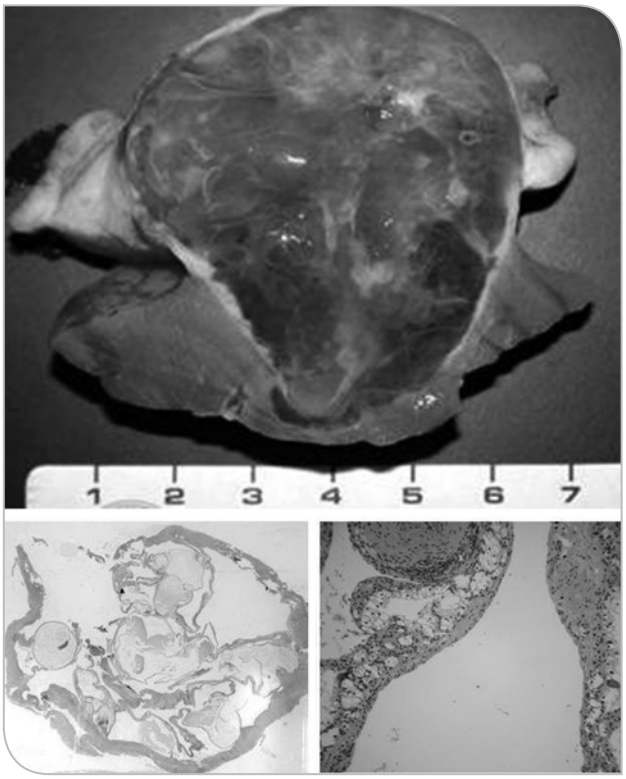
Figura 15. *Padrão macro e microscópico do carcinoma de células claras do rim.*



Carcinoma de células renais cístico multilocular

Termo cunhado em 1982 e incluído na classificação da OMS de 2004, representa 1 a 5% dos carcinomas de células renais e acomete preferencialmente o homem. A idade varia de 20 a 76 anos, mas é mais comum na 5ª e 6ª décadas. A maioria é achado incidentalmente e os exames de imagem mostram formação cística complexa contendo calcificações. Macroscopicamente se apresentam como massas císticas multiloculares de contornos circunscritos com tamanho variável entre 0,5 a 13 cm, unilateral e solitária. Não existe necrose ou hemorragia. Microscopicamente os cistos são revestidos por células epiteliais claras dispostas em camada única, múltipla ou formando papilas com grau nuclear sempre baixo, geralmente Fuhrman 1. Os septos são constituídos por tecido fibroso com áreas de calcificação (Figura 16). Têm comportamento indolente e não existem relatos de recidiva ou metastatização.[59]

Figura 16. *Padrão macro e microscópico do carcinoma de células claras multicístico do rim.*

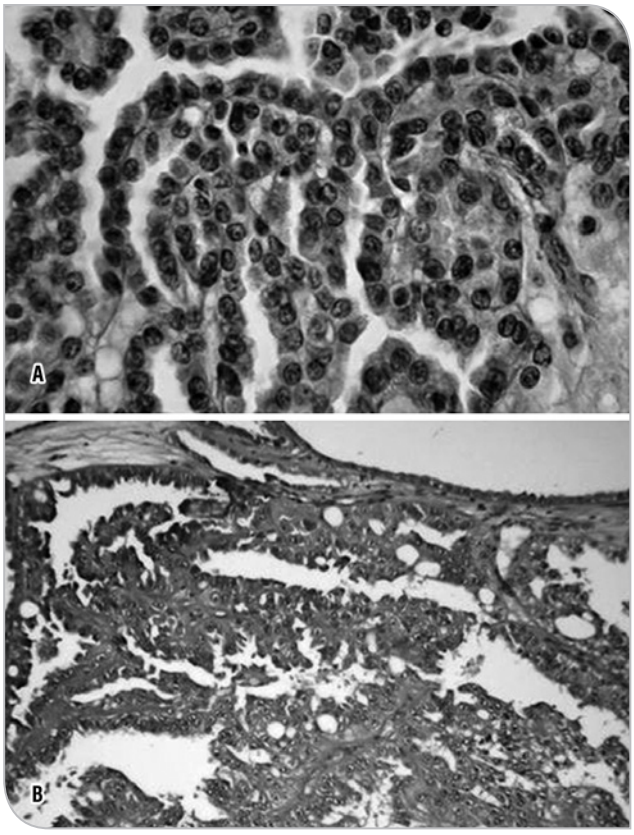


Carcinoma de células renais papilífero

Correspondem a 10 a 15% dos carcinomas renais. São divididos em dois tipos com diferenças cariotípicas, microscópicas e de comportamento. O tipo 1 está relacionado a mutações do gene MET localizado no cromossomo 7q31, cuja herança germinativa determina a forma hereditária. O tipo 2 está relacionado a mutações do gene que codifica a fumarato hidratase, localizada no cromossomo 1q42.43 e está relacionada à síndrome familiar da leiomiomatose e carcinoma de células renais. O tipo 1 apresenta alterações cromossômicas complexas, sendo as mais comuns a trissomia dos cromossomos 7 e 17 e a perda do Y em homens. A idade média ao diagnóstico é variável de 52 a 66 anos e a relação homem:mulher é de 2,4:1. Os sintomas são semelhantes ao CCR do tipo células claras, porém os exames de imagem mostram massas sólidas com pouca contrastação, decorrente da pobre vascularização. Necrose e hemorragia são achados comuns. Macroscopicamente têm apresentação heterogênea, podem ser sólidos, hemorrágicos ou extensamente necróticos. Têm coloração acastanhada, avermelhada ou amarelo-claro brilhante. Esta última atribui-se à presença de macrófagos xantomatosos acumulados no eixo conjuntivo das papilas. Microscopicamente são constituídos por papilas bem formadas contendo eixo conjuntivo vascularizado infiltrado por macrófagos xantomatosos. O revestimento epitelial distingue os tipos 1 e 2. No tipo 1 as células são cúbicas de citoplasma basofílico e baixo grau nuclear, dispostas em camada única. Podem ser multifocais e têm um prognóstico melhor em relação ao tipo 2.

No tipo 2 as células são cilíndricas, grandes, de citoplasma amplo e eosinofílico, com maior grau nuclear formando um revestimento pseudoestratificado (Figura 17). São, em geral, únicos e têm um comportamento mais agressivo. Ao estudo imuno-histoquímico expressam citoqueratinas, racemase e CD15. O tipo 1 expressa CK7 e o tipo 2 CK20 e E-caderina.[60]

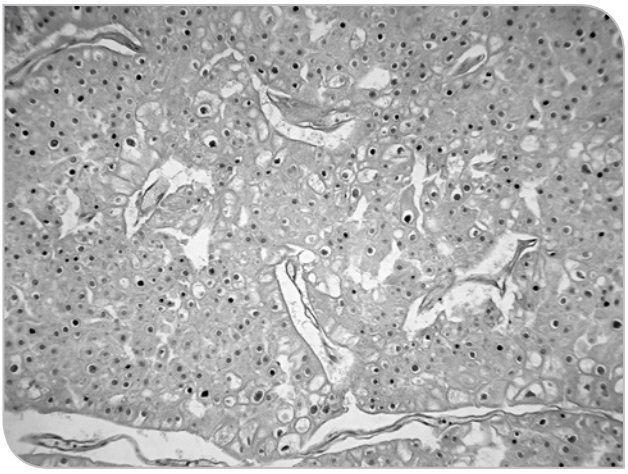
Figura 17. *Características microscópicas do carcinoma papilífero de células renais do tipo 1 ou cromófilo (A) e tipo 2 (B).*



Carcinoma de células renais cromófobas

Foi quimicamente induzido em ratos e descrito em 1985. Origina-se nas células intercalares do sistema coletor. A maioria é esporádico, mas pode estar associado à síndrome de Birt-Hogg-Dubé. O exame citogenético mostra perdas de múltiplos cromossomos, 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21 e Y. Corresponde a 5% dos carcinomas renais, acomete indivíduos entre os 23 e 86 anos, sendo a incidência semelhante entre homens e mulheres. Aos exames de imagem se apresenta como massa sólida com menor contrastação que os carcinomas de células claras, porém sem áreas de necrose. Formam massas sólidas únicas e unilaterais, localizadas na superfície do rim. O tamanho é variável com média de 6,9 a 8,5 cm e a superfície de corte mostra aspecto homogêneo, coloração acastanhada, sem hemorragia ou necrose. Pode haver área central de fibrose. Microscopicamente são sempre sólidos interceptados por feixes conjuntivos delicados contendo vasos. As células são grandes, poligonais com citoplasma eosinofílico acumulado na periferia, salientando a membrana plasmática e deixando um halo claro perinuclear. É comum a binucleação (Figura 18). Em 9% dos casos pode haver transformação sarcomatosa. O exame imuno-histoquímico mostra expressão de CD117, CK7 e paralbumina forte e difusa, o que ajuda na sua diferenciação com oncocitoma que expressa CK7 focalmente e paralbumina em menos da metade dos casos.[61]

Figura 18. *Característica microscópica do carcinoma de células renais cromófobas.*

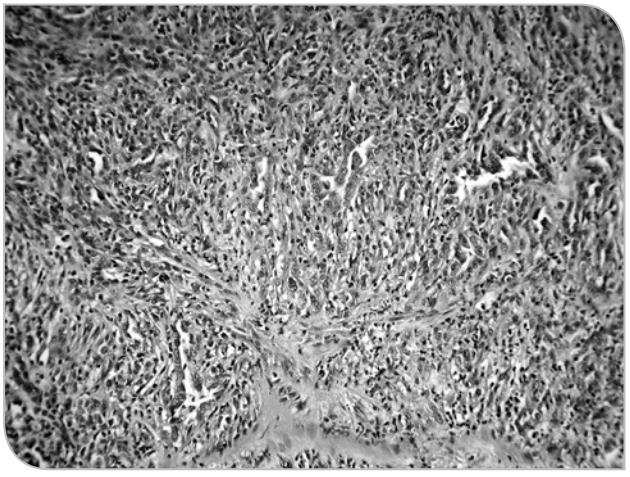


Carcinoma de dutos coletores

Descrito na década de 70 é um tumor raro representando menos de 2% dos CCR. Acomete preferencialmente os indivíduos da raça negra, entre 58 e 62 anos e é mais comum no homem. Ao contrário dos demais CCR a maioria dos pacientes apresenta sintomas, sendo dor e hematúria os mais comuns. A idade de aparecimento é semelhante aos demais CCR e um terço dos pacientes já é diagnosticado em estádio T3 ou T4. Mais da metade dos pacientes tem doença avançada locorregional ou a distância. Tem origem nos dutos coletores das pirâmides da região medular e as alterações citogenéticas são variáveis com descrição de trissomias do cromossomo 4, 7, 8, 17 e 20 e perda dos cromossomos 14, 18 e 22, sendo que em 50% dos casos identifica-se amplificação de Her2-neu. Os exames de imagem mostram massa tumoral infiltrativa em região medular renal, pouco vascularizada contendo áreas de necrose, sendo frequente a identificação de acometimento dos linfonodos regionais. Têm de 1 a 16 cm, coloração esbranquiçada contendo áreas de necrose. Microscopicamente são constituídos por células grandes de alto grau nuclear, com exuberante pleomorfismo e alta atividade mitótica. Arranjam-se em cordões ou delimitando túbulos contendo papilas curtas. Infiltram difusamente o parênquima promovendo intensa desmoplasia (Figura 19). A embolização tumoral intravascular é frequente e o padrão sarcomatoso pode ser reconhecido em 16 a 36% dos casos. Expressam Ulex Europeaus, CK19 e de alto peso molecular (34ßE12). A expressão de CD15 e vimentina é variável. CD10 é negativo. Tem

como diagnóstico diferencial importante os carcinomas uroteliais da pelve renal. Nessa eventualidade um perfil imuno-histoquímico Pax8(+)p63(-) favorece o carcinoma dos dutos de Bellini enquanto Pax8(-)p63(+) é diagnóstico carcinoma urotelial.[62] A sobrevida câncer-específica é de 1 e 3 anos é variável entre 69 a 86% e 45 a 68%, respectivamente.

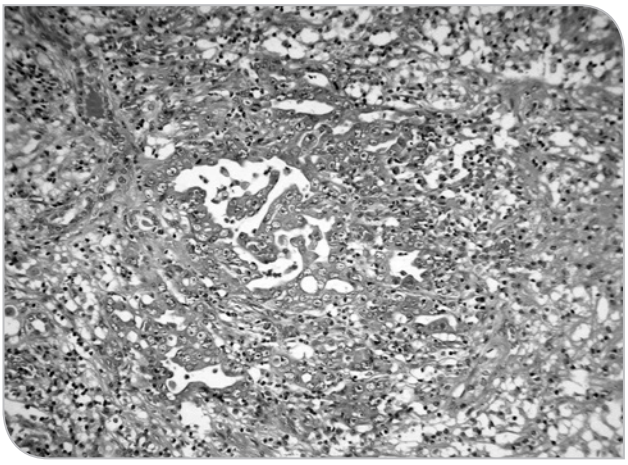
Figura 19. *Característica microscópica do carcinoma dos dutos coletores ou de Bellini.*



Tipos incomuns de carcinomas de células renais

- **Carcinoma medular renal** – Acomete pacientes antes dos 40 anos, negros e com história de hemoglobinopatias principalmente a anemia falciforme. Existem 160 casos reportados desde a sua descrição em 1995. A idade média de acometimento é 19 anos ocorrendo duas vezes mais frequentemente no homem. Todos os pacientes são sintomáticos, sendo mais comum a hematúria, dor e perda de peso. Curiosamente 75% dos casos ocorrem no rim direito. Em 95% dos casos existe doença metastática para linfonodo, pulmão, fígado ou adrenal ao diagnóstico. O tumor é localizado na medular renal, pouco circunscrito, acinzentado, solitário, contendo áreas de necrose e hemorragia. Microscopicamente são carcinomas pouco diferenciados constituídos por ninhos sólidos, trabélulas ou cordões que se assemelham ao tumor do saco vitelino. Exibem intenso pleomorfismo nuclear e alta atividade mitótica (Figura 20). A perda do cromossomo 22 é o achado cariotípico mais comum. Expressam AE1/AE3, citoqueratina de baixo peso molecular, vimentina, VEGF, CK7 e CEA. A expressão de citoqueratina de alto peso molecular, Ulex Europeaus e p53 é variável. O diagnóstico diferencial mais importante é com o carcinoma urotelial de alto grau da pelve renal e o carcinoma de duto coletor. A sobrevida média é de 18 semanas com pobre resposta a quimioterapia.[63]

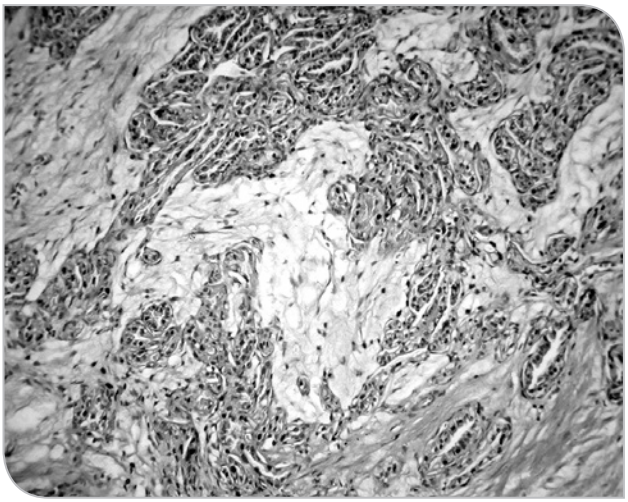
Figura 20. *Característica microscópica do carcinoma medular do rim.*



Carcinoma de células fusiformes e tubular mucinoso

Incorporado à classificação da OMS de 2004, já foi descrito como Henleoma, neoplasia renal mucinosa de baixo grau, neoplasia de diferenciação em nefron distal entre outros. Acomete a mulher quatro vezes mais frequentemente que o homem e pode estar localizado na região cortical ou central do rim. Macroscopicamente são tumores homogêneos, acinzentados ou amarelo pálido com tamanho médio de 2 a 4 cm. São constituídos por túbulos colabados, curvelíneos dispostos em meio a estroma mixoide que pode ter infiltração por linfócitos e macrófagos xantomatosos, além de corpos psamomatosos. São sempre de baixo grau nuclear (Figura 21). Expressam citoqueratinas de baixo peso e CK7. São negativos para citoqueratinas de alto peso e CD10. Citogeneticamente exibem perdas cromossômicas. São tumores indolentes considerados de baixo grau de malignidade havendo relatos isolados de disseminação intra-abdominal e acometimento de linfonodos regionais.

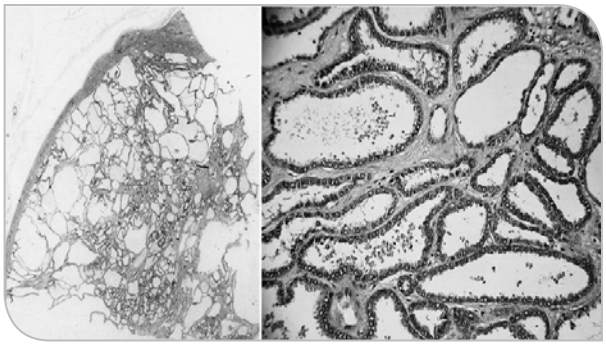
Figura 21. *Característica microscópica do carcinoma de células fusiformes e tubular mucinoso.*



Carcinoma tubulocístico

Recentemente descrito, não faz parte da classificação da OMS de 2004. No passado foi denominado carcinoma de dutos coletores de baixo grau, existindo menos de 100 casos descritos. Acometem o adulto na 5ª e 6ª décadas sendo sete vezes mais frequente no homem. São tumores assintomáticos, de aspecto cístico e ao exame de imagem são classificados como cistos Bosniak III ou IV. São únicos, com tamanho médio de 4 cm, circunscritos, acinzentados e de aspecto esponjoso. Microscopicamente são constituídos por túbulos e cistos separados por estroma fibroso frouxo. Suas células são cúbicas ou colunares, eventualmente com aspecto em *hobnail*. Têm citoplasma abundante e eosinofílico, núcleo grande com nucléolo evidende (Figura 22). A maioria é diagnosticada em estádio pT1. Expressam CK8, CK18, CK19, CD10 e racemase. CK7 é positiva focalmente. Existem relatos em que aparecem concomitantemente o carcinoma tubulocístico e o papilífero na mesma massa ou no mesmo rim, havendo relação deste achado com a trissomia dos cromossomos 7 e 17. Autores acreditam que essa variante pode, a exemplo da variante multicística do carcinoma de células claras, corresponder a variante multicística do carcinoma papilífero. Tem comportamento indolente, havendo entretanto, relatos de metastatização para linfonodos, ossos e fígado. Os diagnósticos diferenciais mais importantes são com o carcinoma de células claras multicístico e o tumor misto epitelial estromal.[64]

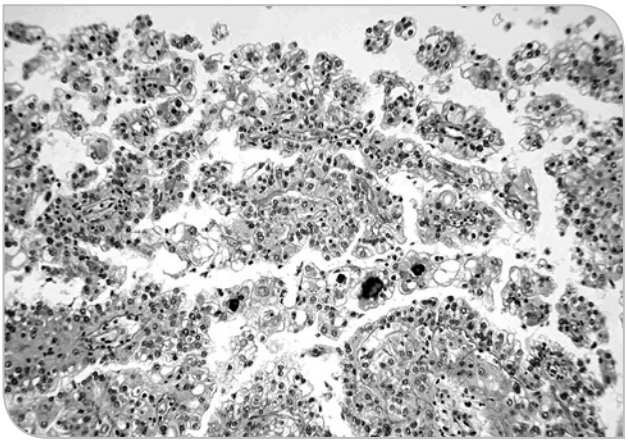
Figura 22. *Característica microscópica do carcinoma tubulocístico.*



Carcinoma da translocação Xp11.2

Neoplasia incomum corresponde a menos de 1% dos CCR. Acomete a criança ou o adulto jovem. Em 90% dos casos existe uma translocação envolvendo o gene do fator de transcrição TFE3 localizado no cromossomo Xp11.2. As translocações mais comuns envolvem o gene PRCC *papillary renal cell* ou ASPL (Locus do sarcoma alveolar de partes moles). Outro gene da mesma família do TFEB está envolvido em 6% dos casos. TFE3 e TFEB são fatores de transcrição da família da microftalmia (MITF), por isso Argani e Ladanyi propuseram a nomenclatura carcinoma relacionada a translocação MITF/TFE.[65] A proteína quimérica PRCC-TFE3 ou ASPL-TFE3 apesar de não levar a transformação *in vitro*, promove crescimento independente de ancoragem e crescimento celular com baixo conteúdo de nutrientes. É expressa no núcleo e pode ser identificada por estudos imuno-histoquímicos, importantes para o diagnóstico desta variante. A idade média ao diagnóstico é de 24,7 anos, acometendo a mulher 2,5 vezes mais que o homem. Existem relatos de exposição prévia a quimioterápicos, principalmente agentes alquilantes. A maioria dos pacientes é sintomática com hematúria, dor abdominal, massa ou febre. Uma série reporta 42% de metástases em linfonodos no momento do diagnóstico. Macroscopicamente são grandes com média de 6 a 7 cm, podendo atingir até 20 cm. Tem aspecto variegado com necrose e hemorragia. Microscopicamente são constituídos por células cúbicas claras e eosinofílicas dispostas em papilas com eixo conjuntivo frouxo, vascularizado que contêm macrófagos xantomatosos e corpos psamomatosos (Figura 23). Expressam citoqueratinas fracamente, CD10, racemase e E-caderina. Podem expressar marcadores melanocíticos como HMB45 e Melan A. Os tumores, produtos da translocação que envolvem TFE3, expressam a proteína no núcleo. Os diferenciais mais importantes são com o carcinoma de células claras, carcinoma papilífero de células renais e inclassificáveis. A maior série publicada por Camparo et al. em acompanhamento de 11 a 81 meses relata mortalidade de 13,6%.[66]

Figura 23. *Característica microscópica do carcinoma relacionado a translocação Xp11.2.*



Carcinoma de células renais em sobreviventes de neuroblastoma

Eble descreveu 19 casos em 2003.[67] Crianças que sobreviveram ao neuroblastoma têm 329 vezes mais chances de desenvolver carcinoma de células renais. O tumor aparece em média 9 anos após o diagnóstico do neuroblastoma, podendo ser múltiplos e bilaterais. Podem se estender para a cápsula renal, vasos e linfáticos. Têm padrão papilífero e sólido constituídos por células oncocíticas de citoplasma abundante e eosinofílico. Expressam Cam 5.2, EMA e vimentina.

Carcinoma relacionado a doença renal terminal

Ocorre em 1,64% dos rins terminais, sendo que os pacientes em diálise têm 36 vezes mais risco de desenvolverem carcinomas renais. Em doença cística adquirida pós-

diálise crônica existem séries que reportam a existência do CCR em 46% dos casos. Vários tipos de tumor têm sido descritos como o carcinoma de células claras, papilífero, cromófobo, oncocitoma, angiomiolipoma, tumor misto estromal e epitelial. Os mais comuns entretanto, são o carcinoma de células renais associado a doença cística adquirida e o carcinoma de células renais papilífero de células claras. Em 2008 Gobbo et al. descreveram cinco casos desta última variante provenientes de instituições americanas e italianas.[68] A idade mediana de acometimento é 60 anos, atingindo 3 homens para 2 mulheres. No seguimento são tumores indolentes sem relatos de progressão. Variam de 0,4 a 5 cm e têm aspecto macro ou microcístico. Histologicamente são constituídos por cistos ou papilas. As papilas são frondosas, ramificadas, empacotadas que eventualmente assumem aspecto sólido. As células são cúbicas com citoplasma abundante e claro, e com núcleos de baixo grau de Fuhrman. Todos são estadiados pT1. Expressam CAIX, CK7 e CD10. São Negativos para TFE3 e Racemase. Os estudos de citogenética mostram ausência das alterações características dos carcinomas de células claras ou papilífero, não havendo perda do 3 ou trissomia de 7 ou perda do Y. Alguns casos mostram ganho do cromossomo 17.

Carcinoma folicular

Em 2004, quatro casos foram descritos por Amin et al. São tumores de arquitetura folicular que se assemelham ao carcinoma folicular da tireoide. Posteriormente foram descritos três casos adicionais, sendo que dessas publicações quatro foram descritos em mulheres com idade mediana ao diagnóstico de 45 anos. Todos foram diagnosticados incidentalmente e tinham tamanho mediano de 3 cm. Eram confinados ao órgão envoltos por pseudocápsula espessa. Microscopicamente são constituídos por células eosinofílicas com discreto pleomorfismo arranjadas em micro e macrofolículos. Em metade dos folículos existe fluido proteináceo, coloide. Pseudoinclusões nucleares e fendas longitudinais podem ser visualizadas. Podem expressar CK7 e CD10. TTF1 é negativo. Todos os sete casos descritos na literatura estão livres de progressão em período de acompanhamento de 6 a 84 meses. O diagnóstico diferencial mais importante é o carcinoma de tireoide metastático onde TTF1 é positivo.[69]

Carcinoma de células renais papilífero oncocítico

Terceira variante do carcinoma papilífero foi descrita em 2006. Caracteriza-se por tumor papilífero cujas células têm citoplasma amplo e densamente eosinofílico. Oitenta e sete por cento dos pacientes são homens com idade média de 65 anos. O tamanho médio é 4,9 cm e macroscopicamente são bem delimitados, acastanhados com áreas de hemorragia. Histologicamente são constituídos por papilas com eixo conjuntivo vascularizado, recobertos por células com citoplasma abundante. O grau nuclear é variável de 1 a 3. Pode haver necrose, macrófagos xantomatosos e corpos psamomatosos. Expressam CD10 e racemase. A positividade para CK7, CK19, E-caderina e vimentina é variável. Citogeneticamente se assemelham ao carcinoma papilífero com trissomia de 7, 17 e perda do Y. Os diagnósticos diferenciais mais importantes são com oncocitoma e carcinoma de células renais cromófobas.[70] Na sua maioria são órgão-confinados e o seguimento de 29 pacientes no período de 3,5 a 144 meses ocorreu uma recidiva e um óbito pela doença.[71]

Carcinoma de células renais com proliferação angioleiomiomatosa

Em 2006 Kuhn et al. descreveram cinco casos de carcinoma de células renais com estroma angioleiomiomatoso.[72] Quatro casos já haviam sido previamente publicados e posteriormente a esta publicação mais seis casos foram relatados perfazendo um total de 15 casos. A mulher é afetada duas vezes mais frequentemente que o homem e a idade média é de 54 anos. Pacientes tinham história de doenças associadas como carcinoma de células renais, carcinoma de mama e esclerose tuberosa. A maioria foi diagnosticada incidentalmente sendo que três pacientes apresentaram hematúria. O tamanho médio foi 4,6 cm e microscopicamente eram constituídos por ninhos ou cordões de células claras formando blocos sólidos, túbulos ou papilas. O citoplasma é abundante e os núcleos têm forma e tamanho regulares com baixo grau de Fuhrman. O estroma é constituído por células musculares lisas maduras contendo espaços vasculares dilatados. O epitélio expressa AE1/AE3, CK7, CD10, S100 e vimentina. O estroma expressa actina de músculo liso, caldesmon, desmina e vimentina. Não há expressão de HMB45. Os diagnósticos diferenciais mais importantes são carcinoma de células claras sarcomatoide e angiomiolipoma. Os achados de citogenética são controversos. Não há relato de recidiva ou desenvolvimento de metástases.

Prognóstico dos carcinomas de células renais

Os fatores prognósticos estão divididos em: relacionados ao paciente e relacionados ao tumor. Em 1997 membros do Workgroup, parte do *Rochester Renal Cell Carcinoma Consensus Conference,* classificaram como fatores prognósticos Categoria 1, relacionados ao tumor o estadiamento TNM, a disseminação metastática, a positividade das margens cirúrgicas, a presença de padrão sarcomatoso, o tipo de tumor, o grau nuclear de Fuhrman, a presença de necrose, invasão da gordura do seio renal e a invasão da veia cava. Os fatores relacionados ao paciente são a apresentação sintomática, a velocidade de hemossedimentação, anemia, perda de peso, hipercalcemia e elevação da fosfatase alcalina. Hoje são incluídas anorexia, fraqueza, hipoalbuminemia e trombocitose.

Grau nuclear de Fuhrman

Publicado em 1982, tem sido um dos critérios mais estudados na prática. O artigo original incluía todos os tipos de tumor e classificava os tumores em quatro graus de 1 a 4 de acordo com a forma e tamanho nuclear e a presença e evidência do nucléolo (Figura 24) (Tabela 6).

Figura 24. *Graduação nuclear de Fuhrman. Grau 1 (A), 2 (B), 3 (C) e 4 (D).*

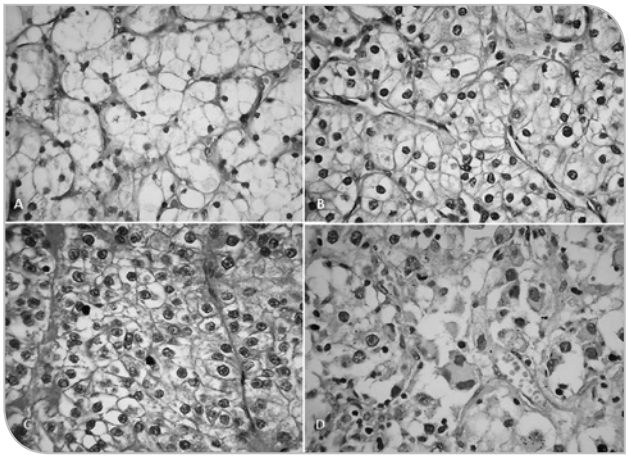


Tabela 6. *Definição da graduação nuclear de Fuhrman.*

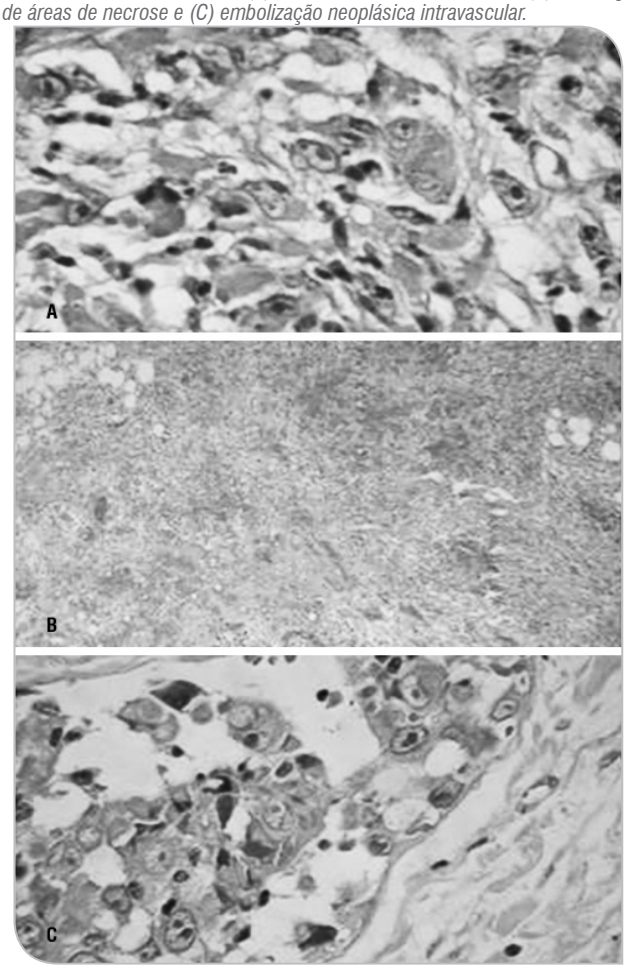
Grau nuclear de Fuhrman	
1	Núcleos de aproximadamente 10μm, redondos, uniformes sem evidência de nucléolo
2	Núcleos maiores de aproximadamente 15μm, com irregularidades no contorno e nucléolo evidenciado no aumento de 400X
3	Núcleos maiores com aproximadamente 20μm com irregularidade nuclear acentuada e nucléolo visível ao aumento de 100X do microscópio
4	Núcleos grandes, bizarros, multilobados com condensações cromatínicas grosseiras

Existe uma correlação entre a sobrevida câncer-específica e os diferentes graus de Fuhrman com sobrevida em 5 e 10 anos de 86 a 89% e 77 a 81% no grau 1, 72 a 79% e 56 a 68% no grau 2, 50 a 59% e 32 a 46% no grau 3 e 28 a 29% e 19% no grau 4. O fato de esse sistema ter sido definido considerando toda a variedade de tipos de carcinomas de células renais é motivo de crítica, e estudos com os tumores isoladamente têm mostrado resultados variados. Existe correlação entre sobrevida e os quatro graus de Fuhrman no carcinoma de células claras. Em tumores pT1 entretanto, os graus 1 e 2, e graus 3 e 4 se comportaram de modo semelhante. Em relação aos carcinomas papilíferos, análises estatísticas não mostraram importância na evolução da doença. Quando avaliado, houve apenas a evidência de nucléolo no maior aumento do microscópio. Em áreas de maior pleomorfismo nuclear houve correlação com a evolução do tumor em análise univariada, porém esse aspecto não foi independente do estadiamento TNM. Os resultados referentes aos carcinomas de células renais cromófobas são ainda menos conclusivos. Os núcleos nessa variante são frequentemente pleomórficos e múltiplos, graduados frequentemente Fuhrman 3, apesar de seu comportamento menos agressivo. Paner et al. recentemente propuseram um novo sistema de graduação constituído por três graus apenas, que mostra melhor correlação com o prognóstico nessa variante histológica.[73] Além disso, os padrões que definem o grau nuclear são muito subjetivos, dependem do patologista, e a concordância intraobservador publicada por Al-Aynati et al. foi de 0,45, considerando-se os 4 graus a 0,53, agrupando-se os graus 1 e 2 e os graus 3 e 4.[74]

Presença de áreas de padrão sarcomatoso

A diferenciação sarcomatosa foi descrita pela primeira vez em 1968 e acreditava-se tratar-se de um tipo específico de carcinoma de células renais e que assim permaneceu nas classificações de 1981 e 1998. Hoje sabe-se que corresponde a áreas de indiferenciação de qualquer um dos tipos dos carcinomas de células renais (Figura 25). A sobrevida câncer-específica nesses casos é de 29 a 37% em dois anos, 19 a 32% em três anos e 15 a 22% em cinco anos. Porém, existem dados de que a sobrevida dos pacientes depende do estádio da doença. Para os tumores localizados com tumor de padrão sarcomatoso a sobrevida mediana é de 17 meses, enquanto tumores avançados locorregionais é de apenas 7 meses. A porcentagem do componente sarcomatoso parece não ter relação com a evolução, embora um estudo tenha mostrado que a presença de mais ou menos 50% teve fraco impacto no comportamento dos tumores. A presença de um componente de diferenciação de padrão rabdoide, caracterizada por células grandes de citoplasma amplo, densamente eosinofílico, núcleo grande, irregular com nucléolo evidente está associada com pior prognóstico sendo descrito desenvolvimento de metástases em mais de 70% dos pacientes em período inferior a cinco meses e 43% dos pacientes morrem num intervalo de 8 meses.[75]

Figura 25. *Representação de três fatores prognósticos importantes nos carcinomas de células renais. (A) áreas de padrão sarcomatoso, (B) presença de áreas de necrose e (C) embolização neoplásica intravascular.*



Necrose

Cheville et al. já haviam descrito a relação entre a presença de necrose e a evolução mais agressiva dos carcinomas de células renais, exceto o carcinoma papilífero. No início de 2009, estudando apenas o carcinoma de células claras, mostrou que a necrose, presente em 66% dos casos quando maior do que 20%, foi um previsor independente na determinação da sobrevida câncer-específica[76] (Figura 25).

Invasão vascular

Segundo Dall'Oglio et al. a presença de embolização tumoral intravascular é um fator independente de prognóstico[77] (Figura 25). Associado ao tamanho do tumor e grau nuclear de Fuhrman dividiu os tumores em alto risco, risco intermediário e baixo. Nos tumores inferiores a 7 cm, grau nuclear de Fuhrman 1 e 2 e sem invasão microvascular tiveram sobrevida livre de doença e câncer-específica de 95% em 150 meses de acompanhamento. Enquanto nos tumores superiores a 7 cm, grau de Fuhrman 3 ou 4 e com invasão vascular este número foi de apenas 13 e 32% respectivamente.

Estadiamento

O sistema TNM, revisto em 2010, está exposto na tabela 7. A mudança mais importante se deve ao comprometimento da glândula adrenal que, quando por continuidade considera-se doença pT4, e quando existe um nódulo descontínuo é considerada doença pM1.

Tabela 7. Estadiamento TNM 2010.

Tumor primário		
pTX		Tumor primário não pode ser avaliado
pT0		Sem evidência de tumor primário
pT1	pT1a	≤ 4 cm
	pT1b	> 4 ≤ 7 cm
pT2	pT2a	> 7 cm ≤ 10 cm limitado ao rim
	pT2b	> 10 cm limitado ao rim
pT3	pT3a	Tumor se estende às veias principais ou tecido perinéfrico, mas não à glândula adrenal ipsilateral ou além da fáscia de Gerota
	pT3b	Tumor se estende macroscopicamente à veia cava abaixo do diafragma
	pT3c	Tumor se estende macroscopicamente à veia cava acima do diafragma ou invade a parede da veia cava
	pT4	Tumor se estende além da fáscia de Gerota (incluindo extensão contígua à glândula adrenal ipsilateral)
Linfonodos		
pNX		Linfonodos regionais não podem ser avaliados
pN0		Ausência de metástases em linfonodos regionais
pN1		Metástases em linfonodos regionais
Metástases		
		Não aplicável
	pM1	Metástases a distância

Tamanho do tumor

Na edição de 1987 do TNM, o ponto de corte em relação ao tamanho tumoral era de 2,5 cm, porém menos de 8% dos casos apresentavam essa característica e portanto não discriminava o comportamento do tumor. Na edição seguinte de 1997 o ponto de corte passou a ser 7 cm. Estudos subsequentes demonstraram que o melhor ponto de corte seria 4 cm, com capacidade de previsão de sobrevida livre de doença. Atualmente este tem sido o limite para realização da cirurgia preservadora de néfron. Porém, artigos independentes publicados em 2004 mostraram que os índices de recidiva e sobrevida livre de progressão eram semelhantes para tumores até 4 cm ou > 4 e ≤ 7 cm, não importando o tipo de cirurgia se parcial ou radical. Artigo recente de Bedke et al. acompanhando 398 doentes mostrou que o limite de 7 cm tem capacidade de independentemente distinguir a evolução da neoplasia.[78] Ficarra et al. em estudo com mais de 1000 pacientes mostraram que um ponto de corte em 5,5 cm foi ideal e propôs três subgrupos 1) tumores incidentais ≤ 5,5 cm, 2) tumores sintomáticos ≤ 5,5 cm e 3) tumores maiores do que 5,5 cm. Uma definição correta de tamanho de carcinoma renal discriminatório de sua evolução ainda não foi definitivamente determinada, sendo necessários estudos adicionais, principalmente com o aumento da incidência de carcinomas incidentais pequenos.[79]

Invasão da gordura perrirenal e do seio renal

Muita atenção deve ser dada ao exame macroscópico dos espécimes renais para o estadiamento correto. Deve-se ter cuidado na amostragem da extensão tumoral para a gordura perrirenal e fáscia de Gerota além da relação entre o tumor e o seio renal. A extensão da invasão da gordura perrirenal caracteriza o estádio pT3a, pode ser focal ou extensa e segundo Jung et al. não influencia o comportamento da neoplasia.[80] A invasão do seio renal é um fenômeno frequente; quase a totalidade dos tumores maiores do que 7 cm tem essa característica e a invasão dessa região também define um carcinoma pT3a. Apesar de se agrupar a invasão da gordura perrirenal e do seio renal, a invasão desse último tem uma implicação prognóstica importante, pois em função da rica vascularização facilita a disseminação neoplásica e prevê um comportamento mais agressivo, maior até que o envolvimento da gordura perrirenal.[81]

Invasão da adrenal

Desde a edição de 1987 a invasão da glândula adrenal ipsilateral tem sido classificada pT3 a semelhança da invasão da gordura perrirenal preservando a fascia de Gerota. Estudos tem demonstrado que a evolução de pacientes com comprometimento de suprarrenal é pior, sugerindo que a infiltração da adrenal deveria ser categorizada pT4. Estudo multinstitucional liderado por Ficarra et al. com quase 2000 pacientes considera a infiltração da adrenal fator prognóstico muito grave, com os mesmos índices de sobrevida que a invasão da gordura além da fáscia de Gerota ou trombo da veia cava acima do diafragma, propondo, então, que a invasão da adrenal fosse estadiada pT4.[82] Essa alteração foi incorporada ao sistema TNM 2010, assim como a presença de um nódulo isolado sem continuidade com o tumor primário é hoje classificada como pM1.

Invasão da veia renal e veia cava

A invasão da veia renal e veia cava abaixo do diafragma são consideradas pT3b, pois estudos retrospectivos mostravam o mesmo comportamento. Outros, entretanto, vêm demonstrando que a invasão da cava é pior que o comprometimento isolado da veia renal. Ambos evoluem melhor que a presença de trombo na cava acima do diafragma onde o tumor é estadiado pT3c. A invasão concomitante da veia renal e gordura perrirenal caracterizaria tumores de alto risco segundo Terrone et al.[83]

Comprometimento de linfonodos

Atualmente recomenda-se que pelo menos 12 linfonodos sejam estudados pois o seu acometimento caracteriza um fator prognóstico muito ruim para os CCR. Estudo recente demonstrou que o status linfonodal é diferente nos diversos tipos de tumor, sendo menos importante no carcinoma de células renais papilífero. Estudos de validação mostram que um número maior ou menor do que quatro linfonodos positivos ou o comprometimento de mais de 60% daqueles dissecados influenciam a sobrevida.

Esquemas matemáticos para avaliação do prognóstico nos CCR

Existem numerosos nomogramas propostos para avaliação do prognóstico nos carcinomas renais. Revistos recentemente por Galfano A et al. incluem presença de sintomas, performance status (ECOG), tamanho e tipo de tumor, TNM, grau nuclear, presença de necrose, invasão vascular, além de variáveis moleculares e de expressão imuno-histoquímica de p53, PTEN, vimentina e CAIX e bioquímicas como DHL, TSH, hemoglobina e cálcio sérico.[84]

Carcinoma de células renais hereditário

O câncer hereditário corresponde de 2 a 5% dos casos e existem quatro formas bem caracterizadas associadas a tipos específicos de tumor.

Síndrome de Von Hippel-Lindau

Em 1895 o oftalmologista Eugen Von Hippel descreveu um paciente de 23 anos que sofria de uma forma agressiva de angiomas oculares bilaterais que causavam cegueira. Anos mais tarde o mesmo paciente desenvolveu progressão neurológica da lesão e sua autópsia revelou hemangioblastomas oculares e cerebrais, cistos renais e pancreáticos. Mais tarde, Lindau, um patologista sueco relacionou o aparecimento das lesões oculares cerebrais e espinhais a uma única entidade que também se associava a cistos e tumores pancreáticos e renais. O nome "Síndrome de von Hippel-Lindau" foi cunhado por Davidson em 1936 que descreveu as manifestações da doença que incluía, além de hemangioblastomas oculares e cerebrais, tumores do saco endolinfático, cistos e carcinomas de células claras do rim, feocromocitoma, cistos e tumores neuroendócrinos do pâncreas, cistoadenoma papilífero do epidídimo e do ligamento largo na mulher. O gene VHL está localizado no cromossomo 3p25 e sua mutação tem sido identificada em 100% das famílias portadoras da síndrome. A herança é autossômica dominante com alta penetrância ocorrendo em 1 a cada 36.000 nascidos. Existem mais de 300 mutações descritas envolvendo os três exons do gene. São descritos dois tipos distintos o primeiro relacionado a deleções do gene ou mutações nonsense relacionadas a famílias cujos indivíduos não desenvolvem feocromocitoma. No tipo 2 o feocromocitoma é comum e subdividido em três subtipos: 2a com baixo risco de desenvolvimento de carcinoma de células renais, 2b com alto risco de desenvolvimento de carcinoma de células renais e o tipo 2c que se apresenta apenas como feocromocitoma. No tipo 2 as mutações mais comuns são do tipo missense. A proteína codificada pelo gene forma um complexo com as Elonguinas B e C e com a Culina 2 (CUL2) que em condições normais promove a ubiquitinização e decorrente degradação do fator induzido pela hipóxia (HIF1α e HIF2α). Sua mutação impede a formação do complexo que leva ao acúmulo de HIF que promove a transcrição de vários genes relacionados à promoção da angiogênese (VEGF), GLUT1 que está relacionado ao transporte de glicose e sobrevida celular em condições de hipóxia, além de fatores parácrinos como PDGF, CAIX e TGFα. Essas descobertas moleculares foram motivo do desenvolvimento de drogas-alvo para o tratamento do carcinoma de células claras como o anticorpo anti-VEGFR Bevacizumab ou as moléculas que atuam inibindo os receptores tirosina quinase VEGFR e PDGFR, sorafenib e sunitinib que têm mostrado um papel no controle da doença. Clinicamente os indivíduos afetados mostram um espectro de gravidade, mesmo considerando os membros da mesma família com herança da mesma mutação. As manifestações oculares e cerebrais são detectadas já na criança ou adulto jovem. O rastreamento inclui exame ocular no recém-nascido e depois anual. O exame otológico e neurológico deve ser iniciado aos 8 anos ou quando da presença de alguma manifestação de doença neurológica ou endócrina como vertigem, zumbido, perda de coordenação, palpitação, sudorese ou cefaleia. Os exames de imagem abdominais devem ser iniciados aos 8 anos para avaliação dos rins, adrenais e pâncreas. Aos 11 anos deve ser realizada a ressonância nuclear magnética do sistema nervoso central e medula espinhal. Estudos funcionais das adrenais devem ser feitos anualmente e naqueles com resultados positivos deve-se proceder estudos com a metaiodobenzilguanidina para identificação de feocromocitomas extra-adrenais. O carcinoma de rim acomete 40% dos indivíduos e é a maior causa de óbito nos pacientes afetados pela síndrome. São em geral múltiplos e bilaterais, podendo-se identificar mais de 600 tumores e 1000 cistos em cada rim. A recomendação é de que as lesões sejam ressecadas com preservação de néfron quando atingem 3 cm, retardando ao máximo a nefrectomia. Procedimentos minimamente invasivos têm sido descritos, sem resultados ainda no longo prazo.[85]

Carcinoma papilífero de células renais hereditário

Esta síndrome foi descrita em 1994 e se caracteriza pela herança da mutação do proto-oncogene c-Met localizado no cromossomo 7q31. A mesma mutação tem sido identificada nos carcinomas papilíferos do tipo 1 esporádicos. Os pacientes portadores da mutação mostram graus variáveis de penetrância exibida pela formação de tumores renais que

são multifocais e bilaterais, podendo ser identificadas mais de 3000 lesões. A idade de acometimento é por volta dos 52 anos e os tumores são identificados em geral de modo incidental. Os pacientes portadores da síndrome devem fazer aconselhamento genético devendo-se rastrear os membros da família em função da natureza insidiosa dos tumores. Do mesmo modo que na síndrome de VHL, os tumores devem ser ressecados pelas técnicas de preservação de néfron após atingirem 3 cm. A mutação localizada predominantemente no éxon codificador do domínio tirosina quinase promove a ativação constitutiva do gene que mantém ativa a cascata do fator de crescimento hepatocitário/c-Met. A mutação pode ser transmitida de forma autossômica, dominante com penetrância variável e requer trissomia do cromossomo 7 com duplicação do alelo mutado parental. A trissomia do cromossomo 7 que ocorre em mais de 95% do carcinoma papilífero tipo 1 esporádico promove uma amplificação desse sistema, pois é sede de ambos os genes codificadores do receptor tirosina quinase, c-Met e seu ligante, o HGF. Estão ambos relacionados a diversas funções na célula como motilidade, proliferação, sobrevivência e morfogênese. O desvendar desse sistema tem dirigido o desenvolvimento de drogas-alvo.[86]

Síndrome de Birt-Hogg-Dubé

Hornstein e Knickenberd descreveram, em 1975, uma síndrome constituída por lesões de pele perifoliculares acometendo parentes de primeiro grau de duas gerações sugerindo uma síndrome hereditária com apresentação dermatológica associada a polipose cólica. Em 77 os Drs. Birt, Hogg e Dubé apresentaram um trabalho descrevendo lesões dermatológicas em 15 indivíduos de uma família de 70 que desenvolviam nódulos foliculares após os 25 anos, caracterizando uma genodermatose constituída por fibrofoliculomas, tricodiscomas e acrocórdons. Outros achados foram mais tarde descritos como cistos pulmonares com a ocorrência de pneumotórax espontâneo e tumores do rim. Os tumores renais ocorrem em 14 a 34% dos indivíduos das famílias afetadas e diferentemente das outras síndromes são heterogêneos. Metade são tumores híbridos oncocitoma/carcinoma de células renais cromófobas, 34% são carcinomas cromófobos, 9% são carcinomas de células claras e 5% oncocitomas. Os tumores renais são identificados por volta dos 51 anos, são multifocais e bilaterais e devem ser tratados como as demais síndromes com ressecção preservativa de néfrons após atingirem 3 cm de diâmetro. As análises de ligação localizaram um gene no braço curto do cromossomo 17 (17p11.2) cuja mutação foi identificada em 84% de 61 famílias acometidas pela síndrome. Foram descritas 22 mutações, em geral *frameshift* e *nonsense* espalhadas aleatoriamente pelo gene, sem relação com o fenótipo.

O gene BHD codifica uma proteína denominada foliculina que se acumula em certos tecidos e parece ter ação supressora de tumor em função do achado frequente de perda de heterozigose e mutação do alelo remanescente. Faz parte da via de regulação de mTOR importante para proliferação e sobrevivência celular.[87]

Carcinoma de células renais e leiomiomatose hereditária

Desordem hereditária rara descrita em 2001 por Launonen et al., cujos indivíduos afetados apresentam risco de desenvolvimento de leiomiomas cutâneos e uterinos além de carcinoma de células renais que costuma ter comportamento agressivo e fatal.[88] O acometimento renal ocorre em 20 a 35% dos pacientes e a histologia mais relacionada é o carcinoma papilífero do tipo 2. São tumores únicos e unilaterais e têm comportamento agressivo. Em estudo do NIH 19 pacientes operados tinham idade média de 39 anos e apesar de possuírem tumores menores do que 7 cm, 57% já tinham metástases linfonodais e considerando os demais tumores, 49% tinham evidência de metástases já ao diagnóstico. Considerando-se a gravidade da neoplasia o acompanhamento desses pacientes deve ser cuidadoso, com exames de imagem anuais e intervenção cirúrgica imediata quando do diagnóstico do tumor renal. A cirurgia de preservação de néfron é questionável nesses casos. Noventa porcento das mulheres afetadas apresentam leiomiomas uterinos sendo que a metade é submetida a histerectomia antes dos 30 anos. O gene responsável pela síndrome foi mapeado no cromossomo 1q42-44 que corresponde ao sítio da fumarato hidratase, enzima responsável pela conversão do fumarato em malato no ciclo de Krebs. A falha do seu funcionamento induz o metabolismo glicolítico regulando positivamente HIF e consequentemente seus transcritos. Essa alteração tem proporcionado o uso de inibidores da via HIF por meio do uso de bevacizumabe e inibidores de HSP90 com agentes como 177-alilamino-17-desmetolxigeldamicina (17-AAG) que tem demonstrado ação em modelos animais.

Neoplasias epiteliais benignas

Oncocitoma

Oncocitoma é uma neoplasia epitelial renal benigna constituída por células grandes com citoplasma densamente eosinofílico rico em mitocôndrias. Foi descrito em 1942 por Zippel, representando 5% dos tumores renais e acomete preferencialmente o homem por volta da sétima década de vida. A apresentação e os aspectos nos exames de imagem são os mesmos dos demais tumores sólidos. Macroscopicamente são bem-circunscritos, acastanhados e eventualmente mostram uma cicatriz estrelada central. Microscopicamente são constituídos por ninhos, trabéculas ou blocos sólidos de células cúbicas com citoplasma amplo granuloso e densamente eosinofílico. Os núcleos em geral são redondos, regulares com eventual atipia que não tem significado prognóstico e não deve sofrer a graduação de Furhman. O diagnóstico diferencial mais importante é o carcinoma de células renais cromófobas. Ambos expressam CD-117, mas o carcinoma cromófobo expressa citoqueratina 7 forte e difusamente enquanto no oncocitoma essa positividade, quando presente, é focal.

Adenoma papilífero

É uma neoplasia epitelial de arquitetura tubular ou papilífera semelhante ao carcinoma papilífero do tipo I medindo menos do que 5 mm. É um achado comum de autópsia

sendo identificado em até 40% em indivíduos acima dos 70 anos. São lesões pequenas, esbranquiçadas visíveis na superfície do rim, frequentemente multifocais. Microscopicamente têm o mesmo aspecto do carcinoma de células renais papilífero do tipo I.

Câncer de testículo

Introdução

Câncer de testículo é um termo genérico utilizado para denominação da neoplasia de células germinativas, que corresponde a mais de 95% dos tumores testiculares. É o tumor sólido mais frequente do homem jovem, representa entre 1% e 1,5% das neoplasias que acometem o sexo masculino e 5% dos tumores urológicos. Nos últimos 30 anos têm-se registrado um aumento na incidência das neoplasias de células germinativas testiculares, principalmente nos países ocidentais, incluindo o Brasil, onde existem 2 a 6/100.000 novos casos anuais. Diferenças étnicas e geográficas são bastante evidentes sendo que os países escandinavos, principalmente a Dinamarca apresentam a maior incidência mundial com 10/100.000 novos casos anuais, enquanto em algumas regiões, como em Cuba os números são de 0,3/100.000.

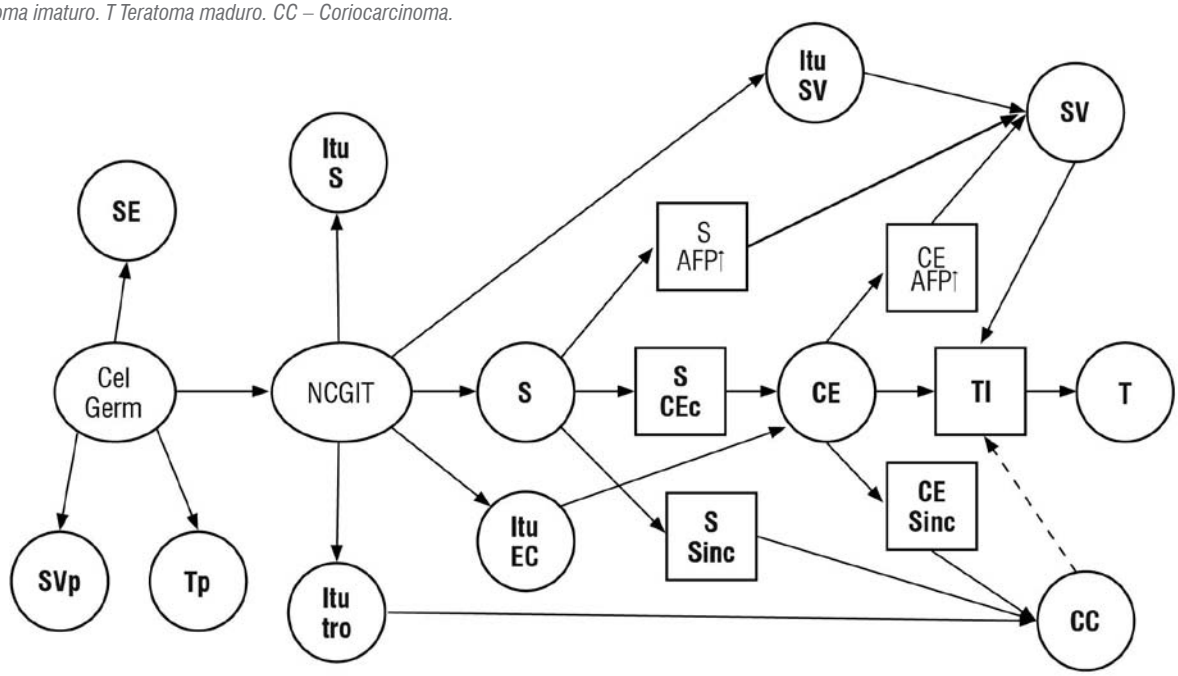
Sua etiologia é desconhecida, sendo os fatores mais bem identificados a criptorquidia, o testículo atrófico ou hipotrófico (< 12 ml), as síndromes disgenéticas, principalmente Klinefelter, história familiar de câncer de testículo e história prévia de infertilidade ou tumor testicular. Tem-se relatado recentemente uma correlação importante entre as condições ambientais e a incidência do câncer testicular, sendo bem caracterizado o aumento da incidência da neoplasia em filhos de mães que têm o hábito de fumar.[89]

Fortes evidências apontam para susceptibilidade genética ao câncer de testículo. O risco do desenvolvimento do tumor é maior entre irmãos, pais e irmãos gemelares. Nos tumores que acometem o adulto as características genéticas são bem estabelecidas com ganhos dos cromossomos 7, 8, 12, 21 e X, e perdas nos cromossomos 11, 13 e 18. Em 1982 descreveu-se uma anormalidade cromossômica específica, o isocromossomo 12, i(12p) que é identificada em 80% dos tumores testiculares, seminomas e não seminomas. O gene responsável pelo desenvolvimento das neoplasias presente no cromossomo 12 ainda não foi identificado e tem como candidatos os genes KITLG, NANOG, KRAS2, BCAT1 e CCND2.[90] Recentemente um novo locus de susceptibilidade foi localizado no cromossomo Xq27.

Histogênese

Os tumores germinativos têm origem na neoplasia de células germinativas intratubular inclassificável (NCGIT) (Figura 26). Essa lesão se caracteriza pela proliferação de células semelhantes às do seminoma. O i(12p) já pode ser identificado nessa lesão *in situ*, assim como outras anormalidades cromossômicas comuns aos tumores testiculares. Essas observações implicam na origem seminomatosa dos demais tipos de tumores de células germinativas. Essa hipótese é reforçada pelo fato de indivíduos com tumores primários seminomatosos apresentarem em até 40% das ve-

Figura 26. *Histogênese das neoplasias de células germinativas do testículo proposto por Skakkebaek em 1991. SE – Seminoma espermatocítico. Svp – Tumor do saco vitelino pediátrico. Tp – Teratoma pediátrico. ITU S – Seminoma in situ. NCGIT – Neoplasia de células germinativas intratubular. ITU tro – Neoplasia trofoblástica intratubular. ITU EC – Carcinoma embrionário intratubular. S – Seminoma. S CEc – Seminoma e carcinoma embrionário. S AFP↑- Seminoma com elevação de alfafetoproteína. S Sinc – Seminoma com sinciciotrofoblasto. CE – Carcinoma embrionário. ITU Sv – Tumor do saco vitelino intratubular. CE Sinc – Carcinoma embrionário com sinciciotrofoblasto. CE AFP↑- Carcinoma embrionário com expressão de Alfa-fetoproteína. SV – Tumor do saco vitelino. TI Teratoma imaturo. T Teratoma maduro. CC – Coriocarcinoma.*



zes, metástases com outros componentes de neoplasia germinativa. Também de 10 a 20% dos seminomas apresentam células de sinciciotrofoblasto.

Patologia das neoplasias de células germinativas do testículo

De modo genérico metade dos tumores de células germinativas que acometem o adulto são seminomas e os demais 50% não seminomas, em geral constituídos por associações dos variados componentes. A classificação da neoplasia segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) está descrita na tabela 8.

A adequada classificação e avaliação histológica dos parâmetros prognósticos dos tumores testiculares são fundamentais para a condução da terapia e previsão do prognóstico, que hoje têm índices de cura superiores a 95%.

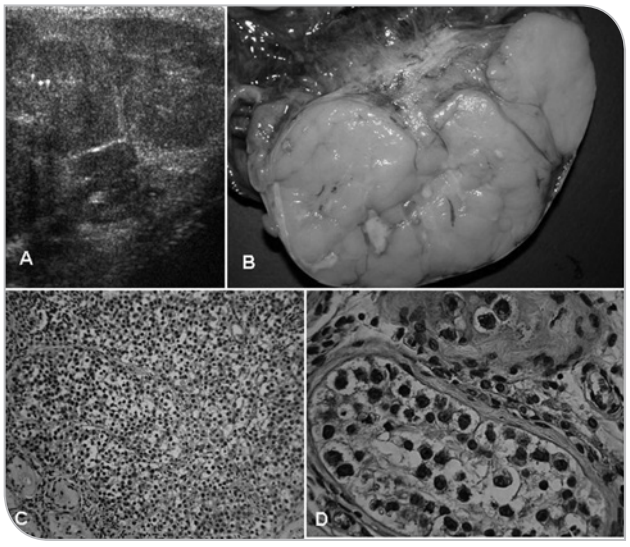
Tabela 8. *Classificação das neoplasias de células germinativas do testículo segundo a OMS.*

Tumores de células germinativas
Neoplasia de células germinativas intratubular inclassificável
Tumores de um tipo histológico
Seminoma Seminoma com células do sinciciotrofoblasto
Seminoma espermatocítico Seminoma espermatocítico com sarcoma
Carcinoma embrionário
Tumor do saco vitelino
Tumores trofoblásticos Coriocarcinoma Neoplasias trofoblásticas outras Coriocarcinoma monofásico Tumor trofoblástico do sítio placentário
Teratoma Cisto dermoide Teratoma monodérmico Teratoma com malignidades somáticas
Tumores mistos Carcinoma embrionário e teratoma Teratoma e seminoma Coriocarcinoma e teratoma/carcinoma embrionário
Outros

Seminoma

Metade dos tumores de células germinativas são seminomas. Acomete o homem em geral 10 anos mais velho que os tumores não seminomatosos, com a idade média de 40 anos. Não compromete a criança e é muito raro no adolescente. Não se associa a marcadores tumorais séricos, podendo haver elevação de gonadotrofina coriônica (hCG) em 10% dos casos, tipicamente em torno de 100 IU/ml, quando existem células do sinciciotrofoblasto associadas. Níveis maiores podem caracterizar doença volumosa ou a associação com coriocarcinoma. Macroscopicamente caracterizam-se por massas sólidas bem delimitadas, lobuladas, de aspecto homogêneo, coloração branco-acinzentada ou rósea, raramente exibindo focos de necrose e hemorragia. O tamanho médio é 5 cm, raramente excedendo 10 cm. Podem ocorrer em região inguinal ou intra-abdominal em testículos que não sofreram a migração regular. Aproximadamente 90% dos seminomas estão confinados ao testículo e em menos de 10% existe a invasão de túnica albugínea ou epidídimo. Microscopicamente são constituídos por células grandes, de citoplasma amplo e claro, núcleo volumoso, com cromatina condensada e nucléolo exuberante. Tem citoplasma bem marcado e as células são individualizadas. Arranjam-se em cordões separados por septos fibrosos delicados contendo quantidade variável de linfócitos (Figura 27). Tem característica de crescimento sólido, obliterando completamente a arquitetura habitual do testículo, havendo um crescimento do tipo intersticial, entre os túbulos remanescentes apenas na periferia. NCGIT é comum no tecido adjacente ao tumor, assim como a atrofia dos túbulos seminíferos e microcalcificações. Células do sinciciotrofoblasto podem ser identificadas em 4 a 7% dos tumores, mas o uso de anticorpo anti-hCG pela técnica de imuno-histoquímica reconhece diferenciação de sinciciotrofoblasto em até 25% das vezes. Os seminomas tipicamente expressam fosfatase alcalina placentária e CD117 (c-kit) o que é útil na diferenciação com os demais tipos de tumor. O diagnóstico diferencial mais importante é o carcinoma embrionário (CE) sólido. O CE exibe maior pleomorfismo nuclear e padrão de crescimento sincicial, não sendo possível a delimitação clara dos limites da célula. O infiltrado linfocitário é raro no CE e a expressão imuno-histoquímica de fosfatase alcalina placentária e CD117 é bastante exuberante no seminoma. Mais raramente pode-se erroneamente interpretar como seminoma tumor de células de Leydig, principalmente o tipo de células claras vacuolizadas, tumor de células de Sertoli, linfomas de grandes células e neoplasias metastáticas. Porém o perfil de expressão de antígenos por imuno-histoquímica auxiliam no diagnóstico correto.

Figura 27. *Aspecto ultrassonográfico, macroscópico e microscópico do seminoma.*



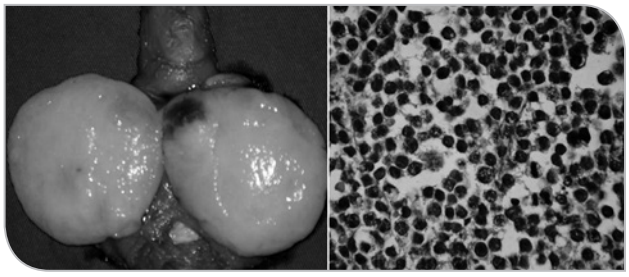
Fatores prognósticos

- **Tamanho** – o tamanho é importante fator prognóstico nos seminomas. Maase e col. demonstraram recidiva em 4 anos de 6% em tumores menores do que 3 cm, 18% com tumores entre 3 e 6 cm e 36% para tumores maiores do que 6 cm. Mais recentemente considera-se 4 cm a dimensão com influência no prognóstico.
- **Invasão da *rete testis*** – associado ao tamanho, este é o fator prognóstico mais importante no seminoma. Warde e col. demonstraram sobrevida livre de recidiva em 5 anos de 86% para seminomas não infiltrativos na *rete testis* contra 77% para tumores comprometendo a estrutura.
- **Invasão vascular** – desde os anos 80 considera-se a invasão vascular como um dos mais importantes fatores prognóstico nos seminomas. Os índices de progressão de doença em tumores com invasão vascular vão de 20 a 33%, contra 4 a 10% nos tumores sem essa característica.[91]

Seminoma espermatocítico

Entidade absolutamente distinta do seminoma clássico, não segue a mesma via de carcinogênese ou epidemiologia dos demais tumores germinativos. Representa apenas de 1,2 a 4,5% das neoplasias do testículo e acomete o homem com idade média de 52 a 58,8 anos em diferentes séries. São unilaterais, têm comportamento benigno quando não associados a sarcoma e não apresentam marcadores séricos. Na presença de sarcoma os pacientes em geral morrem de doença metastática com sobrevida média de um ano. Macroscopicamente são sólidos, bem circunscritos, acinzentados e de aspecto gelatinoso. O tamanho médio é de 7 cm, variando de 2 a 20 cm. Tumores grandes podem exibir necrose e hemorragia, que quando extensas, sugerem a associação com sarcoma. Microscopicamente é caracterizado pela proliferação de células polimórficas que lembra a espermatogênese, motivo pelo qual Masson em 1946 o nomeou seminoma espermatocítico. As células são isoladas em meio a estroma edematoso ou mixoide (Figura 28). Não existe a trabeculação clássica do seminoma, ou a infiltração linfocitária. Em geral não expressa fosfatase alcalina placentária ao exame imuno-histoquímico e citoqueratina 18 pode ser positiva de padrão citoplasmático, puntiforme. Em 6% associam-se a sarcomas, sendo identificados, nesta ocasião, os dois componentes contíguos. São descritos rabdomiossarcoma, sarcoma de células fusiformes e condrossarcomas. A anormalidade mais frequente é o ganho do cromossomo 9. Os diagnósticos diferenciais mais importantes são o seminoma clássico e o linfoma. O seminoma apresenta os septos fibrosos e o infiltrado inflamatório e o linfoma tem crescimento intersticial em meio aos túbulos seminíferos, além da positividade característica para o Antígeno Leucocitário Comum (LCA-CD45). Na presença do componente sarcomatoso, o diferencial é com o sarcoma paratesticular ou diferenciação sarcomatosa de tumor de células germinativas não seminomatoso. A presença de áreas típicas de seminoma espermatocítico afasta essas possibilidades.[92]

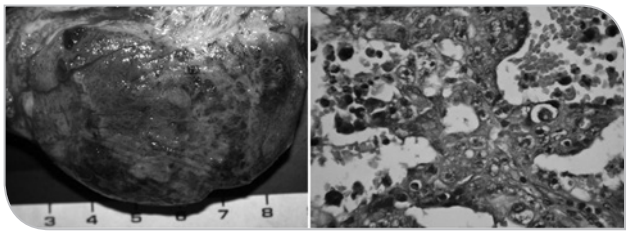
Figura 28. *Aspecto macroscópico e microscópico do seminoma espermatocítico.*



Carcinoma embrionário

É mais frequentemente associado aos demais tumores de células germinativas ocorrendo na forma pura apenas de 2 a 10% das vezes. Acomete o homem por volta dos 30 anos, 10 anos antes dos seminomas. O crescimento rápido, em geral, é a razão de sintomas como dor testicular simulando torção. Macroscopicamente os tumores de células germinativas não seminomatosos, incluindo o CE são heterogêneos, acinzentados, friáveis de limites irregulares, infiltrativos, sendo frequente a presença de necrose e hemorragia. O tamanho médio é 4 cm e podem se estender além dos limites do testículo. Microscopicamente são constituídos por células grandes, de núcleos acentuadamente pleomórficos e hipercromáticos, citoplasma amplo, eosinofílico, de limites pouco nítidos que quando dispostos em blocos sólidos conferem à neoplasia um aspecto sincicial. O número de mitoses é exuberante com figuras atípicas. Frequentemente estão presentes as denominadas células amassadas (*smudged cells*), de aspecto degenerado, importantes nos diagnósticos diferenciais com o seminoma e tumor do saco vitelino. Arranjam-se em blocos sólidos ou formam papilas e glândulas (Figura 29). O perfil imuno-histoquímico inclui expressão de CD30 e citoqueratinas. É importante o diagnóstico diferencial do carcinoma embrionário sólido com o tumor do saco vitelino, seminoma e coriocarcinoma. O maior pleomorfismo nuclear, o aspecto sincicial e a presença das células degeneradas no carcinoma embrionário ajudam no diagnóstico, assim como o perfil imuno-histoquímico. Entre os tumores não germinativos são importantes os linfomas anaplásicos e o tumor de células de Sertoli maligno.[93]

Figura 29. *Aspecto macroscópico dos tumores; germinativas não seminomas do testículo. São tumores heterogêneos, avermelhados frequentemente exibindo necrose e hemorragia. A microscopia ilustra o padrão histológico do carcinoma embrionário.*



Tumor do saco vitelino

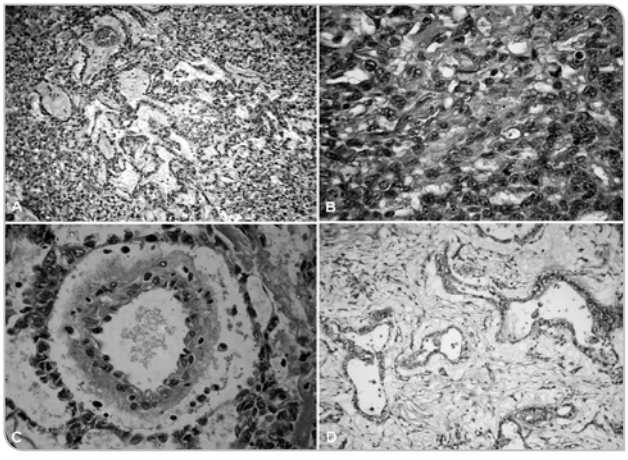
O tumor do saco vitelino ou tumor do seio endodérmico é a neoplasia de células germinativas mais frequente na criança, que em geral se manifesta dos 2 aos 8 anos. A via de

carcinogênese do tumor que afeta a criança é distinta daquela do adulto, não se relacionando com criptorquidia ou aos demais fatores de risco. Também apresentam um comportamento mais benigno, e no estádio I a cirurgia é o único tratamento nessa faixa etária. No adulto é um dos componentes mais frequentes do tumor misto de células germinativas e tipicamente estão associados à elevação sérica de α-fetoproteína (AFP). Macroscopicamente são sólidos, acinzentados ou amarelados, não encapsulados, amolecidos, sendo frequentes a hemorragia e a presença de áreas císticas. Microscopicamente são descritos onze diferentes aspectos listados abaixo que não têm significado prognóstico (Figura 30).

1. Microcístico ou reticular
2. Macrocístico
3. Seio endododérmico
4. Papilífero
5. Sólido
6. Glandular-alveolar
7. Mixoide
8. Fusiforme, sarcomatoso
9. Polivesicular
10. Hepatoide
11. Parietal

Apresentam forte expressão de AFP e citoqueratinas. O diagnóstico diferencial mais importante é a forma sólida do carcinoma embrionário e o seminoma. Na infância, na presença dos padrões sólido e microcístico deve-se considerar a possibilidade do tumor de células da granulosa juvenil. Nesses casos a expressão imuno-histoquímica de AFP é fundamental. A forma glandular deve ser distinta do teratoma. Nessa situação, a presença de outras formas do tumor do saco vitelino, assim como dos demais componentes do teratoma, auxiliam o diagnóstico definitivo. O padrão sarcomatoso pode ser confundido com as formas inclassificáveis dos tumores do cordão sexual. A expressão forte e difusa de citoqueratinas pelo tumor do saco vitelino é importante nessa situação.[93]

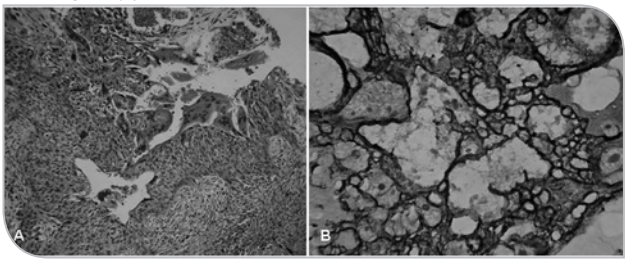
Figura 30. *Alguns aspectos microscópicos importantes para o diagnóstico do tumor do saco vitelino. (A) Padrão seio endodérmico caracterizado por aspecto labiríntico da disposição das células tumorais, surpreendendo-se na porção superior da figura o corpúsculo de Schiller-Duval caracterizado pela disposição das células em torno de um vaso que está em destaque abaixo na figura (C). A deposição de material hialino eosinofílico do tipo membrana basal entre as células, também é característico dessa neoplasia (B). (D) Ilustração de um tipo raro de apresentação que é o tipo glandular.*



Coriocarcinoma

Representa menos de 1% dos tumores de células germinativas do testículo e está presente em 8% dos tumores mistos. Por definição é constituído por cito e sinciciotrofoblasto. Os pacientes em geral são jovens, com 25 a 30 anos e o sintoma mais comum está relacionado às metástases. Diferentemente dos demais tumores de células germinativas sua disseminação é hematogênica, sendo o pulmão, fígado e o sistema nervoso central frequentemente acometidos por metástases. Tipicamente os pacientes apresentam altos níveis séricos de hCG. Macroscopicamente são, em geral, pequenos e hemorrágicos. Em alguns casos se observa regressão completa e substituição por cicatriz fibrosa. Microscopicamente são constituídos por proporção variável de uma mistura de cito e sinciciotrofoblasto, arranjados em geral ao redor de áreas hemorrágicas (Figura 31). A invasão vascular é uma característica da neoplasia. Tipicamente expressam hCG no exame imuno-histoquímico.[94]

Figura 31. *(A) Característica microscópica do coriocarcinoma com a presença de cito e sinciciotrofoblasto arranjados ao redor de área hemorrágica. (B) Expressam fortemente hCG.*

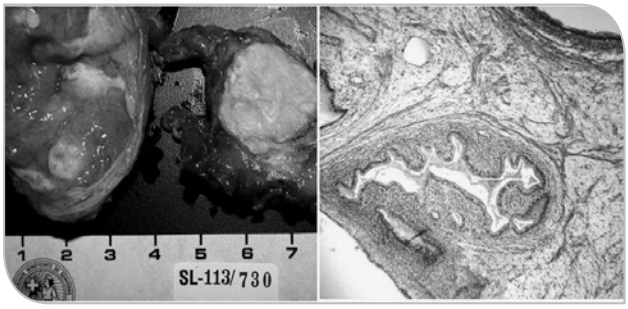


Teratoma

Tumor constituído por elementos dos diferentes folhetos germinativos, endoderma, ectoderma e mesoderma, que podem ser maduros ou imaturos. Na criança, em geral se apresenta na forma pura e junto com o tumor do seio endodérmico é a neoplasia de células germinativas mais comum. O teratoma na pré-puberdade é considerado benigno. Diferentemente dos teratomas que acontecem no adulto, independentemente do fato de serem maduros ou imaturos são considerados sempre malignos, com comportamento semelhante aos demais tumores de células germinativas não seminomatosos. No adulto, como forma pura é raro, representa de 2,7 a 7%, estando presente em aproximadamente 50% nos tumores mistos de células germinativas. Pode estar associado a elevação de AFP e hCG. Macroscopicamente são tumores heterogêneos, dependendo da sua constituição. A presença de cistos e cartilagem é comum. Osso e tecidos pigmentados também podem estar presentes. Microscopicamente os tumores maduros são constituídos por cistos revestidos por epitélio escamoso queratinizado, epitélio cilíndrico ciliado do tipo respiratório ou glandular colônico. Tecido muscular liso e cartilagem são bastante comuns (Figura 32). Neuroglia, epitélio retiniano pigmentado e tecido ósseo e de medular óssea também são identificados. Pâncreas e

tecido tireoideano são mais raros. Os cistos dermoides são formas especiais de teratoma, são raros, constituídos por epitélio escamoso queratinizante contendo pelos e demais constituintes da pele. Os teratomas imaturos contêm elementos semelhantes aos tecidos embrionários, incluindo tecido adiposo de aspecto mixoide, glândulas intestinais do tipo fetal e estroma fusocelular inespecífico. Cordões hepáticos do tipo fetal podem ser visualizados ao lado de eritroblastos. Blastema, tecido neuroepitelial e rabdomioblastos podem fazer parte da lesão.

Figura 32. *Aspecto macroscópico e microscópico do teratoma. Note o padrão heterogêneo a macroscopia com a presença de tecido cartilaginoso. A microfotografia mostra glândulas de padrão cólico e respiratório em meio a tecido fibroconjuntivo e muscular liso.*



Teratoma com malignidades somáticas

São tumores somáticos, carcinomas ou sarcomas que se originam em teratomas. Ocorrem em 3 a 6% dos teratomas sendo representados principalmente por sarcomas indiferenciados ou com diferenciação muscular estriada. Osteossarcomas, condrossarcomas, fibro-histiocitoma maligno e tumor maligno da bainha nervosa são descritos. Tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) têm sido encontrados frequentemente. As neoplasias epiteliais são representadas pelo carcinoma epidermoide, adenocarcinoma e carcinomas neuroendócrinos. O tumor maligno limitado ao testículo não afeta o prognóstico, diferentemente da presença da malignidade somática no sítio metastático onde é fator de mau prognóstico. Geralmente não respondem à quimioterapia e a ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha.[95]

Fatores prognósticos dos tumores de células germinativas não seminomatosos

Após a cirurgia, cerca de 30% dos pacientes com neoplasia de células germinativas não seminoma desenvolverão recidiva. Acredita-se que mesmo quando em estádio clínico I, metástases ocultas já estejam presentes caso haja um ou mais dos fatores de risco abaixo:

1. Carcinoma embrionário puro
2. Carcinoma embrionário em volume maior que 2 ml ou maior que 50% da neoplasia
3. Invasão angiolinfática
4. Tumor localmente avançado
5. Ausência de teratoma maduro
6. Teratoma correspondendo a menos de 50% da neoplasia
7. Ausência de tumor do saco vitelino
8. Presença de coriocarcinoma
9. Alta atividade proliferativa avaliada por citometria de fluxo (fase S) ou imuno-histoquímica (Ki-67)
10. Índices de DNA hipertetraploide ou hiperpentaploide

Existem alguns estudos publicados relacionados à determinação do prognóstico da neoplasia de células germinativas não seminoma avançada. Os principais fatores são:

1. Metástases viscerais não pulmonares. Ósseas, hepáticas e em sistema nervoso central
2. AFP > 1.000 IU/L
3. hCG > 10.000 IU/L
4. Massa mediastinal > 5 cm
5. Metástases pulmonares em número maior do que 20
6. Ausência de carcinoma embrionário no tumor primário
7. Pacientes com mais idade ao diagnóstico

Estadiamento TNM (Tabela 9)

O estadiamento dos tumores do testículo inclui a determinação de T, N, M e marcadores séricos representados pela letra S. Para isso, requer exames clínicos como exames de imagem de tórax, abdômen e pelve, marcadores séricos, DHL, AFP e hCG, além da avaliação histológica do produto de orquiectomia. A avaliação macroscópica do espécime cirúrgico deve ser cuidadosa, com representação ampla da neoplasia, com inclusão das áreas de hemorragia, necrose, sólidas, císticas e mucinosas para identificação de todos os componentes do tumor. Deve-se representar a extensão ou não da lesão à túnica albugínea, epidídimo, *rete testis* e cordão espermático. O parênquima não tumoral deve ser examinado para identificação de neoplasia de células germinativas intratubular relacionada a um maior risco de tumor no testículo contralateral.

Quando indicada a linfadenectomia retroperitoneal o espécime cirúrgico deve ser examinado de modo padronizado com representação de todos os linfonodos com seu tecido adiposo adjacente para avaliação da extensão da neoplasia para essa região, anotando-se o diâmetro do linfonodo maior e o tecido perinodal representado para avaliação de seu comprometimento.

Tabela 9. *Estadiamento TNM 2010.*

T – Tumor primário	
pTX	Tumor primário não pode ser avaliado
pT0	Ausência de tumor primário
pTis	Neoplasia de células germinativas intratubular
pT1	Tumor limitado ao testículo e epidídimo. Não há invasão vascular ou linfática. Pode haver invasão da albugínea, mas não da túnica vaginal
pT2	Tumor limitado ao testículo e epidídimo, mas com invasão vascular e/ou linfática, ou tumor estendendo-se pela albugínea até a túnica vaginal
pT3	Tumor invade o cordão espermático, com ou sem invasão vascular e /ou linfática

pT4	Tumor invade o escroto com ou sem invasão vascular e/ ou linfática
N – Linfonodos regionais clínico	
NX	Linfonodos não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos
N1	Metástases com massa menor ou igual a 2 cm, ou múltiplos linfonodos, nenhum maior do que 2 cm
N2	Metástases com massa maior do que 2 cm, mas menor do que 5 cm, ou múltiplos linfonodos maiores do que 2 cm, mas menores do que 5 cm
N3	Metástases com massa maior do que 5 cm
pN – Linfonodos regionais patológico	
pNX	Linfonodo regional não pode ser avaliado
pN0	Ausência de metástases em linfonodos
pN1	Metástase com um linfonodo com 2 cm ou menos, e número menor ou igual a 5 linfonodos positivos, nenhum maior do que 2 cm
pN2	Metástase com um linfonodo maior do que 2 cm, menor do que 5 cm, ou mais do que 5 linfonodos positivos, nenhum maior do que 5 cm. Não pode haver extensão tumoral extranodal
pN3	Metástases com um linfonodo maior do que 5 cm
M – Metástases a distância	
M0	Ausência de metástases
M1	Metástases a distância
M1a	Metástases pulmonares, ou em linfonodos não regionais
M1b	Metástases outras que não em pulmão ou linfonodos não regionais
S – Marcadores séricos	
SX	Marcadores indisponíveis ou não avaliados
S0	Marcados estudados em níveis normais
S1	DHL < 1,5x limite da normalidade e hCG < 5000 IU/ml e AFP < 1.000 IU/ml
S2	DHL 1,5-10x limite da normalidade ou hCG 5.000-50.000 IU/ml ou AFP 1.000-10.000 IU/ml
S3	DHL > 10x limite da normalidade ou hCG > 50.000 IU/ml ou AFP > 10.000 IU/ml

Regressão espontânea dos tumores de células germinativas do testículo

Eventualmente pacientes com tumores de células germinativas extragonadal não apresentam tumor primário no testículo.

Alguns tumores têm origem extragonadal, principalmente aqueles confinados à pineal. Mas em certas ocasiões, como massas isoladas retroperitoneais, acredita-se que sejam doença metastática associada à regressão do tumor primário. Esta entidade, denominada como *burn out*, é descrita com maior frequência nos coriocarcinomas, mas também ocorre nos demais tumores de células germinativas.

Avaliação dos espécimens pós-quimioterapia

As neoplasias de células germinativas do testículo são muito sensíveis aos esquemas atuais de quimioterapia, resultando em um decréscimo acentuado do tamanho das massas tumorais.

Massas persistentes pós-quimioterapia são ressecadas cirurgicamente e a sua avaliação histológica é fundamental para o direcionamento do tratamento do paciente. Após os esquemas atuais existe mais de 60% de encontro de fibrose e necrose, 30% de teratoma e aproximadamente 15% de tumor de células germinativas residual. A presença de neoplasia residual tem impacto importante na sobrevida câncerespecífica em 10 anos que é de 87% após o encontro de fibrose ou teratoma e de apenas 47% quando existe tumor de células germinativas. A persistência de elevação de AFP e massas volumosas retroperitoneais são os parâmetros mais importantes para previsão de neoplasia residual.

Referências

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2012 Jan-Feb;62(1):10-29. PubMed PMID: 22237781. Epub 2012/01/13. eng.
2. Ruijter E, van de Kaa C, Miller G, Ruiter D, Debruyne F, Schalken J. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. Endocrine reviews. 1999 Feb;20(1):22-45. PubMed PMID: 10047972.
3. Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. Science. 1996 Nov 22;274(5291):1371-4. PubMed PMID: 8910276. Epub 1996/11/22. eng.
4. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. The New England journal of medicine. 2012 Jan 12;366(2):141-9. PubMed PMID: 22236224.
5. Stanford JL, Just JJ, Gibbs M, Wicklund KG, Neal CL, Blumenstein BA, et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk. Cancer research. 1997 Mar 15;57(6):1194-8. PubMed PMID: 9067292.
6. Liu H, Wang B, Han C. Meta-analysis of genome-wide and replication association studies on prostate cancer. The Prostate. 2011 Feb 1;71(2):209-24. PubMed PMID: 20690139. Epub 2010/08/07. eng.
7. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. The American journal of surgical pathology. 2005 Sep;29(9):1228-42. PubMed PMID: 16096414.
8. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. The Journal of urology. 1989 Jul;142(1):71-4; discussion 4-5. PubMed PMID: 2659827.
9. Bittner N, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Adamovich E, Wallner KE. Greater biopsy core number is associated with improved biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010 Nov 15;78(4):1104-10. PubMed PMID: 20864268.
10. Afaq A, Koh DM, Padhani A, van As N, Sohaib SA. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer. BJU international. 2011 Dec;108(11):1716-22. PubMed PMID: 21631696.
11. Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. The American journal of surgical pathology. 2005 Sep;29(9):1201-7. PubMed PMID: 16096410.
12. Bonkhoff H, Wheeler TM, van der Kwast TH, Magi-Galluzzi C, Montironi R, Cohen RJ. Intraductal carcinoma of the prostate: Precursor or aggressive phenotype of prostate cancer? The Prostate. 2012 Sep 4. PubMed PMID: 22949099.
13. Tavora F, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasialike ductal adenocarcinoma of the prostate: a clinicopathologic study of 28

cases. The American journal of surgical pathology. 2008 Jul;32(7):1060-7. PubMed PMID: 18496142.
14. Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. The Journal of urology. 2001 Aug;166(2):402-10. PubMed PMID: 11458037.
15. Leite KR, Camara-Lopes LH, Cury J, Dall'oglio MF, Sanudo A, Srougi M. Prostate cancer detection at rebiopsy after an initial benign diagnosis: results using sextant extended prostate biopsy. Clinics. 2008 Jun;63(3):339-42. PubMed PMID: 18568243. Pubmed Central PMCID: 2664245.
16. Leite KR, Srougi M, Sanudo A, Dall'oglio MF, Nesrallah A, Antunes AA, et al. The use of immunohistochemistry for diagnosis of prostate cancer. International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology. 2010 Sep-Oct;36(5):583-90. PubMed PMID: 21044375.
17. Moreira Leite KR, Camara-Lopes LH, Dall'Oglio MF, Cury J, Antunes AA, Sanudo A, et al. Upgrading the Gleason score in extended prostate biopsy: implications for treatment choice. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009 Feb 1;73(2):353-6. PubMed PMID: 18774658.
18. Moradi M, Salcudean SE, Chang SD, Jones EC, Buchan N, Casey RG, et al. Multiparametric MRI maps for detection and grading of dominant prostate tumors. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2012 Jun;35(6):1403-13. PubMed PMID: 22267089.
19. Leite KR, Srougi M, Bevilacqua RG, Dall'Oglio M, Andreoni C, Kaufmann JR, et al. Quantification of tumor extension in prostate biopsies - importance in the identification of confined tumors. International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology. 2003 Nov-Dec;29(6):497-501. PubMed PMID: 15748302.
20. Rubin MA, Bassily N, Sanda M, Montie J, Strawderman MS, Wojno K. Relationship and significance of greatest percentage of tumor and perineural invasion on needle biopsy in prostatic adenocarcinoma. The American journal of surgical pathology. 2000 Feb;24(2):183-9. PubMed PMID: 10680885.
21. Katz B, Srougi M, Dall'oglio M, Nesrallah AJ, Sant'anna AC, Pontes J, Jr., et al. Perineural invasion detection in prostate biopsy is related to recurrence-free survival in patients submitted to radical prostatectomy. Urologic oncology. 2011 Jul 25. PubMed PMID: 21795075.
22. Motamedinia P, Richard JL, McKiernan JM, Decastro GJ, Benson MC. Role of immediate confirmatory prostate biopsy to ensure accurate eligibility for active surveillance. Urology. 2012 Nov;80(5):1070-4. PubMed PMID: 23107398.
23. Katz B, Srougi M, Dall'oglio M, Nesrallah AJ, Sant'anna AC, Pontes J, Jr., et al. Are we able to correctly identify prostate cancer patients who could be adequately treated by focal therapy? Urologic oncology. 2011 Mar 30. PubMed PMID: 21458310.
24. Brimo F, Montironi R, Egevad L, Erbersdobler A, Lin DW, Nelson JB, et al. Contemporary Grading for Prostate Cancer: Implications for Patient Care. European urology. 2012 Oct 17. PubMed PMID: 23092544. Epub 2012/10/25. Eng.
25. Crook JM, Malone S, Perry G, Eapen L, Owen J, Robertson S, et al. Twenty-four-month postradiation prostate biopsies are strongly predictive of 7-year disease-free survival: results from a Canadian randomized trial. Cancer. 2009 Feb 1;115(3):673-9. PubMed PMID: 19117039.
26. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. European urology. 2012 May;61(5):961-71. PubMed PMID: 22280856.
27. Trock BJ, Guo CC, Gonzalgo ML, Magheli A, Loeb S, Epstein JI. Tertiary Gleason patterns and biochemical recurrence after prostatectomy: proposal for a modified Gleason scoring system. The Journal of urology. 2009 Oct;182(4):1364-70. PubMed PMID: 19683280.
28. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1999 Apr 21;281(15):1395-400. PubMed PMID: 10217055.
29. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2011 Jan;24(1):16-25. PubMed PMID: 20818340.
30. Carvalhal GF, Daudi SN, Kan D, Mondo D, Roehl KA, Loeb S, et al. Correlation between serum prostate-specific antigen and cancer volume in prostate glands of different sizes. Urology. 2010 Nov;76(5):1072-6. PubMed PMID: 20846711. Pubmed Central PMCID: 2975771.
31. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2011 Jan;24(1):48-57. PubMed PMID: 20729812.
32. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2011 Jan;24(1):39-47. PubMed PMID: 20818343.
33. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2011 Jan;24(1):26-38. PubMed PMID: 20802467.
34. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. European urology. 2009 Jun;55(6):1251-65. PubMed PMID: 19297079.
35. Antunes AA, Srougi M, Dall'Oglio MF, Crippa A, Paranhos M, Cury J, et al. Microvascular invasion is an independent prognostic factor in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology. 2006 Nov-Dec;32(6):668-75; discussion 75-7. PubMed PMID: 17201944.
36. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International journal of cancer Journal international du cancer. 2010 Dec 15;127(12):2893-917. PubMed PMID: 21351269.
37. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):4-34. PubMed PMID: 16399414.
38. Kiriluk KJ, Prasad SM, Patel AR, Steinberg GD, Smith ND. Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures. Urologic oncology. 2012 Mar-Apr;30(2):199-211. PubMed PMID: 22385990.
39. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. Cancer. 2000 Feb 1;88(3):625-31. PubMed PMID: 10649257.
40. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. The Journal of urology. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2414-22; discussion 22. PubMed PMID: 17085118.
41. McKenney JK, Desai S, Cohen C, Amin MB. Discriminatory immunohistochemical staining of urothelial carcinoma in situ and non-neoplastic urothelium: an analysis of cytokeratin 20, p53, and CD44 antigens. The American journal of surgical pathology. 2001 Aug;25(8):1074-8. PubMed PMID: 11474293.
42. Brown AL, Cohen RJ. Inverted papilloma of the urinary tract. BJU international. 2011 Apr;107 Suppl 3:24-6. PubMed PMID: 21492372.
43. Picozzi S, Casellato S, Bozzini G, Ratti D, Macchi A, Rubino B, et al. Inverted papilloma of the bladder: A review and an analysis of the recent literature of 365 patients. Urologic oncology. 2012 Apr 18. PubMed PMID: 22520573.
44. Bostwick DG, Mikuz G. Urothelial papillary (exophytic) neoplasms. Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2002 Aug;441(2):109-16. PubMed PMID: 12189499.
45. Jones TD, Cheng L. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: evolving terminology and concepts. The Journal of urology. 2006 Jun;175(6):1995-2003. PubMed PMID: 16697785.
46. Chen Z, Ding W, Xu K, Tan J, Sun C, Gou Y, et al. The 1973 WHO Classification Is More Suitable than the 2004 WHO Classification for Predicting Prognosis in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. PloS one. 2012;7(10):e47199. PubMed PMID: 23082147. Pubmed Central PMCID: 3474808.
47. Borden LS, Jr., Clark PE, Hall MC. Bladder cancer. Current opinion in oncology. 2005 May;17(3):275-80. PubMed PMID: 15818174.
48. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2009 Jun;22 Suppl 2:S96-S118. PubMed PMID: 19494856.
49. Lin O, Cardillo M, Dalbagni G, Linkov I, Hutchinson B, Reuter VE. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2003 Dec;16(12):1289-98. PubMed PMID: 14681330.
50. Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, Grossman HB, Siefker-Radtke AO, Tamboli P, et al. Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. Cancer. 2007 Jul 1;110(1):62-7. PubMed PMID: 17542024.
51. Bex A, Nieuwenhuijzen JA, Kerst M, Pos F, van Boven H, Meinhardt W, et al. Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. Urology. 2005 Feb;65(2):295-9. PubMed PMID: 15708041.

52. Nigwekar P, Tamboli P, Amin MB, Osunkoya AO, Ben-Dor D, Amin MB. Plasmacytoid urothelial carcinoma: detailed analysis of morphology with clinicopathologic correlation in 17 cases. The American journal of surgical pathology. 2009 Mar;33(3):417-24. PubMed PMID: 19011563.
53. Manunta A, Vincendeau S, Kiriakou G, Lobel B, Guille F. Non-transitional cell bladder carcinomas. BJU international. 2005 Mar;95(4):497-502. PubMed PMID: 15705067.
54. Brunocilla E, Pernetti R, Martorana G. The prognostic role of lymphovascular invasion in urothelial-cell carcinoma of upper and lower urinary tract. Anticancer research. 2011 Oct;31(10):3503-6. PubMed PMID: 21965769.
55. Chandra A, Griffiths D, McWilliam LJ. Best practice: gross examination and sampling of surgical specimens from the urinary bladder. Journal of clinical pathology. 2010 Jun;63(6):475-9. PubMed PMID: 20498023.
56. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. The Journal of pathology. 1997 Oct;183(2):131-3. PubMed PMID: 9390023.
57. Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. The Urologic clinics of North America. 2008 Nov;35(4):581-92; vi. PubMed PMID: 18992612.
58. Shen SS, Truong LD, Scarpelli M, Lopez-Beltran A. Role of immunohistochemistry in diagnosing renal neoplasms: when is it really useful? Archives of pathology & laboratory medicine. 2012 Apr;136(4):410-7. PubMed PMID: 22458903.
59. Moch H. Cystic renal tumors: new entities and novel concepts. Advances in anatomic pathology. 2010 May;17(3):209-14. PubMed PMID: 20418675.
60. Tickoo SK, Reuter VE. Differential diagnosis of renal tumors with papillary architecture. Advances in anatomic pathology. 2011 Mar;18(2):120-32. PubMed PMID: 21326010.
61. Fernandez-Acenero MJ, Cazorla A, Manzarbeitia F. Immunohistochemistry for the differential diagnosis of renal tumors with oncocytic features. Urologic oncology. 2011 Sep-Oct;29(5):545-9. PubMed PMID: 19926310.
62. Albadine R, Schultz L, Illei P, Ertoy D, Hicks J, Sharma R, et al. PAX8 (+)/p63 (-) immunostaining pattern in renal collecting duct carcinoma (CDC): a useful immunoprofile in the differential diagnosis of CDC versus urothelial carcinoma of upper urinary tract. The American journal of surgical pathology. 2010 Jul;34(7):965-9. PubMed PMID: 20463571. Epub 2010/05/14. eng.
63. Gupta R, Billis A, Shah RB, Moch H, Osunkoya AO, Jochum W, et al. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship. The American journal of surgical pathology. 2012 Sep;36(9):1265-78. PubMed PMID: 22895263.
64. Hora M, Urge T, Eret V, Stransky P, Klecka J, Kreuzberg B, et al. Tubulocystic renal carcinoma: a clinical perspective. World journal of urology. 2011 Jun;29(3):349-54. PubMed PMID: 21107846.
65. Argani P, Ladanyi M. Translocation carcinomas of the kidney. Clinics in laboratory medicine. 2005 Jun;25(2):363-78. PubMed PMID: 15848741.
66. Camparo P, Vasiliu V, Molinie V, Couturier J, Dykema KJ, Petillo D, et al. Renal translocation carcinomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature. The American journal of surgical pathology. 2008 May;32(5):656-70. PubMed PMID: 18344867.
67. Eble JN. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma and post-neuroblastoma carcinoma: newly recognised entities in the renal cell carcinoma family. Pathology. 2003 Dec;35(6):499-504. PubMed PMID: 14660100.
68. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, Martignoni G, MacLennan GT, Shah RB, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. The American journal of surgical pathology. 2008 Aug;32(8):1239-45. PubMed PMID: 18594469.
69. Alessandrini L, Fassan M, Gardiman MP, Guttilla A, Zattoni F, Galletti TP, et al. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of two cases with detailed immunohistochemical profile and literature review. Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2012 Sep;461(3):345-50. PubMed PMID: 22898790.
70. Lefevre M, Couturier J, Sibony M, Bazille C, Boyer K, Callard P, et al. Adult papillary renal tumor with oncocytic cells: clinicopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic features of 10 cases. The American journal of surgical pathology. 2005 Dec;29(12):1576-81. PubMed PMID: 16327429.
71. Kunju LP, Wojno K, Wolf JS, Jr., Cheng L, Shah RB. Papillary renal cell carcinoma with oncocytic cells and nonoverlapping low grade nuclei: expanding the morphologic spectrum with emphasis on clinicopathologic, immunohistochemical and molecular features. Human pathology. 2008 Jan;39(1):96-101. PubMed PMID: 17949780.
72. Kuhn E, De Anda J, Manoni S, Netto G, Rosai J. Renal cell carcinoma associated with prominent angioleiomyoma-like proliferation: Report of 5 cases and review of the literature. The American journal of surgical pathology. 2006 Nov;30(11):1372-81. PubMed PMID: 17063076.
73. Paner GP, Amin MB, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Moch H, et al. A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade. The American journal of surgical pathology. 2010 Sep;34(9):1233-40. PubMed PMID: 20679882.
74. -Aynati M, Chen V, Salama S, Shuhaibar H, Treleaven D, Vincic L. Interobserver and intraobserver variability using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. Archives of pathology & laboratory medicine. 2003 May;127(5):593-6. PubMed PMID: 12708904.
75. Mian BM, Bhadkamkar N, Slaton JW, Pisters PW, Daliani D, Swanson DA, et al. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. The Journal of urology. 2002 Jan;167(1):65-70. PubMed PMID: 11743277.
76. Lohse CM, Cheville JC. A review of prognostic pathologic features and algorithms for patients treated surgically for renal cell carcinoma. Clinics in laboratory medicine. 2005 Jun;25(2):433-64. PubMed PMID: 15848745.
77. Dall'Oglio MF, Antunes AA, Sarkis AS, Crippa A, Leite KR, Lucon AM, et al. Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: the most important prognostic factor. BJU international. 2007 Sep;100(3):552-5. PubMed PMID: 17555475.
78. Bedke J, Pritsch M, Buse S, Jakobi H, Elsaesser KH, Pahernik S, et al. Prognostic stratification of localized renal cell carcinoma by tumor size. The Journal of urology. 2008 Jul;180(1):62-7. PubMed PMID: 18485376.
79. Ficarra V, Prayer-Galetti T, Novara G, Bratti E, Zanolla L, Dal Bianco M, et al. Tumor-size breakpoint for prognostic stratification of localized renal cell carcinoma. Urology. 2004 Feb;63(2):235-9; discussion 9-40. PubMed PMID: 14972460.
80. Jung SJ, Ro JY, Truong LD, Ayala AG, Shen SS. Reappraisal of T3N0/NxM0 renal cell carcinoma: significance of extent of fat invasion, renal vein invasion, and adrenal invasion. Human pathology. 2008 Nov;39(11):1689-94. PubMed PMID: 18656240.
81. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Webster WS, Lohse CM, Kwon ED, et al. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? The Journal of urology. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1218-21. PubMed PMID: 16145373.
82. Ficarra V, Novara G, Iafrate M, Cappellaro L, Bratti E, Zattoni F, et al. Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome. European urology. 2007 Mar;51(3):722-9; discussion 9-31. PubMed PMID: 16904819.
83. Terrone C, Gontero P, Volpe A, Porpiglia F, Bollito E, Zattoni F, et al. Proposal of an improved prognostic classification for pT3 renal cell carcinoma. The Journal of urology. 2008 Jul;180(1):72-8. PubMed PMID: 18485380.
84. Galfano A, Novara G, Iafrate M, Cavalleri S, Martignoni G, Gardiman M, et al. Mathematical models for prognostic prediction in patients with renal cell carcinoma. Urologia internationalis. 2008;80(2):113-23. PubMed PMID: 18362478.
85. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. European journal of human genetics : EJHG. 2011 Jun;19(6):617-23. PubMed PMID: 21386872. Pubmed Central PMCID: 3110036.
86. Linehan WM, Bratslavsky G, Pinto PA, Schmidt LS, Neckers L, Bottaro DP, et al. Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer. Annual review of medicine. 2010;61:329-43. PubMed PMID: 20059341. Pubmed Central PMCID: 2921612.
87. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: diagnosis and management. The lancet oncology. 2009 Dec;10(12):1199-206. PubMed PMID: 19959076.
88. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, Isola J, Roth S, Pukkala E, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2001 Mar 13;98(6):3387-92. PubMed PMID: 11248088. Pubmed Central PMCID: 30663.
89. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. World journal of urology. 2004 Apr;22(1):2-14. PubMed PMID: 15034740.
90. Sheikine Y, Genega E, Melamed J, Lee P, Reuter VE, Ye H. Molecular genetics of testicular germ cell tumors. American journal of cancer research. 2012;2(2):153-67. PubMed PMID: 22432056. Pubmed Central PMCID: 3304567.
91. Warde P, Gospodarowicz MK, Banerjee D, Panzarella T, Sugar L, Catton CN, et al. Prognostic factors for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance. The Journal of urology. 1997 May;157(5):1705-9; discussion 9-10. PubMed PMID: 9112510.
92. Aggarwal N, Parwani AV. Spermatocytic seminoma. Archives of pathology & laboratory medicine. 2009 Dec;133(12):1985-8. PubMed PMID: 19961257.
93. Ye H, Ulbright TM. Difficult differential diagnoses in testicular pathology. Archives of pathology & laboratory medicine. 2012 Apr;136(4):435-46. PubMed PMID: 22458906.
94. Sesterhenn IA, Davis CJ, Jr. Pathology of germ cell tumors of the testis. Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center. 2004 Nov-Dec;11(6):374-87. PubMed PMID: 15625525.
95. Mikuz G, Colecchia M. Teratoma with somatic-type malignant components of the testis. A review and an update. Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2012 Jul;461(1):27-32. PubMed PMID: 22622519.

Urologia Brasil

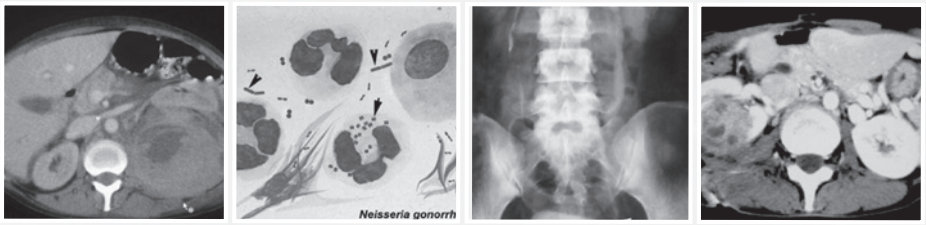
Seção II

Infecções e inflamações

CAPÍTULO 10
Infecções urinárias simples 156
Dra. Maria Cristina Dornas, Dra. Miriam Koschorke e Dr. Ronaldo Damião

CAPÍTULO 11
Infecções urinárias complicadas 161
Dr. Mateus Cosentino Bellote, Dr. Bruno Vinícius Duarte Neves e Dr. Luiz Carlos de Almeida Rocha

CAPÍTULO 12
Prostatite 167
Dr. Luiz Carlos de Almeida Rocha, Dr. Bruno Vinícius Duarte Neves e Dr. Mateus Cosentino Bellote



CAPÍTULO 13
Síndrome da bexiga dolorosa (cistite intersticial e distúrbios relacionados) 175
Dr. Rui Teófilo de Figueiredo Filho e Dr. Ronaldo Damião

CAPÍTULO 14
Doenças sexualmente transmissíveis 182
Dr. Danilo Souza Lima da Costa Cruz, Dr. Ronaldo Damião e Dr. Luis Otávio Amaral Duarte Pinto

CAPÍTULO 15
Tuberculose urogenital e outras doenças granulomatosas 196
Dr. Eduardo Felippe Melchioretto e Dr. Luiz Carlos de Almeida Rocha

Capítulo 10

Dra. Maria Cristina Dornas
Dra. Miriam Koschorke
Dr. Ronaldo Damião

Infecções urinárias simples

Palavras-chave: infecção urinária, tratamento, antibiótico, epidemiologia, prevenção

Introdução

As infecções do trato urinário (ITU) simples nos adultos caracterizam-se por episódios de cistite e pielonefrite agudas em indivíduos saudáveis. Essas infecções ocorrem em mulheres sem malformações estruturais ou anomalias funcionais, assim como doenças renais ou qualquer outra comorbidade séria.[1,2]

As características encontradas nas infecções urinárias não complicadas estão resumidas na tabela 1.[3] As pielonefrites agudas serão abordadas em capítulo posterior desta obra.

Tabela 1. *Características dos pacientes com infecção do trato urinário (ITU) não complicadas (simples).*[3]

Não complicadas (simples)	
Mulheres	Imunocompetentes
	Sem comorbidades
	Sem anomalia urológica conhecida
	Não grávidas
	Pré-menopausa

Epidemiologia

As infecções urinárias são consideradas as infecções bacterianas mais comuns no indivíduo adulto. Nos EUA, as infecções urinárias levam a sete milhões de atendimentos ambulatoriais e a um milhão de visitas emergenciais, resultando em mais de 100.000 hospitalizações.[4] Atualmente 15% dos antibióticos prescritos nos EUA são para o tratamento de infecções do trato urinário (ITU).[5]

Sua incidência varia de acordo com a idade e está aumentada na presença de fatores de risco.[6] Na infância, o surgimento das infecções urinárias pode ocorrer associado às malformações obstrutivas em até 4% dos casos e refluxo vesicoureteral em 8% a 40% dos pacientes.[7] As crianças do sexo masculino apresentam maior suscetibilidade nos primeiros dois a três meses de vida, depois são proporcionalmente mais acometidas as do sexo feminino.[8]

Estudo realizado nos Estados Unidos revela que, anualmente, as ITUs são responsáveis por 0,7% das consultas ambulatoriais e de 5 a 14% das consultas em pronto atendimentos pediátricos. A incidência acumulada de infecções urinárias em crianças até os seis anos de idade nos EUA são de 3-7% nas meninas e 1-2% nos meninos.[9] Um estudo brasileiro de Lo DS[10] analisou crianças com infecção urinária e observou que dos 176 casos de ITU em menores de 15 anos, 76% eram do sexo feminino e 24% do sexo masculino. A maior prevalência das infecções esteve concentrada na faixa etária de dois anos ou menos, com 84 casos (48%). Na faixa etária entre dois e dez anos obtiveram 75 casos (42%) e, em maiores de dez anos, 17 casos (10%).

Na vida adulta, as mulheres têm risco significativamente maior de apresentar ITU que os homens. Cerca de 50% das mulheres terão ao menos um episódio de ITU durante suas vidas. Aproximadamente uma em três mulheres terá no mínimo um episódio de ITU com necessidade de tratamento medicamentoso até os 24 anos.[11] Até 15% das mulheres desenvolvem infecções do trato urinário a cada ano e pelo menos 25% terão uma ou mais recorrências.[12]

Em mulheres jovens, o início da vida sexual é um marco importante para o aumento da incidência de ITU. São estimadas 0,5 a 0,7 episódios de cistite por pessoa/ano em mulheres

sexualmente ativas.[13] Outros fatores que aumentam o risco são mudanças na flora vaginal e o aumento do pH vaginal por infecções ginecológicas e uso do espermicida nonoxinol-9 (inclusive em preservativos). A bacteriúria assintomática também eleva a incidência de ITU nas mulheres em idade fértil.[13,14]

Durante muitos anos, a gravidez foi vista como fator predisponente a todas as formas de ITU. Hoje, sabe-se que ela, como evento isolado, não é responsável por maior incidência de ITU. As mudanças anatômicas e fisiológicas impostas ao trato urinário pela gravidez predispõem à transformação de mulheres bacteriúricas assintomáticas em gestantes com ITU sintomáticas. Acomete entre 2 e 10% de todas as gestantes, das quais aproximadamente 30% desenvolverão pielonefrite se não tratadas adequadamente.[15]

Uma pequena parcela da população masculina de 15-50 anos sofre de ITU isolada não complicada.[16] A tabela 2 mostra as diferentes incidências de ITU de acordo com o sexo e a década de vida em estudo da população de um estado brasileiro num estudo de 938 casos de ITU. A prevalência de ITU mantém-se constante durante a vida adulta apresentando aumento considerável após os 60 anos de idade em ambos os sexos.[17]

O aumento visível na incidência de infecções do trato urinário em indivíduos com idade superior a 60 anos em ambos os sexos (Tabela 2) é consequência das alterações morfofuncionais do trato geniturinário que ocorrem com a idade, a presença de incontinência urinária, além da diminuição da cognição, coexistência de outras morbidades e declínio da imunidade.[18]

Tabela 2. *Distribuição da incidência de ITU por sexo.*[14]

Idade	Homens (n = 160)	Mulheres (n = 242)
0-10	12 (7,8%)	19 (7,9%)
10-20	7 (4,5%)	20 (8,3%)
20-30	8 (5,2%)	47 (19,0%)
30-40	9 (5,8%)	34 (14,0%)
40-50	21 (14,0%)	48 (20,0%)
50-60	20 (13,0%)	26 (11,0%)
> 60	77 (50,0%)	48 (20,0%)

As alterações hormonais após a menopausa acarretam aumento do risco de ITU em 60% nas mulheres[18], notadamente por meio da perda do trofismo e da flora vaginal e uretral.[19]

Em relação aos homens, o fator obstrutivo da hiperplasia prostática leva a inversão da proporcionalidade de incidência em > 60 anos, sendo uma das principais etiologias de cistite nesta faixa etária.[20]

Outro fator relacionado ao aumento da incidência de infecção urinária diz respeito à manipulação das vias urinárias.[21] O cateterismo vesical tem relação direta com a incidência de ITU, estando principalmente ligado ao tempo de permanência do cateter.[22,23]

Portadores de diabetes *mellitus* são mais suscetíveis de apresentar ITU, principalmente no desenvolvimento das formas graves e complicadas. Apresentam mobilização leucocitária inadequada e diminuição da irrigação sanguínea, causadas pela insuficiência vascular crônica.[24]

Fisiopatologia da infecção do trato urinário

A infecção urinária ocorre a partir do desequilíbrio entre os mecanismos de defesa do hospedeiro e fatores de virulência dos uropatógenos. Há quatro possíveis vias de entrada das bactérias no trato urinário. Existem evidências clínica e experimental suficientes que mostram ser a via ascendente pela uretra a mais comum, especialmente em casos de infecções urinárias causadas por bactérias de origem entérica (*E. coli* e outras *Enterobacteriaceae*). Outras formas de disseminação seriam por meio da disseminação hematogênica, linfática e por extensão direta de fístulas vesicovaginais e vesicointestinais, e abscessos perivesicais. Esse fato nos dá uma explicação lógica do aumento da frequência de ITU em mulheres que em homens e o risco aumentado de infecção após cateterismo vesical e após a manipulação urológica. Cateteres vesicais de demora em sistemas abertos levam a aproximadamente 100% de bacteriúria em 3-4 dias.

Para impedir a ascensão bacteriana, o fluxo urinário e o esvaziamento vesical adequado desempenham importantes papéis protetores. Resíduos miccionais superiores a 180 mL estão relacionados a maior ocorrência de bacteriúria, predispondo a ITU.[25] O mecanismo antirrefluxo da junção vesicoureteral também é vital, pois impede a ascensão de bactérias para o trato urinário superior e o desenvolvimento de pielonefrites.[26] A própria composição da urina (osmolaridade, pH, concentração da ureia e de ácidos orgânicos) conferem características inóspitas para o crescimento bacteriano.[27]

Foxman[28] evidenciou, em estudo de caso controle, o papel do comportamento e a história médica no desenvolvimento de ITU entre 40-65 anos. Nessa faixa etária a atividade sexual não estava relacionada a ITU, enquanto perda urinária, uso de antibiótico nas últimas duas semanas e exposição ao frio nas últimas duas semanas foram positivamente associados a ITU. Suco de *cranberry* e ingestão de vitamina C foram moderadamente protetores nessa população.

Um importante mecanismo de defesa natural do hospedeiro é a flora vaginal e periuretral equilibrada, impedindo o crescimento de uropatógenos. O desaparecimento dos lactobacilos está intimamente ligado ao uso indiscriminado de antibióticos, a algumas medidas contraceptivas como o uso de espermicidas e o diafragma, e a ocorrência de vaginites.[29]

As células epiteliais de revestimento do trato urinário, além de barreira física, também exercem função própria na defesa contra patógenos. São responsáveis pela secreção de proteínas como a mucina, que prendem as bactérias à sua superfície, impedindo sua progressão e ascensão. O urotélio também expressa receptores contra antígenos, desencadeando e modulando a resposta imune.[30]

Alguns casos de mulheres com ITU de repetição podem ser explicados por alterações da superfície do urotélio. Este apresentaria maior número de receptores que se ligam às adesinas bacterianas, conferindo maior receptividade às bactérias. O grau de aderência está diretamente ligado à colonização e infecção urinária. Esse achado pode ter predisposição genética por também se repetir entre familiares.[30-32]

Patógenos causais

A maioria das infecções urinárias é causada por um único agente etiológico. As bactérias gram negativas aparecem na maioria dos casos, sendo a *Escherichia coli* a mais comum e correspondendo a 76,7% dos casos. Outros uropatógenos menos comuns são os *E. faecalis* (4,08%), *Staphylococcus saprophyticus* (3,58%), *Klebsiella pneumoniae* (3,54%) e *P. mirabilis*.[33]

Na infância, a prevalência dos patógenos se diferencia um pouco. A E. coli mantém sua colocação com 69,3%, mas no entanto é seguindo pelo P. mirabilis. Nas ITU nosocomiais observa-se com maior frequência a Pseudomonas e Staphylococcus sp.. ITU por S. saprophyticus é por vezes de difícil diagnóstico pelo seu crescimento muito lento em urinoculturas. ITU por S. aureus apresentam com maior frequência disseminação hematogênica e o estreptococos β-hemolítico do Grupo B pode causar ITU em mulheres grávidas.[4]

Fatores patogênicos das bactérias

Nem todas as bactérias são igualmente capazes de causar infecção. A gravidade das infecções do trato urinário se correlaciona com o grau de defesa do hospedeiro, mas também se relaciona diretamente com o grau de virulência do patógeno. Não é incomum encontrarmos bactérias pouco virulentas causando ITU em pacientes hospitalizados em unidades intensivas.

Para melhor compreensão da fisiopatologia da infecção urinária é imprescindível um conhecimento aprofundado sobre os principais fatores de virulência da bactéria mais frequente nas infecções urinárias. A *E. coli* apresenta algumas particularidades que serão vistas a seguir:

- Flagelo ou antígeno «H»: responsável pela motilidade da bactéria;
- Cápsula ou antígeno «K»: confere resistência à fagocitose;
- Polissacarídeos ou antígeno «O»: sempre presentes na membrana externa da bactéria; são determinantes antigênicos de anticorpos específicos sendo, portanto, úteis na tipagem sorológica (150 antígenos «O» definidos) e na discriminação entre recorrência e reinfecção;
- Fímbrias ou pili ou adesinas: responsáveis pela aderência da bactéria ao urotélio e transmissão de informação genética a outras bactérias via DNA dos plasmídeos.

Existem dois tipos de pili: tipo I (manose-sensível) cujos receptores são a manose ou a proteína de Tamm-Horsfall e tipo P (manose-resistente) cujo receptor é parte de um glicoesfingolípide (*Gal-Gal)*. Os polimorfonucleares reconhecem os pili tipo I e são capazes de fagocitar a bactéria na ausência de anticorpo específico. É possível que anticorpos contra pili tipo I inclusive diminuam a resistência à infecção e por esta razão esse antígeno não deve ser incorporado a uma eventual vacina. Bactérias que possuem pili tipo P aderem ao urotélio e também a antígenos do grupo sanguíneo tipo P. Isto se deve à presença de antígenos do grupo sanguíneo P na superfície de uroepitélio. Em função da similaridade antigênica entre bactérias gram-negativas e este ou outros grupos sanguíneos (Lewis, ABO), a determinação de fenótipos relacionados aos grupos sanguíneos serve como marcadores de populações com risco de desenvolverem ITU de repetição. Bactérias com pili tipo P são, portanto, mais virulentas estando mais relacionadas às pielonefrites.[7,34,35]

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico de infecção do trato urinário em mulheres pré-menopausa não grávidas pode ser feito pela presença de sintomas urinários irritativos, na ausência de secreção ou irritação vaginal. A história é o elemento mais importante na construção do diagnóstico de ITU.[3]

Os sintomas clássicos de ITU incluem disúria, micção frequente de pequenos volumes, urgência miccional e hematúria. Desconforto suprapúbico é menos comum. O aparecimento súbito dos sintomas de frequência e disúria tem um valor preditivo positivo de 90% para infecção do trato urinário.[36]

O exame físico de pacientes com ITU não complicada é tipicamente normal, exceto em 10 a 20% das mulheres que se apresentam com sensibilidade suprapúbica aumentada. Deve-se suspeitar de pielonefrite aguda na paciente que se apresenta com desconforto intenso, queda do estado geral e, particularmente, se apresentar concomitantemente febre e taquicardia, ou punho-percussão positiva.[37]

Diagnóstico laboratorial

As tiras de exame ("*urine dipstick testing*") de urina são uma alternativa razoável e factível ao exame microscópico de urina. São uma ferramenta diagnóstica conveniente e com boa relação custo-benefício. A presença de nitrito positivo e esterase leucocitária positiva são os indicadores mais acurados de ITU simples em mulheres sintomáticas.[38] Convencionalmente usa-se o jato médio de urina após correta higiene perineal. Entretanto, alguns estudos mostram que não há diferença significativa entre o número de amostras contaminadas ou não comparando amostras colhidas com higiene perineal prévia ou não.[39]

Urinoculturas são recomendadas apenas a pacientes com suspeita de pielonefrite aguda, pacientes sintomáticos que não têm seus sintomas resolvidos ou que recorrem em um período de duas a quarto semanas após completar tratamento e pacientes com sintomas atípicos.[38] Uma contagem de colônias maior ou igual a 10^3 unidades formadoras de colônia (UFC) por mL de um uropatógeno típico é diagnóstico de cistite simples.[40] Entretanto, culturas mostrando crescimentos bacterianos menores em pacientes com sintomas típicos de ITU representam uma cultura positiva. Não é necessário realizar urinocultura posterior ao tratamento em pacientes assintomáticas para controle de cura.[3]

Tratamento

O tratamento das infecções urinárias não complicadas deve ser realizado utilizando antimicrobianos adequados. O uso do placebo mostrou ser significativamente inferior ao uso dos antibióticos.[41,42]

A escolha do antibiótico mais adequado deve ser orientada pelo seu espectro de ação e padrões de suscetibilidade dos uropatógenos etiológicos. Questões de tolerabilidade, eficácia e eventos adversos devem ser também avaliadas, assim como custo e disponibilidade. Existem diversos esquemas terapêuticos visando a melhora clínica da ITU não complicada (Tabela 3).

O caráter recorrente e a crescente resistência bacteriana que vem se desenvolvendo ao longo dos anos também aponta para uma otimização do tratamento, evitando possíveis "subtratamento" e "supertratamento".

Torna-se importante na escolha do tratamento também o conhecimento dos uropatógenos da comunidade e seu perfil de resistência, evitando tratamentos ineficazes.

As fluoroquinolonas devem ser vistas como alternativa do tratamento padrão, não havendo diferença significativa quanto a eficácia clínica e antimicrobiana entre os antibióticos dessa classe.[43]

O tratamento utilizando antibióticos em dose única ainda tem se mostrado menos eficaz no que tange ao seu índice de cura e recorrência em detrimento dos tratamentos mais prolongado (5-7 dias).[44]

Tabela 3. *Tratamento antimicrobiano inicial recomendado.[45]*

Antibiótico	Dose	Duração (dias)
Fosfomicina trometamol	3g	Dose única
Nitrofurantoína	50 mg 6/6h	7
Nitrofurantoína macrocristal	100 mg	5-7
Alternativa:		
Ciprofloxacina	250 mg	3
Levofloxacina	250 mg	3
Norfloxacina	400 mg	3
Ofloxacina	200 mg	3
Se resistência conhecida (*E. coli* patógeno < 20%):		
Sulfametoxazol-trimetoprima	160/800 mg	3
Trimetoprima	200	5

Situações específicas

No caso de ITU recorrente muitas vezes são indicados tratamentos profiláticos com antimicrobianos (Tabela 4). Nesses casos, deve-se primeiro realizar uma investigação mais detalhada do trato urinário para diagnosticar possíveis etiologias que predispõem a recorrência das ITUs, como malformações congênitas em crianças, urolitíase em adultos e alterações urodinâmicas em idosos.

A bacteriúria assintomática (infecção urinária assintomática) por via de regra não deve ser tratada, uma vez que o uso de antibióticos está ligado à crescente resistência antimicrobiana, efeitos colaterais, e um custo elevado. No entanto, em dois casos seu tratamento deve ser indicado.

As gestantes com bacteriúria assintomática, devem ser tratadas por 7 dias, seguindo o teste de sensibilidade. Em caso de recorrência, o tratamento profilático com cefalexina (125-250 mg/dia) ou nitrofurantoína (50 mg/dia) pode ser feito.

Outra indicação se dá em pacientes em pré-operatório de ressecção endoscópica de próstata ou outras cirurgias com manipulação da mucosa do trato urinário. Nesses casos, devem sempre ser realizadas urinoculturas antes da cirurgia para que sejam evitadas bacteremias pós-operatórias. O momento mais adequado de coleta para a urinocultura e início da antibioticoterapia não são descritos na literatura. Acredita-se que se deva iniciar o tratamento na véspera da cirurgia, interrompendo-a logo após a intervenção ou, em caso de cateterismo vesical, após sua retirada.[46]

Tabela 4. *Tratamento profilático para ITUs recorrentes.[47]*

Antibiótico	Dose[1]
Nitrofurantoína	50 mg/dia
Nitrofurantoína macrocristais	100 mg/dia
TMP/SMT[2]	40/200 mg/dia ou 3x/semana
Fosfomicina trometamol	3 g/10 dias
Norfloxacina	200-400 mg/dia
Pefloxacina	800 mg/semana
Cefalexina[3]	125 mg/dia
Cefaclor[3]	250 mg/dia

1: Administrar antes de dormir;
2: Sulfametoxazol-trimetoprima; 3: Recomendado para gestante

Nas ITU em crianças, o tempo de tratamento recomendado deve ser maior (7-10 dias). Tetraciclina e fluroquinolonas não são indicadas pelos efeitos adversos nos dentes e cartilagem.

Homens jovens com ITU, se beneficiam de tratamentos de no mínimo 7 dias.

Já em mulheres em pós-menopausa com ITU de repetição, é recomendado o uso de estriol intravaginal. A antibioticoterapia profilática pode ser considerada em casos refratários.

A crescente resistência bacteriana

Ao longo dos anos tem se observado uma resistência crescente aos antibióticos mais prescritos. Essa tendência obedece a variações geográficas próprias.[7]

Um grande estudo multicêntrico publicado em 2008 por Naber KG et al. mostrou que no Brasil ainda apresentamos alta sensibilidade a ciprofloxacina (89%), nitrofurantoína (84,1%) e fosfomicina (97%). Já cefalosporinas como cefuroxima (75,7%) e o ácido nalidíxico (74, 7%) apresentam sensibilidade reduzida. Os piores resultados foram vistos com a trimetoprima (58,8%) e a ampicilina (33,8%), cujo uso empírico deve ser evitado.[33]

Outro estudo realizado no Brasil aponta que com a crescente resistência bacteriana, o uso de SMZ-TMP já atingiu índices de resistência > 30%.[48] Valores acima de 20% estão relacionados a falha terapêutica, devendo-se considerar outros tratamentos empíricos.[49]

A resistência às fluoroquinolonas ainda é considerada baixa. No entanto, com a utilização extensa e indiscriminada desses antibióticos pelos clínicos e urologistas, a resistência a esses fármacos tem aumentando. É prudente deixarmos essa classe para infecções mais graves, optando pelo uso de outros antibióticos para ITU não complicadas.[33]

Um estudo mostrou que para cistites não complicadas, o tratamento com nitrofurantoína 100 mg 2x/dia por 5 dias seria uma importante alternativa poupadora de fluoroquilononas.[50]

Referências

1. Bjerklund Johansen T E, Botto H, Cek M, Grabe M et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an ESU/ESIU classification system. Internat J Antimicrob Agents. 2011;38S:64-70.
2. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am. 1997; 11(3): 551-81.
3. Colgan R, Williams M. Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis. Am Fam Physician. 2011; 84(7): 771-6.
4. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med. 2002; 113(1A): 5S-13S.
5. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. J Urol. 2002;168(4): 1720-2.
6. Schollum JB, Walker RJ. Adult urinary tract infection. Br J Hosp Med. 2012; 73(4): 218-23.
7. Bidet P Virulence factors and pathophysiology of extraintestinal pathogenic Escherichia coli. Arch Pediatr. 2012; 19: S80-92.
8. Koch VH et al; Infecção do trato urinário: em busca das evidências J. Pediatr. (Rio J.) vol.79 suppl.1 Porto Alegre Maio/Junho 2003.
9. Habib S. Highlights for management of a child with a urinary tract infection. Int J Pediatr. 2012; 2012.
10. Lo DS. Infecção urinária em menores de 15 anos: etiologia e perfil de sensibilidade antimicrobiana em hospital geral de pediatria. Rev. Paul. Pediatr. 2012; 28(4).
11. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK,, et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta -analysis of randomized controlled trials. J Infect 2009; 58(2): 91-102.
12. Rossi P, Ribeiro RM, Lopes HV, Tavares W, Stein AT, Simões RS. Infecção urinária não complicada na mulher: diagnóstico. Rev. Assoc. Med. Bras. 2011; 57(3).
13. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE *et al*. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Eng J Med. 1996; 335: 468-74.
14. Angeles-López M, García-Cano Ramos E, Aquino Santiago C. Hydrogen peroxide production and resistance to nonoxinol-9 in Lactobacillus spp. isolated from the vagina of reproductive-age women. Rev Latinoam Microbiol. 2001; 43(4): 171-6.
15. Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Urinary tract infection in pregnancy. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008;30(2):93-100.
16. Stamm WE. Urinary tract infections in young men. In: Bergan T (ed). Urinary tract infections. Basel, Switzerland: Karger, 1997 vol 1;pp. 46-7.
17. Neto JAD; Infecção urinária comunitária: etiologia e sensibilidade bacteriana. Acta Cir. Bras. 2003; 18: 33-35.
18. Marques LPJ. Epidemiological and clinical aspects of urinary tract infection in community-dwelling elderly women. Braz J Infect Dis. 2012; v6(5): 436-441.
19. Raz R. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal woman with recurrent urinary tract infection, N Engl J Med 1993 Sep 329 (11):753-6.
20. Gágyor I, Hummers-Pradier E, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Bleidorn J. Immediate versus conditional treatment of uncomplicated urinary tract infection - a randomized-controlled comparative effectiveness study in general practices. BMC Infect Dis. 2012; 28(12):146-152.
21. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, et al. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. Eur Urol. 2008; 54(6): 1270-86.
22. Ariathianto Y. Asymptomatic bacteriuria - prevalence in the elderly population. Aust Fam Physician. 2011;40(10):805-9.
23. Neto J. Infecção do trato urinário relacionada com a utilização do cateter vesical de demora: resultados da bacteriúria e da microbiota estudadas. Rev Col Bras Cir. 2008; 35.
24. Rawat V, Singhai M, Kumar A, Jha PK, Goyal R. Bacteriological and resistance profile in isolates from diabetic patients. N Am J Med Sci. 2012;4(11):563-8.
25. Truzzi JC. Residual urinary volume and urinary tract infection--when are they linked. J Urol. 2008;180(1):182-5.
26. Drzewiecki BA, Thomas JC, Pope JC 4th, Adams MC, Brock JW 3rd, Tanaka ST. Observation of patients with vesicoureteral reflux off antibiotic prophylaxis: physician bias on patient selection and risk factors for recurrent febrile urinary tract infection. J Urol. 2012;188(4 Suppl):1480-4.
27. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infections. Host defenses. Infect Dis Clin North Am. 1987;1(4):751-72.
28. Foxman B, Somsel P, Tallman et al. Urinary tract infection among women aged 40-65: behavioral and sexual risk factors. J Clin Epidemiol 2001; 54: 710-718.
29. Ribeiro RM,Urinary tract infections in women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2002;13(3):198-203.
30. Lindsay E. Nicolle Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adults Including Uncomplicated Pyelonephritis. Urologic Clinics of North America. 2008; 35: 1-12.
31. Williams DH et al. Current concepts in urinary tract infection. Minerva Urol Nefrol 2004; 56(1): 15-31.
32. Chowdhury P. Minireview: functions of the renal tract epithelium in coordinating the innate immune response to infection. Kidney Int. 2004; 66(4): 1334-44.
33. Naber KG, Schito G, Botto H, et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur Urol 2008; 54(5):1164-75.
34. Spurbeck RR, Stapleton AE, Johnson JR, Walk ST, Hooton TM, Mobley HL. Fimbrial profiles predict virulence of uropathogenic Escherichia coli strains: contribution of ygi and yad fimbriae. Infect Immun. 2011 ;79 :4753-63.
35. Heilberg IP et al; Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário - ItuRev. Assoc. Med. Bras., Jan/Mar 2003, vol 49 no 1
36. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? JAMA. 2002; 287(20): 2701–2710.
37. Stamm WE. Urinary tract infections. In: Root RK, Waldvogel F, Corey L, Stamm WE. Clinical Infectious Diseases: A Practical Approach. New York, NY: Oxford University Press; 1999: 649–656.
38. Colgan R, Hyner S, Chu S. Uncomplicated urinary tract infections in adults. In: Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen, et al., eds. Guidelines on Urological Infections. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology; 2009:11–38.
39. Bradbury SM. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? J R Coll Gen Pract. 1988; 38(313): 363–365.
40. Stamm WE. Criteria for the diagnosis of urinary tract infection and for the assessment of therapeutic effectiveness. Infection. 1992; 20: S151–S154.
41. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect 2009 Feb;58(2):91-102.
42. Katchman EA, Milo G, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2005;118(11): 1196-207.
43. Rafalsky V et al, Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women. Cochrane Database Syst Rev 2006, Jul 19(3) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856014.
44. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 1999 Oct;29(4):745-58. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589881.
45. European Association of Urology 2012: Guidelines on Urological infections.
46. Lindsay E, Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis 2005 Mar;40(5):643-54.
47. Sociedade Brasileira de Urologia: Diretrizes para infecções urológicas.
48. Kiffer CR et al. Antibiotic resistance and trend of urinary pathogens in general outpatients from a major urban city. Int Braz J Urol. 2007 Jan-Feb;33(1):42-8.
49. Gupta K et al; Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. Int J Antimicrob Agents 2002 Jun;19(6):554-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135847.
50. Gupta, K, Hooton TM, Roberts PL, et al. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. Arch Intern Med 2007 Nov;167(20):2207-12. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998493.

Capítulo 11

Dr. Mateus Cosentino Bellote
Dr. Bruno Vinícius Duarte Neves
Dr. Luiz Carlos de Almeida Rocha

Infecções urinárias complicadas

Palavras-chave: infecção urinária, abscesso renal, pielonefrite aguda, pielonefrite enfisematosa, abscesso perirrenal

Definição

ITU complicada é uma condição clínica associada a uma anormalidade do trato urinário ou a presença de alguma doença imunossupressora de base, aumentando o risco de contrair a infecção ou reduzir o sucesso terapêutico. Dois critérios são fundamentais para definir ITU complicada:[1,2]

- Cultura de urina positiva;
- Um ou mais fatores de risco da tabela 1 presentes.

***Tabela 1**. Fatores que sugerem uma ITU complicada.*

Presença de um cateter ou *stent* (uretral, ureteral ou renal) ou a utilização de cateterismo vesical intermitente;
Urina residual pós-miccional maior do que 100 mL;
Uropatia obstrutiva de qualquer etiologia (bexiga neurogênica, litíase ou tumor);
Refluxo vesicoureteral ou anormalidades funcionais;
Derivações urinárias;
Dano radioterápico ou quimioterápico ao urotélio;
Perioperatório de ITU;
Insuficiência renal, transplante, diabetes *mellitus* ou qualquer outra imunodeficiência.

Essa condição clínica pode se manifestar em um grupo heterogêneo de pacientes. É importante salientar que gênero ou idade não são critérios para definir uma ITU complicada. Para facilitar decisões terapêuticas e prognóstico, torna-se útil dividir em dois grandes grupos:[3]

- Pacientes nos quais os fatores complicadores podem ser eliminados por terapia. Desobstrução, por exemplo;
- Pacientes nos quais o fator complicador não pode ser eliminado ou eliminado de forma insatisfatória.

O tratamento dessa condição consiste em três objetivos: correção da anormalidade urológica, quando presente e possível; terapia antimicrobiana adequada e suporte hospitalar quando indicado.[4]

Pielonefrite aguda no adulto

Pielonefrite aguda é uma infecção do trato urinário superior, especificamente do parênquima renal, da pelve renal e do sistema coletor. É considerada uma infecção não complicada se causada por bactéria típica, em paciente imunocompetente, com trato e função urinária normais. Falhas no diagnóstico podem levar a sépsis, abscesso renal ou pielonefrite crônica e suas sequelas.[5]

Aproximadamente 250.000 novos casos de pielonefrite ocorrem anualmente nos EUA, resultando em aproximadamente 100.000 hospitalizações. Mulheres são acometidas 5 vezes mais que homens; entretanto apresentam uma mortalidade menor. Um a dois por cento

das gestantes apresentaram quadro de pielonefrite aguda durante a gestação, quadro grave no qual o diagnóstico imediato se impõe.[6]

Patologia

A instalação bacteriana no parênquima renal e posterior infecção pode ocorrer de duas formas: ascendente ou hematogênica. A forma ascendente é responsável pela maioria dos quadros. Pielonefrite aguda hematogênica geralmente é encontrada em pacientes debilitados e cronicamente enfermos.

A grande maioria das infecções é causada por *Escherichia coli*, porém outros patógenos incluem: Gram-negativos aeróbicos; *Staphylococcus saprophyticus* e enterococos. Em pacientes idosos a participação da *E.coli* é reduzida. Uso de cateteres e instrumentação urológica nesses doentes predispõe o surgimento de outros Gram--negativos como *Proteus, Klebsiella, Serratia ou Pseudomonas* (Tabela 2).[7]

Tabela 2. *Bactérias presentes na pielonefrite aguda.*

Bactéria	Pielonefrite aguda não complicada %	Pielonefrite aguda complicada %
Escherichia coli	89	32
Staphylococcus saprophyticus	0	1
Proteus	4	4
Klebsiella	4	5
Enterococcus	0	22
Pseudomonas	0	20
Mista	5	10
Fungos	0	15

Em pacientes com diabetes *mellitus*, o espectro antimicrobiano se altera, aumentando a participação de bactérias e fungos como: *Klebsiella, Enterobactérias, Clostridium e Candida*. Esses doentes apresentam risco elevado de desenvolver pielonefrite enfisematosa (ver adiante).[8-10]

Pacientes transplantados apresentam, até o segundo mês do transplante, um quadro de pielonefrite aguda em 30 a 50% dos casos, atribuído ao refluxo vesicoureteral e imunossupressão. Imunossupressão também favorece o aparecimento de subclínica.

Apresentação clínica

O quadro clínico pode ser muito variado. A apresentação clássica consiste em desenvolvimento súbito de calafrios, febre e dor lombar unilateral, geralmente acompanhados de disúria, urgência urinária e aumento da frequência. Porém está bem estabelecido que a sintomatologia clínica apresenta pouca correlação com o local da injúria.

Ao exame físico geralmente há dor a punho-percussão lombar, sinal de Giordano. Variações na forma de apresentação incluem sintomas gastrointestinais, progressão assintomática e insuficiência renal aguda.

Até 30% das mulheres com sintomas de cistite podem apresentar pielonefrite aguda, situação esta mais comum em grávidas e mulheres com infecção recorrente.[11]

Diagnóstico

A definição estabelecida pela IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), classifica como pielonefrite aguda uma urocultura com mais de 10.000 UFC e sintomatologia compatível. Noventa por cento dos casos de pielonefrite aguda apresentam urocultura positiva. Hemocultura está indicada nos pacientes que serão hospitalizados. E são positivas em 20% dos casos. Não há evidências de que hemocultura positiva seja compatível com um quadro mais agressivo de pielonefrite aguda.[12]

Ultrassonografia e tomografia computadorizada, são geralmente utilizadas para avaliação de um paciente com suspeita de pielonefrite ou para reavaliação após ausência de resposta clínica por 72 horas de tratamento. Exames de imagem têm sua principal função em determinar obstrução do trato urinário, formação de abscessos ou ajudar com diagnósticos diferenciais.[13-15]

Manejo clínico

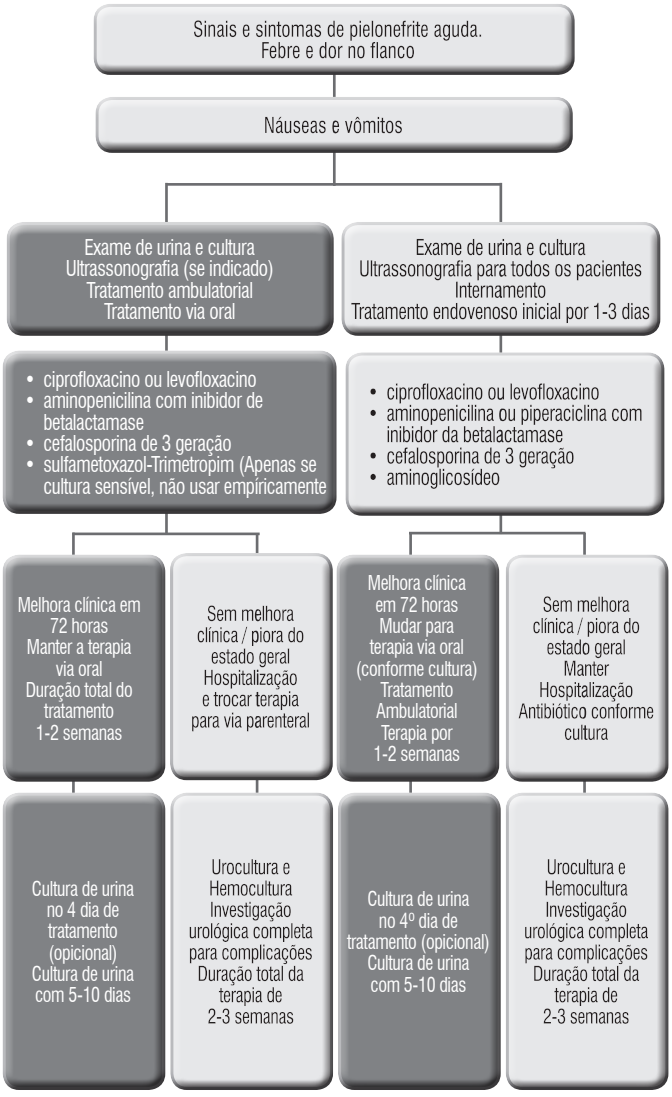
A pielonefrite aguda no adulto deve ser interpretada de três formas distintas:

- Infecção não complicada que não requer tratamento hospitalar;
- Infecção não complicada com fatores clínicos agravantes, necessitando de terapia hospitalar parenteral;
- Infecção complicada associada com hospitalização, cateterização, cirurgia urológica ou anormalidade do trato urinário.

Determinar em qual dos grupos o paciente se enquadra é fundamental; anormalidades significativas do trato urinário são encontradas em 16% dos pacientes com quadro agudo (Organograma).[16]

No paciente com pielonefrite aguda não complicada, que será tratado ambulatorialmente, a avaliação radiológica pode ser suprimida. Na suspeita de uma condição descrita anteriormente, avaliação inicial com ultrassom está indicada. Em pacientes com anormalidades conhecidas a tomografia fornece informações sobre o *status* do trato urinário e extensão da doença.[17,18]

Organograma. *Manejo da pielonefrite aguda – EUA guidelines 2011.*



BLI = β-lactamase inhibitor; TMP = trimethoprim; SMX = sulphamethoxazole

Geralmente após algumas horas de terapia, a urina dos pacientes fica estéril, porém eles podem manter a sintomatologia clínica, razão pela qual deverão ser observados.

Pacientes em tratamento ambulatorial devem preferencialmente ser tratados com uma fluoroquinolona por 7 dias (Organograma), porém ajustes dependendo do antibiograma e intolerabilidade à droga podem ser feitos. Nos casos de pielonefrite aguda complicada o tratamento de escolha é por via parenteral conforme esquema acima.

Um rim obstruído apresenta dificuldade em concentrar e excretar o antimicrobiano. Qualquer obstrução significativa deverá ser corrigida da forma mais simples e segura para o paciente.

Caso não haja resposta terapêutica ou os exames de urina permanecerem positivos, uma reavaliação é mandatória. Urocultura e hemocultura deverão ser repetidas e alterações no antibiótico de acordo com a susceptibilidade nas culturas. Na persistência de febre por mais de 72 horas uma tomografia está indicada para descartar a formação de abscesso.

A cultura de urina deverá ser repetida do quinto ao sétimo dia de tratamento e entre o 10º e 14º dia após o fim da terapia, para confirmar que o trato urinário está livre da infecção. Dez a trinta por cento dos indivíduos apresentam uma cultura positiva após um curso de 14 dias de terapia. Nesses casos um novo curso de 14 dias está indicado, mas ocasionalmente 6 semanas de terapia podem ser necessárias para a completa esterilização da urina.

Dependendo da forma de apresentação e dos achados na fase aguda, investigação urológica apropriada está indicada ambulatorialmente para esses pacientes.

Abscesso renal

Abscesso renal é uma coleção purulenta confinada ao parênquima renal. Infecção ascendente associada com obstrução tubular decorrentes de infecções anteriores ou cálculos são a forma mais comum de formação de um abscesso renal por bactérias Gram-negativas. Disseminação hematogênica por bactérias Gram-negativas com formação de abscesso pode ocorrer, mas não é a forma mais comum. Dois terços dessas lesões estão associadas a cálculo e rins com algum grau de lesão.[19]

Apresentação clínica

Febre, calafrios e dor abdominal geralmente é a apresentação mais comum, porém quadros de desconforto abdominal, queda do estado geral e alterações inespecíficas não são infrequentes. Anamnese detalhada poderá identificar uma infecção por Gram-positivo, em qualquer foco, 1 a 8 semanas anterior à apresentação do quadro, aumentando a suspeita de origem hematogênica por gram-positivo.[20]

Diagnóstico

Tipicamente esses indivíduos apresentam leucocitose pronunciada e hemoculturas positivas. Piúria e bacteriúria só estarão presentes se houver comunicação do abscesso com o sistema coletor.[21]

Ultrassonografia é o exame de imagem inicial na suspeita diagnóstica, porém, o exame "padrão ouro" é a tomografia computadorizada. Na tomografia a lesão é claramente definida e o diagnóstico confirmado. Os achados nos exames de imagem variam conforme a fase evolutiva da lesão.

Manejo clínico

O tratamento clássico para um abscesso renal é a drenagem percutânea ou cirurgia aberta, e há fortes evidências científicas de que antibioticoterapia e observação clínica para lesões menores do que 3 cm sejam suficientes.

Antibioticoterapia empírica deverá ser com base na fonte presumida da infecção. Na suspeita de disseminação hematogênica por Gram-positivo, a bactéria mais comum é o *Staphylococcus*. Na suspeita de infecção ascendente uma bactéria Gram-negativa será a responsável na maioria dos casos e cefalosporina de terceira geração deverá ser o an-

tibiótico de escolha. Alterações no antibiótico poderão ser realizadas se houver dados de cultura e antibiograma.[22]

Abscessos entre 3 cm e 5 cm, ou menores, em doentes imunossuprimidos e nos casos não responsivos à terapia inicial devem ser drenados por punção percutânea. Cirurgia é indicada para lesões maiores do que 5 cm.[20,23,24]

Abscesso perirrenal

Geralmente resulta da ruptura de um abscesso renal cortical ou implantação hematogênica de outros locais no espaço perirrenal. Trinta e cinco por cento desses pacientes apresentam diabetes *mellitus*.[25] Um terço dos casos tem a disseminação hematogênica como principal origem. Hematoma perirrenal pode sofrer infecção secundária por disseminação hematogênica. Outras causas de abscesso perirrenal são doenças não urológicas como: abscesso pancreático; diverticulite aguda; doença de Crohn e osteomielite da coluna lombar.[26]

Apresentação clínica

O quadro clínico possui uma evolução lenta e insidiosa. A apresentação clínica pode ser semelhante a uma pielonefrite aguda, porém sem a presença de febre em um grande número de pacientes. Massa palpável em flanco está presente em até metade dos casos.[27]

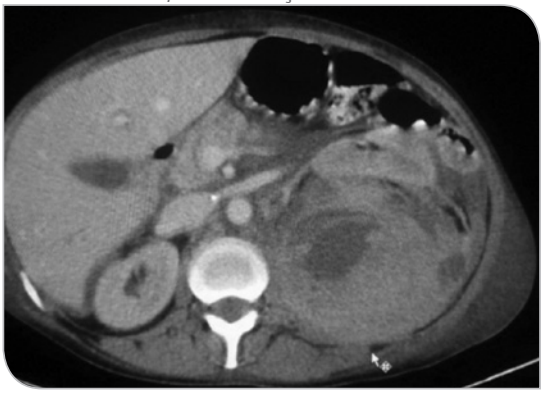
O médico atendente sempre deve suspeitar de abscesso do psoas, principalmente se o paciente apresentar dor à rotação interna e flexão do quadril ipsilateral.[28]

Diagnóstico

Leucocitose, elevação da creatinina e piúria estão presentes em mais de 75% dos casos. Hemocultura geralmente consegue isolar o agente causador em somente 45% dos casos.[29]

História clinica de pielonefrite aguda que não responde a antibioticoterapia em 72 horas deve levantar a hipótese diagnóstica. Nesses casos, uma tomografia está indicada. Em alguns casos a lesão está confinada ao espaço perirrenal, entretanto, o envolvimento do músculo psoas e outras rotas de disseminação são facilmente identificados pela tomografia, além de fornecer informações sobre anormalidades do trato urinário e órgãos adjacentes (Figura 1).[30,31]

Figura 1. *Tomografia de abdômen apresentando abscesso perirrenal extenso com distorção do contorno renal e compressão dos órgãos adjacentes. Há envolvimento do músculo psoas e distorção do sistema coletor.*



Manejo clínico

O tratamento primário do abscesso perirrenal é cirúrgico. Antibioticoterapia apresenta valor apenas para controlar sépsis e disseminação da infecção.[32] Drenagem cirúrgica da lesão e até mesmo nefrectomia no mesmo tempo, se houver um grande comprometimento renal, são os procedimentos de escolha.[33]

Em alguns casos de exceção a drenagem percutânea e aspiração do abscesso podem ser indicadas em lesões pequenas. Abscessos grandes, com conteúdo espesso e multiloculado são contraindicações formais à aspiração percutânea.[34]

Análise do material aspirado e coletado é extremamente útil para guiar antibioticoterapia nesses pacientes.

Após a resolução do abscesso é obrigatória a intervenção no fator causal da lesão. Nefrectomia poderá ser realizada em conjunto com a drenagem do abscesso se o paciente apresentar condições clínica.

Pielonefrite enfisematosa

Trata-se de uma emergência urológica, caracterizada por infecção necrotizante do parênquima renal e tecido perirrenal, causada por patógenos produtores de gás. Sua patogênese ainda é pouco conhecida. A grande maioria dos pacientes possuem diabetes *mellitus*, porém, existem alguns casos descritos em pacientes sem essa condição.[35,36]

Além de diabetes *mellitus* esses pacientes geralmente apresentam obstrução do trato urinário por cálculo ou necrose de papila, assim como função renal comprometida. A mortalidade global dessa condição chega a 45% em algumas séries, porém variando de 19 a 43%.[37-40]

Apresentação clínica

Todos os casos relatados até hoje foram em adultos. Mulheres são acometidas mais frequentemente que homens. Pielonefrite aguda grave e de instalação rápida com queda do estado geral e sépsis é a forma de apresentação mais comum da doença. A grande maioria apresenta a tríade clássica de febre, vômitos e dor lombar. Pneumatúria só está presente quando há envolvimento do sistema coletor pela infecção.[41]

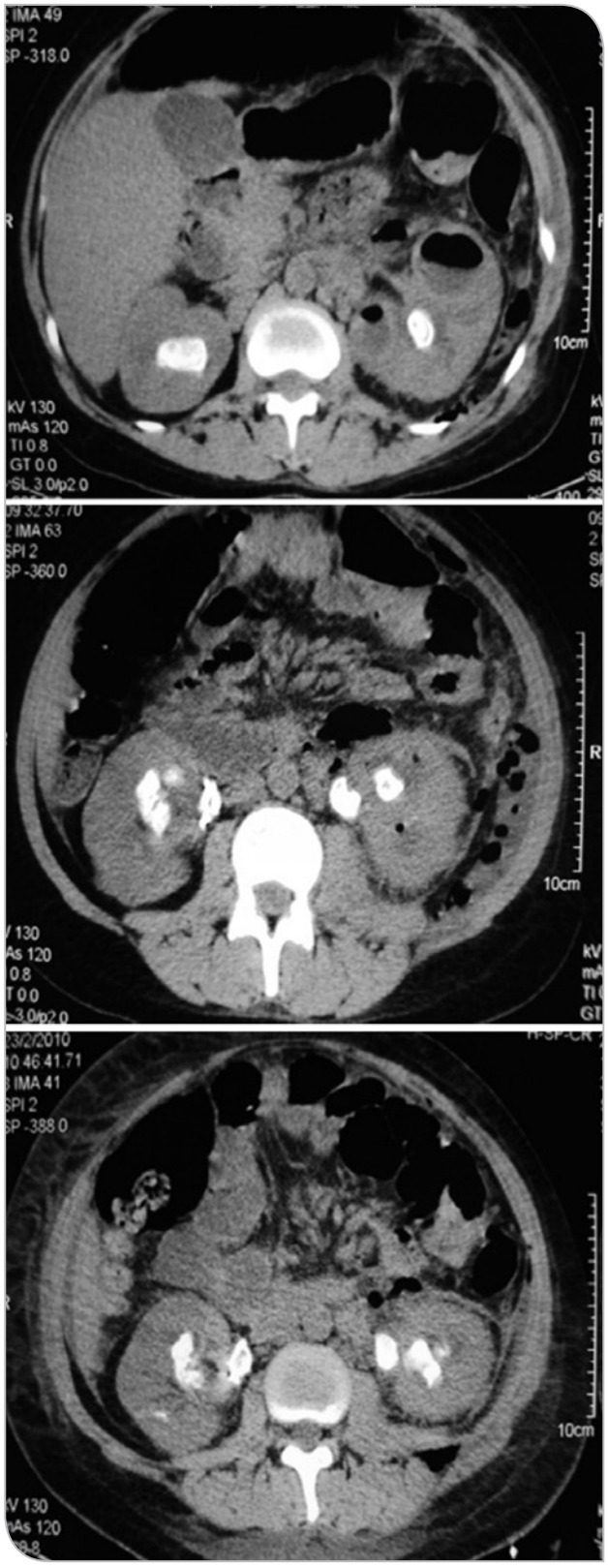
A cultura de urina é positiva em quase 100% dos casos; sendo *E. coli* o patógeno mais encontrado, seguido por *Klebsiella e Proteus*.[42,43]

Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido a partir de exames de imagem. Gás perirrenal pode ser visto no raio X simples. Ultrassonografia sugere o diagnóstico quando evidencia a presença de gás no tecido perirrenal.[44]

Tomografia computadorizada é o exame “padrão ouro” para estabelecer o diagnóstico e extensão da lesão, semelhante ao abscesso perirrenal (Figura 2).

Figura 2. Tomografia sem contraste de uma paciente de 28 anos, com cálculo coraliforme e pielonefrite enfisematosa à esquerda. A-Cálculos coraliformes bilaterais e hidronefrose à esquerda com sinais de pielonefrite enfisematosa. B- Extenso enfisema retroperitoneal. C- Pielolitíase bilateral, pneumorretroperitônio.



A ausência de fluidos na tomografia e a presença de gás entremeado no parênquima renal e com múltiplas loculações parece estar associada com destruição severa do parênquima renal e taxas de mortalidade de 60 a 70%.[45]

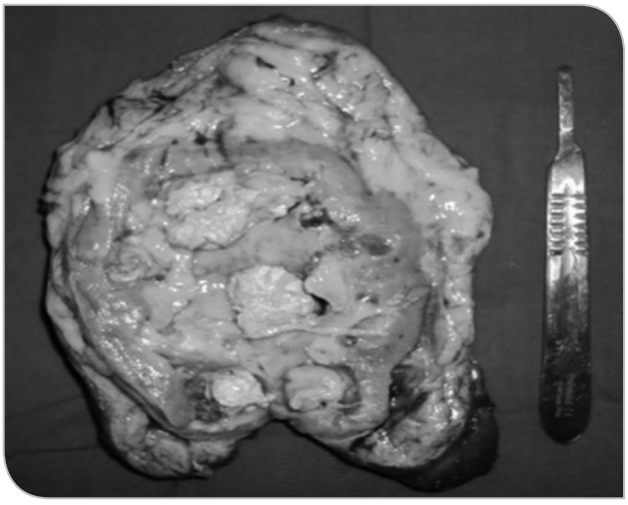
Obstrução por cálculo está presente em até 25% dos casos. Uma avaliação por cintilografia da função renal está indicada nesses pacientes para avaliar a extensão da lesão no rim acometido e a função do rim contralateral.[46]

Manejo clínico

Pielonefrite aguda enfisematosa é uma emergência cirúrgica. A grande maioria dos pacientes estão sépticos e reabilitação com fluidos e antibioticoterapia não deve atrasar o procedimento definitivo. Caso o rim acometido esteja funcionando, a terapia medicamentosa pode ser considerada, porém, nefrectomia está indicada caso o paciente não apresente melhora significativa em poucos dias.[47]

Caso o rim acometido não esteja funcionante e sem obstrução, nefrectomia deverá ser o procedimento de escolha. No órgão obstruído drenagem do abscesso e do sistema coletor está indicada, e em havendo evolução favorável o órgão pode ser preservado. Entretanto se não houver melhora a nefrectomia não deverá ser adiada (Figura 3).[48-50]

Figura 3. Acometimento do parênquima com múltiplos cálculos, em peça de nefrectomia de um paciente com pielonefrite enfisematosa.



Referências

1. Naber KG (chair), Schaeffer AJ, Hynes CF, et al. (Eds) (2010). EAU/ International Consultation on Urological Infections. The Netherlands, European Association of Urology.
2. Kumazawa J, Matsumoto T. Complicated UTIs. In: Bergan T, ed. UTIs. Infectiology. Vol 1. Basel: Karger, 1997, pp. 19-26.
3. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 1993 Oct 28;329(18):1328-34.
4. Akpek S. Emphysematous pyelonephritis: fatal out-come during percutaneous drainage. Eur J Radiol 1998; 26:287-289.
5. Schultz Jr EH . Emphysematous pyelonephritis. J Urol 1962; 87: 762-766.
6. Angel C, Shu T, Green J, Orihuela E, Rodriquez G, Hendrick E. Renal and perirenal abscesses in children: proposed physiopathologic mechanisms and treatment algorhithm. Pediatr Surg Int. 2003;19:35–39. [PubMed].

7. Meng MV, Mario LA, McAninch JW. Current treatment and outcomes of perinephric abscesses. J Urol 2002;168:1337-40.
8. Coelho RF, Schneider-Monteiro ED, Mesquita JL, Mazzucchi E, Marmo Lucon A, Srougi M. Renal and perinephric abscesses: analysis of 65 consecutive cases. World J Surg 2007;31:431-36.
9. Joshi N, Caputo G, Weitekamp M, Karchmer A (1999) Infections in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med 341:1906–1912.
10. Dunnick N, Sandler C, Newhouse J, Amis E (2001) Renal inflammatory disease. In: Dunnick N, Sandler C, Newhouse J, Amis E (eds) Textbook of uroradiology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 150–177.
11. Foxman B (2002) Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med 113(Suppl 1):5–13.
12. Salvatierra O Jr, Bucklew WB, Morrow JW: Perinephric abscess: A report of 71 cases. J Uro11967;98:296-302.
13. Sheinfeld J, Erturk E, Spataro RF, et al.: Perinephric abscess: Current concepts. J Urol 1987;137:191-194.
14. Huang. Roles of host and *Escherichia coli* virulence factors in emphysematous pyelonephritis: W-P060011.Nephrology 2005; 10: p A336.
15. Ngai. Emphysematous pyelonephritis associated with Salmonella: FM4.3-B8. International Journal of Urology2004; 11 (1): A66.
16. Schaeffer. Predictors of outcome in emphysematous pyelonephritis: Editorial Comment. The Journal of Uro-logy 1998; 159 (2): 373.
17. Wan et al. Predictors of outcome in emphysematous eye-pyelonephritis. The Journal of Urology 1998; 159 (2): 369-373.
18. Sundaram M, Wolverson MK, Heiberg E, Pilla T, Vas WG, Shields JB. Utility of CT-guided abdominal aspiration procedures. AJR Am J Roentgenol. 1982;139:1111–1115. [PubMed].
19. Lucon AM, Almeida JC, Forjaz NGMJr. Novas Perspectivas no Tratamento da Infecção do Trato Urinário. Consenso Brasileiro sobre Infecções Urinárias - Sociedade Brasileira de Urologia. International Braz J Urol 2004; 29 (Suppl. 3):63-64.
20. Lee JS, Rho SH, Kim SE, Nam TM, Kim JS, Kim SG, Lee YK, Noh JW, Chae DW, Oh KH. A study on the clinical and microbiologic features of community-acquired acute pyelonephritis for the recent 5 years in a university hospital. Korean J Nephrol. 2002;21:905–913.
21. Siegel JF, Smith A, Moldwin R. Minimally invasive treatment of renal abscess. J Urol. 1996;155:52–55. [PubMed].
22. Martins ACP, Tigre AS, Riccetto CLZ. Pielonefrite Aguda. Consenso Brasileiro sobre Infecções Urinárias - Sociedade Brasileira de Urologia. International Braz J Urol 2004; 29 (Suppl. 3):30-34.
23. Anderson KA, McAninch JW. Renal abscesses: classification and review of 40 cases. Urology. 1980;16:333–338. [PubMed].
24. Meng MV, Mario LA, McAninch JW. Current treatment and outcomes of perinephric abscesses. J Urol. 2002;168:1337–1340. [PubMed].
25. Bova JG, Potter JL, Arevalos E, Hopens T, Goldstein HM, Radwin HM. Renal and perirenal infection: the role of computed tomography. J Urol. 1985;133:375–378. [PubMed].
26. Sheinfeld J, Erturk E, Spataro RF, Cockett AT. Perinephric abscess: current concepts. J Urol. 1987;137:191–194. [PubMed].
27. Rodrigues PRM, Irony O, Ortiz V. Infecção do Trato Urinário Complicada - Causas Urológicas. Consenso Brasileiro sobre Infecções Urinárias - Sociedade Brasileira de Urologia. International Braz J Urol 2004; 29 (Suppl. 3):40-44.
28. Kim JH, Park YI. Conservative management of the renal and perirenal abscesses. Korean J Urol. 2001;42:185–188.
29. Wie SH, Chang UI, Kim HW, Kim YS, Kim SY, Hur J, Kim SI, Kim YR, Kang MW. Clinical features and antimicrobial resistance among clinical isolates of women with community-acquired acute pyelonephritis in 2001-2006. Infect Chemother. 2007;39:9–16.
30. Lyons RW, Long JM, Lytton B, Andriole VT. Arteriography and antibiotic therapy of a renal carbuncle. J Urol. 1972;107:524–526. [PubMed].
31. Wright FW. Percutaneous diagnosis and treatment of intra-renal abscess. Br J Urol. 1977;49:22. [PubMed].
32. Kim JH, Lee CS, Choi NW, Park SK, Lee CH, Kim GH, Kang CM. Quinolone resistance in community-acquired acute pyelonephritis. Korean J Nephrol. 2006;25:571–578.
33. Mokabberi et al. Emphysematous urinary tract infections: diagnosis, treatment and survival (case review series). Am J Med Sci 2007; 333:111.
34. Kawashima A, Sandler C, Goldman S, Raval B, Fishman E (1997) CT of renal inflammatory disease. Radiographics 17:851–866.
35. Thorley JD, Jones SR, Sanford JP: Perinephric abscess. Medicine 1974;53:441-451.
36. Anderson KA, Mcaninch JW: Renal abscesses: Classification and review of 40 cases. Urology 1980;16:333-338.
37. Huang et al. Emphysematous pyelonephritis: Clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. Archives of Internal Medicine 2000; 160 (6): 797-805.
38. Guvel . Emphysematous pyelonephritis and renal amoebiasis in a patient with diabetes mellitus. International Journal of Urology 2003; 10(7): 404-406.
39. Fugita et al. Case of emphysematous pyelonephritis in a renal allograft. Clinical Transplantation 2005; 19 (4): 559-562.
40. Eloubeidi. Emphysematous pyelonephritis. The New England Journal of Medicine 2000; 342 (1): 60-61.
41. Wan YL. Predictors of outcome in emphysematous pyelonephritis. J Urol 1998; 159: 369-373.
42. Chen. Percutaneous drainage in the treatment of emphysematous pyelonephritis: 10-Year experience. The Journal of Urology 1997; 157 (5): 1569-1573.
43. Pontin. Emergency nephrectomy is still the best treatment for diabetics with emphysematous pyelonephritis. British Journal of Urology 1999; 83 (4): 50.
44. Reynolds HR. Impact of critical care physician staffing on patients with septic shock in a university hospital medical intensive care unit. JAMA 1988; 260: 3446-50.
45. Hooton T, Stamm W (2006) Acute pyelonephritis: symptoms; diagnosis; and treatment. In: Rose BD (ed) UpToDate. UpToDate, Waltham, MA.
46. Hooton T, Stamm W (2006) Indications for radiologic evaluation in acute pyelonephritis. In: Rose BD (ed) UpToDate. UpToDate, Waltham, MA.
47. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell – Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.
48. Gala. Fatal bilateral emphysematous pyelonephritis in a diabetic patient treated by medical management alone. Journal of General Internal Medicine 2003; 18 (1): 51-52.
49. Bhansali. Concurrent emphysematous pyelonephritis and emphysematous cholecystitis in Type 2 Diabetes. Australasian Radiology 2004; 48 (3): 411-413.
50. Araújo MAT, Rocha MAFo., Imbroisi MA. Infecção do Trato Urinário em Mulheres. Consenso Brasileiro sobre Infecções Urinárias - Sociedade Brasileira de Urologia. International Braz J Urol 2004; 29 (Suppl. 3):25-29.

Capítulo 12

Dr. Luiz Carlos de Almeida Rocha
Dr. Bruno Vinícius Duarte Neves
Dr. Mateus Cosentino Bellote

Prostatite

Palavras-chave: prostatite, epididimite, orquite, orquiepididimite, dor pélvica crônica, prostatite aguda, prostatite crônica

Introdução

Podemos definir prostatite como uma inflamação prostática de origem infecciosa presumida. Quando este tema é abordado pela comunidade urológica identificamos uma série de sinonímias atribuídas ao assunto ainda em ampla discussão. A prevalência e o grau da sintomatologia apresentada afetam profundamente a qualidade de vida desses pacientes, comparando-os aos doentes com angina instável, infarto do miocárdio ou doença de Crohn.[1]

As prostatites são divididas de acordo com seu tempo de evolução, podendo ser aguda ou crônica (sintomas persistentes por pelo menos 3 meses). Atualmente os urologistas podem usar classificações como a desenvolvida pelo *"National Institutes of Health"* (NIH) para diferenciar as prostatites bacterianas da Síndrome de Dor Pélvica Crônica "*Chronic Pelvic Pain Syndrome*" (CPPS).[2] A última, CPPS, de cunho multifatorial, sem agentes infecciosos identificados e ainda com muitas indefinições.

No que tange aos conhecimentos filosóficos muito se discute em relação ao seu diagnóstico, classificação e tratamento. Nota-se que desde o início do século XX a prostatite ainda é um tema controverso, trazendo ao paciente e seu médico assistente um tremendo desconforto. Desde a mistificada massagem prostática, que detém o título de algoz do assunto, caminhamos hoje para uma identificação fenotípica e tratamentos individualizados para cada paciente.

Epidemiologia

Em homens jovens abaixo de 50 anos a prostatite é o diagnóstico urológico mais comum, tornando-se o terceiro nos homens com mais de 50 anos após a hiperplasia prostática benigna (HPB) e o câncer de próstata. O assunto tem fundamental importância socioeconômica e médica, pois foi responsável por quase 2 milhões de consultas aos urologistas nos EUA entre os anos de 1990-1994.[3]

Aproximadamente de 2 a 12% dos homens com mais de 20 anos apresentarão sintomas compatíveis com prostatite e de 9 a 16% terão esse diagnóstico durante suas vidas.[4]

Um estudo com análise histológica de pacientes assintomáticos submetidos a tratamento cirúrgico por HPB mostrou que 78% desses homens apresentavam evidência de prostatite nas amostras.[5]

A prostatite crônica tem impacto financeiro e nos recursos para a saúde de grande monta. Para determinar a prevalência de prostatite e sintomas *prostatitis-like* na população em geral foram realizados estudos populacionais validando o questionário da síndrome de dor pélvica crônica da NIH ("*National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index*" (NIH-CPSI)). Os resultados foram de grande variabilidade mostrando prevalência de 12,2% na Nigéria[6], 8,0% na Malásia[7], 6,6% no Canadá[8], 2,7% em Cingapura.[9]

É uma doença que atinge todas as idades, particularmente os homens jovens (35 a 50 anos), o que a diferencia da HPB e do câncer de próstata, que atingem predominantemente homens mais velhos.

Etiologia

Como causa mais importante nas prostatites bacterianas temos a família das enterobactérias ocupando lugar de destaque. Dentre os germes Gram-negativos provenientes

da flora gastrointestinal, a *Escherichia coli (E. coli)* é a mais comum, podendo estar presente em 65 a 80% das vezes.[10-12] Responsáveis por outros 10 a 15% dos casos identificamos espécies de *Pseudomonas, Serratia, Klebsiella* e outras enterobacérias.[11] A presença das fímbrias (pili) e outros fatores de maior virulência da *E. coli* como hemolisina favorecem a persistência dessas bactérias na próstata aderida ao biofilme, principalmente nos casos de prostatite bacteriana crônica.[13]

Habitualmente a prostatite bacteriana aguda está em associação com infecções do trato urinário baixo (ITU), podendo se estender ao quadro de sepse. Quando se trata de eventos crônicos e mais arrastados como na prostatite bacteriana crônica, as ITU de repetição podem ter o patógeno persistente oriundo da glândula prostática infectada.

Os Gram-positivos como o *Enterococcus* têm papel discreto e indefinido, não sendo possível afirmar se esse germe é de fato causador ou apenas coloniza a glândula. A participação de outros microrganismos, como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Ureaplasma*, *Chlamydia* ainda estão em debate e não existe definição plena e significativa como fator causal nos quadros de prostatite.

Apesar de importante para o diagnóstico e plano terapêutico, a cultura e o isolamento dos patógenos nem sempre é de fácil execução. Existem sérias limitações nas técnicas empregadas para cultura; as bactérias aderem ao biofilme e aos dutos prostáticos impedindo seu crescimento.[14]

Corpórea amilácea e cálculos prostáticos também podem contribuir com o quadro inflamatório por obstrução dos dutos prostáticos, favorecendo a colonização bacteriana e dificultando a ação dos antibióticos.[15,16]

Fisiopatologia

Alguns fatores de risco são preponderantes para permitir a colonização e infecção da próstata. São eles: presença de ITU, epididimite, sonda uretral, refluxo dutal, fimose, penetração anal sem proteção, cirurgias transuretrais e manipulação do trato urinário inferior. Alterações que resultam em aumento de pressão durante a micção podem participar do processo de refluxo de bactérias do trato urinário para a glândula prostática, sejam elas disfunções anatômicas (colo vesical, próstata ou uretra) ou neurofisiológicas. Após a instalação do quadro infeccioso e inflamatório, o sistema imune é ativado liberando IgA e IgG no líquido prostático e também aumentando os níveis de PSA sérico. Nas prostatites sintomáticas ou assintomáticas o PSA pode se manter elevado.[17] No entanto, esta relação entre prostatite e seus achados inflamatórios com níveis elevados de PSA ainda geram algumas discussões e controvérsias. Alguns estudos suportam esta afirmativa[18,19], mas por outro lado outros são incapazes de sustentá-la, não confirmando essa teoria.[5,20]

O refluxo de urina para os dutos prostáticos (principalmente o duto da zona periférica) é considerado o mecanismo mais importante para o desenvolvimento da prostatite crônica bacteriana ou não bacteriana inflamatória. Esse refluxo pode levar bactérias e substâncias nocivas presentes na urina para a glândula que desenvolve um processo inflamatório local. Após essas alterações, o sistema nervoso autônomo desencadeia o processo da dor originado na próstata, órgãos adjacentes e musculatura pélvica.[21] O conceito atual não atribui os sintomas apenas à próstata, mas também inclui fatores neurológicos, endócrinos e musculares na fisiopatologia da prostatite.[22]

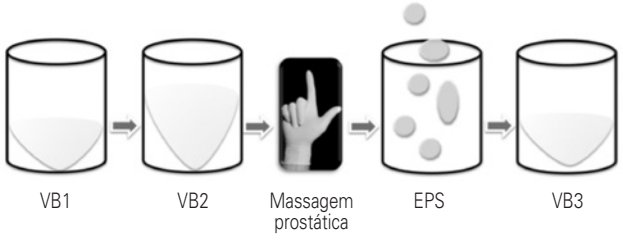
Nos pacientes com diagnóstico de prostatite, espera-se que seja identificado um número aumentado de células inflamatórias no parênquima prostático com infiltrado linfocítico no estroma adjacente ao ácino prostático.[23]

Diagnóstico

Classificação

Em 1968 Meares e Stamey desenvolveram um teste para o diagnóstico diferencial com base em uma análise de 4 amostras. Coletado os primeiros 10 mL de urina *("voided bladder-1"* - VB1 – amostra uretral); a urina do jato médio (VB2 – amostra vesical); gotas do fluido prostático durante a massagem prostática (EPS – amostra prostática); novamente 10 mL de urina pós massagem (VB3 – amostra prostática/uretral) (Figura 1).

Figura 1. *Teste dos 4 copos.*[24]



Classificação	Amostra	VB1	VB2	EPS	VB3
Categoria II	Cultura Leucócitos	Negativa Ausente	Positiva/ negativa Presente/ ausente	Positiva Presente	Positiva Presente
Categoria III A	Cultura Leucócitos	Negativa Ausente	Negativa Ausente	Negativa Presente	Negativa Presente
Categoria III B	Cultura Leucócitos	Negativa Ausente	Negativa Ausente	Negativa Ausente	Negativa Ausente

Adaptação de: Wein AJ, editor. Campbell-Walsh urology. 10th ed.Philadelphia: Elsevier; 2012.

Dez anos após o desenvolvimento do teste dos 4 copos de Meares e Stamey, Drach e colaboradores distribuíram classicamente as prostatites em 4 categorias[25], relevando não apenas a cultura dos líquidos prostáticos coletados bem como a análise microscópica de debris, leucócitos, macrófagos e outras células inflamatórias. Embora categorizassem os doentes em portadores de prostatite bacteriana aguda ou crônica, prostatite não bacteriana

ou prostatodinia, o teste empregado era particularmente incômodo e com pouca aplicabilidade prática. A divisão inicialmente desenvolvida e considerada tradicional foi a apresentada no quadro 1.

Quadro 1. *Classificação tradicional.*[25]

Prostatite aguda:	Quadro clínico exuberante, sintomas inflamatórios sistêmicos e fluido prostático purulento. Cultura com isolamento da bactéria causadora.
Prostatite crônica:	Identificação de uma bactéria em número expressivo no fluido prostático na ausência de sinais e sintomas sistêmicos e ITU concomitante.
Prostatite não bacteriana:	Presença de fluido prostático purulento com celularidade microscópica presente, porém ausência de bactérias nas culturas.
Prostatodinia:	Pacientes sem bactérias ou purulência no fluido prostático com dor persistente e sintomas prostáticos.

Esta classificação tradicional ainda apresentava limitações em determinadas áreas. Apesar desses detalhes ela perdurou por praticamente 20 anos, quando foi difundida a nova classificação validada pelo *National Institutes of Health* (NIH) em 1995 (Quadro 2).[2] Esta nova classificação é considerada a melhor e mais completa ferramenta utilizada na prática clínica diária e em pesquisas até o momento. Ela tem o diferencial de reconhecer a dor como sintoma principal nas prostatites não bacterianas crônicas e ter desenvolvido a categoria III (CPPS) e IV (Prostatite inflamatória assintomática).

Quadro 2. *Classificação NIH das prostatites.*[2]

Categoria I - Prostatite bacteriana aguda:	Infecção aguda da glândula prostática.
Categoria II - Prostatite bacteriana crônica:	ITU's recorrentes, infecção crônica da próstata.
Categoria III - Síndrome da dor pélvica crônica (CPPS):	Dor ou desconforto na região pélvica, sem infecção documentada.
Categoria III A - CPPS inflamatória:	Leucócitos no sêmen, EPS ou VB3.
Categoria III B - CPPS não inflamatória:	Ausência de leucócitos no sêmen, EPS ou VB3.
Categoria IV- Prostatite inflamatória assintomática (AIP):	Evidência de inflamação em espécimes de biópsia, sêmen, EPS, ou VB3; ausência de sintomas.

Nos pacientes com prostatite categoria I, a urocultura e a hemocultura podem ser as alternativas na identificação e isolamento dos microorganismos envolvidos. O jato urinário médio também pode apresentar leucocitúria e bacteriúria significativa.

Na avaliação da categoria II, o diagnóstico é feito quando se encontra um número 10x maior de bactérias no fluido prostático (EPS) ou VB3 comparados ao VB1 ou VB2. O exame torna-se inválido caso o paciente apresente um quadro agudo de cistite.

Na categoria III A – CPPS inflamatória é caracterizada quando nenhuma bactéria é identificada nas culturas. Entretanto, existe a presença substancial de leucócitos (> 5 a 10 por campo) no fluido prostático (EPS) ou no VB3. Já na categoria III B – CPPS não inflamatória, nenhuma bactéria é isolada nas culturas tampouco no fluido prostático (EPS) ou VB3.

Em função de sua dificuldade na realização, o teste de Meares e Stamey foi perdendo sua utilidade na prática diária. Apesar de ainda permanecer como exame "padrão ouro", o teste dos 4 copos apresenta algumas impossibilidades de classificação, poucas mudanças nas condutas terapêuticas, custo e grande tempo despendido para sua realização. Com todos esses fatores o teste praticamente foi sendo inviabilizado ao longo do tempo.

Em 1997, Nickel popularizou um teste alternativo para diagnóstico e categorização das prostatites denominado "*Pré-Post Massage Test* (PPMT) ou teste dos dois copos" (Figura 2), desenvolvido por Weidner e Ebner em 1985.[26] O diagnóstico baseava-se no teste dos quatro copos de Meares-Stamey, porém mais dinâmico e com menos entraves. O paciente coleta urina do jato médio, realiza pré-massagem e coleta 10 mL iniciais de urina pós-massagem. Posteriormente seguem-se as análises microscópicas e cultura dos líquidos selecionados. O teste PPMT, além de mais fácil execução, permite classificar os doentes de acordo com a classificação proposta em 1995 pelo *National Institutes of Health* (NIH).

Figura 2. *Teste dos 2 copos.*[24]

Classificação	Amostra	EPS	VB3
Categoria II	Cultura Leucócitos	Positiva/negativa Presente/ausente	Positiva Presente
Categoria III A	Cultura Leucócitos	Negativa Presente	Negativa Presente
Categoria III B	Cultura Leucócitos	Negativa Ausente	Negativa Ausente

Adaptação de: Wein AJ, editor. Campbell-Walsh urology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

Quadro Clínico

Categoria I; definida como infecção aguda da próstata. Uma condição de início súbito, tratável e de fácil diagnóstico. Presença de sintomas sistêmicos, febre, calafrios, dor perineal intensa e suprapúbica, desconforto na genitália externa acompanhado de queda no estado geral. Pode-se identificar sintomas urinários obstrutivos e irritativos

como: urgência miccional, polaciúria, disúria, hesitação, jato entrecortado podendo culminar com retenção urinária. Quadros mais dramáticos podem levar o paciente a sepse.

Categoria II; pacientes com prostatite crônica bacteriana apresentam-se com queixas de ITUs recorrentes variando entre sintomáticos ou assintomáticos durante os episódios agudos. No PPMT se observa um aumento significativo de bactérias na urina antes e após a massagem prostática.

Categoria III; agora classificada como Síndrome da Dor Pélvica Crônica (CPPS) é caracterizada por queixas álgicas frequentes, sendo a dor o sintoma preponderante com tempo de evolução superior a três meses. Dor perineal, suprapúbica, peniana e testiculares são descritas. Dor após ejacular ou durante o ato ejaculatório se traduz como achado mais contundente e relevante. Presença de sintomas urinários obstrutivos e irritativos também incorporam este quadro clínico. Frequentemente os doentes apresentam algum grau de comprometimento na sua qualidade de vida com impacto importante na saúde mental, disfunção erétil, distúrbios sexuais, depressão e quadros de estresse. A classe III da NIH foi subdividida em duas subclasses; categoria III A, que corresponde à CPPS inflamatória, caracterizada pela presença de um número superior a 5 leucócitos por campo na urina colhida após massagem prostática; a categoria III B, denominada CPPS não inflamatória quando o número de leucócitos naquele espécime urinário é nulo ou inferior a 5. Essa divisão difere na conduta terapêutica e no manejo desses pacientes.

Categoria IV; prostatite inflamatória assintomática, que como nome mesmo define, apresenta células inflamatórias nas espécimes coletadas, porém com os pacientes sem sintomatologia alguma. Pode ser identificada em indivíduos investigados por: infertilidade (evidência de inflamação seminal), hiperplasia prostática benigna, casos de adenocarcinoma prostático e doentes com PSA elevado.

Entretanto, todo caso de prostatite crônica deve ser considerado um diagnóstico de exclusão. Todos os protocolos e investigações adicionais nesta situação devem ser desempenhados para que diagnósticos diferenciais relevantes sejam identificados.

Exame Físico

A realização do exame físico é primordial para toda avaliação clínica e tem papel fundamental perante os diagnósticos diferenciais. Nos casos de prostatite não deixa de ser uma verdade, porém habitualmente não é efetivo em fornecer informações para classificação. Nos pacientes da categoria I, os sintomas sistêmicos inflamatórios são identificados (febre, taquicardia, hipotensão). As alterações mais evidentes são de níveis locais. Dor perineal importante, toque retal extremamente doloroso e com próstata amolecida são indícios clássicos dessa categoria. Massagem prostática deve se evitada pelo temor da exacerbação do quadro clínico.

Nos pacientes classificados como categoria II e III, poucos achados são característicos e frequentemente o exame físico é inalterado. Pesquisa de pontos dolorosos na pelve deve ser encorajada. O toque retal pode fornecer informações importantes sobre estes pontos e o tônus do esfíncter anal.

Exames complementares

Tendo em mente que a prostatite crônica é um diagnóstico de exclusão, torna-se frequente a necessidade de recorrer aos métodos diagnósticos tradicionais em urologia para afastar possíveis causas similares. Uma grande gama de sintomas urinários obstrutivos e irritativos está presente nesses pacientes, nos casos de prostatite crônica (CPPS), sendo que a dor é o sintoma predominante. Dessa forma, doentes com sintomas urinários obstrutivos deverão ser submetidos a uma urofluxometria. A investigação deverá ser completada com um estudo urodinâmico caso a obstrução aponte para uma dissenergia vesico-esfincteriana ou suspeita de bexiga neurogênica. Outras possíveis causas para esses sintomas urinários seriam a estenose de uretra, fibrose ou hipertrofia de colo vesical, melhor identificadas pelo estudo videourodinâmico. Pacientes jovens com sintomas urinárias baixos (LUTS) são frequentemente subdiagnosticados para prostatite crônica não bacteriana.[27] Exames endoscópicos não são indicados de rotina para avaliação das prostastites. A cistoscopia é bem empregada na investigação de associação com hematúria e em casos de sintomas refratários aos tratamentos executados.

História e exame físico que remetam a doença intraprostática ou de vesículas seminais deverão ser avaliados por uma ultrassonografia prostática transretal. Este exame vem se tornando um dos melhores métodos radiológicos para avaliação e acompanhamento das prostatites, além de auxiliar nos diagnósticos diferencias e biópsias transretais. Também pode-se utilizá-lo para o diagnóstico e tratamento de abcessos prostáticos e de vesículas seminais por meio de drenagem guiada. Parênquima heterogêneo e cálculos intraprostáticos são alguns dos achados ecográficos significativos.[28] Nos casos de toque retal duvidoso ou elevações anormais do PSA com suspeita de câncer de próstata, estará indicada a biópsia transretal. Oportunamente, achados histológicos compatíveis com inflamação e cultura do espécime biopsiado, poderão fornecer informações importantes quanto ao agente etiológico.

Tratamento

A prostatite crônica continua desafiadora para o urologista e seu paciente. Por inúmeras vezes seu tratamento causa frustração em decorrência da dificuldade na cura ou de uma resolução substancial dos sintomas. O tratamento multimodal e individualizado de acordo com o fenótipo do paciente aparece como a terapia mais efetiva

e significativa.[29] A monoterapia apresenta resultados pobres e ínfimos na melhoria dos sintomas e resolução dos casos, devendo ser desencorajada.

Mesmo com todo descrédito entre urologistas e pesquisadores, os tratamentos medicamentosos clássicos chamados de 3 As (antibióticos, alfabloqueadores, AINES) propostos para prostatite crônica e CPPS demonstraram alguns benefícios em uma recente meta-análise. A combinação entre antibiótico e alfabloqueador foi considerada a melhor opção quando o desfecho é a melhoria dos sintomas e a queda no escore CPSI quando comparados ao placebo.[30]

Antimicrobianos

Apesar de uma pequena porção dos casos de prostatite (de 5 a 10%) terem uma bactéria presente nas culturas solicitadas, os antimicrobianos são de longe a terapia mais utilizada para o tratamento dessa doença. Independentemente do status das culturas, os antimicrobianos são triviais para o tratamento das prostatites bacterianas agudas, recomendados nas prostatites bacterianas crônicas e podendo ser utilizado nas CPPS inflamatórias. A penetração e concentração da droga nas secreções prostáticas está intimamente ligada às propriedades de sua mólecula (tamanho e forma), solubilização lipídica, grau de ionização e de ligação das proteínas. As classes de antibióticos alcalinos são as que provêm de uma melhor concentração na glândula; em contrapartida, os antibióticos com PH ácido têm baixas concentrações mesmo quando seus níveis séricos são altos. A secreção prostática normal habitualmente tende a ser alcalina (pH em torno de 7.3) e quando acometida por infecção pode chegar a um pH de 8.3. A trimetoprima consegue atingir níveis prostáticos e na secreção prostática maiores que na concentração plasmática. As fluoroquinolonas apresentam características ambíguas de pH ácido e básico, com isto permitem melhores e mais adequadas secreções prostáticas em variados níveis de pH.

Pacientes que já obtiveram falha em tratamento anterior com antibiótico empírico associados ou não a alfa -bloqueadores podem não se beneficiar de novas investidas nesta terapia.[31]

Alfabloqueadores

Os sintomas de prostatites crônicas e CPPS relacionados ao padrão urinário obstrutivo e LUTS podem ser atribuídos a dificuldade no relaxamento do colo vesical durante a micção. Esse fato ocasionaria um refluxo de urina para os dutos prostáticos, propiciando a inflamação e a dor. A utilização de alfabloqueadores se justificaria pela hipótese de que esses medicamentos atuariam nos receptores localizados no colo vesical e próstata, aumentando o fluxo urinário e prevenindo o refluxo intradutal prostático.

Com resultados contraditórios, alguns estudos indicam um maior benefício para homens sem tratamento prévio e com instalação atual da doença. A melhora dos sintomas nesses pacientes estaria num período de uso superior a 6 semanas de tratamento.[32,33]

Anti-inflamatórios

Nos pacientes de categoria III A identificam-se níveis elevados de citocinas no sêmen e EPS.[34] O uso de drogas anti-inflamatórias supostamente atuaria na redução dos sintomas pela diminuição dos parâmetros inflamatórios da próstata. Com o surgimento dos inibidores da COX-2 a utilização desta classe medicamentosa tornou-se ainda mais frequente pelos urologistas. Nos casos em que a dor é preponderante e existe o indício de inflamação, esta classe medicamentosa pode agregar melhorias ao tratamento multimodal.

Tratamento hormonal

O crescimento prostático está intimamente relacionado aos andrógenos. Por este mecanismo a utilização de antiandrogênicos (inibidores da 5 alfa-redutase) poderia atuar especialmente em homens com HPB na diminuição da glândula. Com isto, teríamos a possibilidade de uma melhoria nos sintomas obstrutivos e redução do refluxo nos dutos prostáticos.[35] Embora não tenha comprovação científica, o tratamento com finasterida por 6 meses pode ser empregado em pacientes com prostatite e HPB.

Neuromoduladores

A dor apresentada nas prostatites crônicas e CPPS de longa duração podem representar uma dor com componente e via neuropática. Dessa forma, como em outras síndromes, casos de dor crônica podem ser tratados com neuromodulares gabapentinoides.

Outras terapias

Terapias secundárias que aliviem os pontos dolorosos principalmente presentes nas prostatites inflamatórias podem ter efeitos benéficos para os pacientes. Fisioterapia, acupuntura, modulação neural, exercícios físicos, ingesta hídrica abundante, banhos de assento e melhora da postura (evitar ficar sentando por períodos prolongados) são exemplos de terapias alternativas ao tratamento de primeira linha.

Além desse suporte secundário, um acompanhamento com psicólogo e psiquiatria torna-se muitas vezes necessário com notória melhora no quadro e qualidade de vida.

Cirurgia

Nos casos de prostatite bacteriana complicada com abscesso prostático a drenagem cirúrgica via transuretral ou transperineal (quando o abscesso ultrapassa a cápsula prostática e músculos do assoalho pélvico) está indicada. Com o avanço das técnicas minimamente invasivas, a drenagem percutânea é a via mais efetiva e menos mórbida apresentada na atualidade.[36] Na prostatite crônica a cirurgia tem papel reduzido com indicações limitadas e em situações muito específicas.

Prostatite bacteriana aguda

Na prostatite bacteriana aguda a escolha inicial deverá ser de altas doses de antibióticos endovenosos em função do quadro sistêmico. Penicilinas de largo espectro, cefalosporinas de terceira geração ou quinolonas são as escolhas. Para terapia inicial esses antibióticos podem ser combinados com aminoglicosídeos.[37] Após o período inicial com melhora dos sintomas infecciosos e inflamatórios, orienta-se manutenção da terapia antimicrobiana com equivalente via oral por pelo menos 2-4 semanas.[38] Em casos leves as quinolonas podem ser utilizadas de forma oral por pelo menos 10 dias segundo guideline da Associação Europeia de Urologia.[39] As quinolonas demonstraram bons resultados nos tratamentos de prostatites causadas por *E. coli* e outras enterobactérias, e foram superiores à trimetoprima.[40]

Caso o paciente apresente sintomatologia obstrutiva significativa ou retenção vesical, poderá ser realizado cateterismo vesical com sonda uretral de pequeno calibre (tempo de sondagem curto), cateterismo de alívio ou cistostomia suprapúbica. Na persistência dos sintomas mesmo após a terapia inicial, uma ultrassonografia poderá ser realizada para afastar a presença de um abscesso prostático.

Prostatite bacteriana crônica

Nos pacientes com prostatite bacteriana crônica o objetivo é a erradicação dos patógenos causais. A antibioticoterapia pode beneficiar os paciente por suprimir patógenos que não cresceram nas culturas e também pelo efeito anti -inflamatório de alguns antibióticos.[41] Inicialmente, deve-se tratar o episódio de cistite aguda se houver. O tratamento optado com quinolonas por 1 mês deve ser continuado por 6 semanas caso as culturas de pré-tratamento sejam positivas e/ou o paciente informe melhora nos sintomas com tratamento inicial.[37] Caso ocorra insucesso no primeiro tratamento, um segundo ciclo com antimicrobiano poderá ser realizado.[42] Levofloxacino pode ser uma alternativa efetiva no tratamento da prostatite bacteriana crônica.[43]

CPPS inflamatória

Mesmo não havendo evidências de bactérias nas culturas, a antibioticoterapia deve ser instituída com ciclo inicial de 4 semanas com uma flouroquinolona. Como alternativa pode-se utilizar a trimetropina (SMZ/TMP) associadas ou não a uma tetraciclina ou levofloxacino.

Na presença de sintomatologia obstrutiva o uso de alfabloqueadores pode ser indicado. Pacientes com importantes queixas álgicas podem se beneficiar com uso de anti-inflamatórios.

CPPS não inflamatória

Sem resposta adequada ao uso de antibióticos, a melhor opção terapêutica torna-se a associação de alfabloqueadores, analgésicos (amitriptilina) e até uso de relaxantes musculares. Terapias secundárias são bem indicadas. O objetivo principal dessa terapia é o alívio dos sintomas.

Prostatite inflamatória assintomática

O tratamento realizado deve ser indicado em casos selecionados como infertilidade e PSA persistentemente elevado. Esses pacientes não apresentam sintomatologia expressiva.

ORQUITES

Introdução

A orquite é caracterizada por uma inflamação dos testículos. Sua apresentação causa dor testicular de início insidioso, inchaço e sinais flogísticos locais. A forma crônica é a inflamação e dor testicular arrastada por mais de 6 semanas. A principal causa é a associação com o vírus da caxumba (*Paramyxoviridae*), porém pode derivar de uma epididimite inicial (orquiepididimite). Tem importância clínica relevante por simular quadros de escroto agudo como torção testicular em jovens.

Fisiopatologia/Etiogenia

Habitualmente as orquites têm origem viral, sua forma isolada é pouco comum sendo considerada uma apresentação rara. A disseminação viral que acomete o testículo é na maioria das vezes hematogênica. Os focos primários dessas infecções geralmente estão localizados nas parótidas, meninges e trato respiratório.[44]

Os quadros de orquite bacteriana são resultantes da extensão da infecção do epidídimo para os testículos. Os microrganismos mais predisponentes a avançarem no trato seminal acometendo os testículos são os germes Gram-negativos.

As orquites provenientes de agentes específicos (tuberculose, fungos) são resultado de uma forma avançada e/ou disseminada da doença primária, sendo considerada ainda mais raras.

Diagnóstico/Clínica

A apresentação clínica mais evidente é a do paciente com dor testicular aguda, sintomas sistêmicos (febre, taquicardia), inchaço e endurecimento do testículo podendo ser associado com náuseas e vômitos. A pele do hemiescroto pode se apresentar hiperemiada e edemaciada. Dor à palpação e hidrocele reacional não são incomuns.

Na maioria das vezes a orquite é resultante de infecções virais. As manifestações sistêmicas dessas infecções são evidenciadas de 4 a 7 dias antes do quadro de orquite. A história epidemiológica de contato com doentes portadores de infecções virais também pode sinalizar o fator etiológico. Dos pacientes com caxumba, 20 a 30% desenvolverão orquite.[45] Habitualmente esses quadros têm resolução espontânea e autolimitada, duração média de 10 dias

podendo ser uni ou bilaterais. O vírus da caxumba (vírus mais comum) tem predisposição ao epitélio germinativo e a evolução pode levar a atrofia testicular e infertilidade em 20% dos casos.[46]

Quando a origem é bacteriana, um quadro inicial de infecção do trato urinário inferior (meninos e idosos), manipulação instrumental ou exposição a DST (jovens) pode ser identificado. Esses pacientes também devem ser investigados para prostatite ou uretrite. Nos jovens sexualmente ativos os germes mais identificados são: *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis* e *Treponema pallidum*. Idosos e crianças com ITU a presença da *E. coli*.

Essas apresentações clínicas são muito semelhantes ao quadro de torção testicular. O diagnóstico diferencial entre essas duas entidades é de suma importância principalmente nos pacientes jovens. Considerando-se a grande paridade dos sintomas nos pacientes de faixa etária compatível, a torção deve ser sempre excluída e uma ultrassonografia com Doppler dos testículos se faz necessária na maioria dos casos. Outro diagnóstico diferencial que deve ser investigado e excluído nos casos mais arrastados é a neoplasia testicular.

Tratamento

A maioria desses pacientes apresenta orquite de origem viral; portanto o tratamento proposto é de intuito sintomático. Os princípios gerais do tratamento das orquites são a suspensão da bolsa testicular, uso de anti-inflamatórios não esteroidais, repouso, hidratação e analgésicos. Apesar de não alterarem o curso natural da doença, apresentam uma tentativa no alívio dos sintomas.

Na apresentação da orquiepididimite bacteriana o uso da antibioticoterapia específica para o tratamento (ITU, DST, uretrite, prostatite) está indicado. Após a realização das medidas gerais, o uso de antibióticos empíricos deve ser encorajado caso o causador não possa ser identificado. As quinolonas (ciprofloxacino 500 mg 12/12 h por 15 dias) nos casos suspeitos de acometimento por Gram-negativos, e em pacientes jovens com suspeita de envolvimento por DST o uso associado com doxiciclina (cloridrato de doxiciclina 100 mg 12/12 h por 14 dias).[44]

Na presença de dor refratária ao tratamento clínico e de forte intensidade um bloqueio do cordão espermático com anestésico local poderá ser necessário. Apesar de pouco frequentes os abscessos são complicações das orquites e devem ser tratados de forma cirúrgica com drenagem percutânea ou aberta.

EPIDIDIMITE

Introdução

A definição de epididimite é a inflamação do epidídimo. Constitui uma doença de adultos (20-40 anos) em sua maioria, e é a infecção escrotal mais frequente.[4] Dor aguda e inchaço do epidídimo acometido estão presentes. Epididimite crônica se encaixa nos casos mais arrastados e persistentes por mais de 6 semanas.

Fisiopatologia/Etiologia

A infecção estabelecida no epidídimo tem origem na bexiga, uretra ou próstata. As bactérias presentes nesses sítios progridem por via canalicular (duto deferente) até o epidídimo. Habitualmente o processo se inicia na cauda, podendo atingir o corpo e cabeça do órgão.

Em condição normal o duto deferente apresenta mecanismos de defesa (trajeto oblíquo, peristaltismo e movimentos ciliares) para evitar a progressão de bactérias até as gônadas. Quando ocorre a falha desses mecanismos há um refluxo de urina que contendo bactérias leva a uma infecção local. Um grande exemplo são as alterações anatômicas como na manipulação cirúrgica do trato urinário inferior (cirurgias prostáticas via aberta ou endoscópica), no cateterismo vesical e estenose de uretra.[44] Em crianças e idosos as epididimites geralmente estão atreladas a ITU (*E. coli*), em jovens sexualmente ativos comumente relacionadas a DSTs (*C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae, U. urealyticum*).[45] Na maioria dos casos a infecção pode evoluir e atingir o testículo levando à chamada orquiepididimite descrita anteriormente.

Diagnóstico/Clínica

A epididimite aguda se apresenta como as orquites. Dor local intensa, febre, sinais flogísticos na parede escrotal, dor e espessamento do cordão espermático constituem manifestações clínicas importantes. O epidídimo mostra-se doloroso, aumentado de volume e consistência pela palpação. A presença do acometimento de parede escrotal sugere infecção por bactérias Gram-negativas ocorrendo mais em idosos. Descarga uretral sugere bactérias causadoras de uretrite como gonococo e clamídia, encontrada mais em jovens. *Swab* uretral, urina do jato médio podem ser coletados na tentativa do isolamento da bactéria causadora.

Como nas orquites, o diagnóstico diferencial mais importante e que sempre deve ser levado em conta é a torção testicular. Particularmente mais importante nos jovens a neoplasia testicular também deve ser afastada.

Complicações das orquiepididimites incluem a formação de abscessos, infarto e atrofia testicular, e em casos severos a infertilidade.[47]

Tratamento

Medidas gerais como suspensão escrotal, repouso e uso de anti-inflamatórios são úteis para controlar os sintomas álgicos. Uso de antibióticos deve ser indicado de acordo com o agente etiológico pressuposto na infecção. Usualmente não é possível isolar a bactéria envolvida; portanto a antibioticoterapia empírica pode ser utilizada. Em pacientes jovens com história sugestiva de DST o uso de doxiciclina 100 mg 12/12 h por 14 dias deve ser instituído e o tratamento da parceira também está indicado.[44] Como alternativa os macrolídeos também podem ser usados.[37] Em pacientes idosos quando existe a suspeita de bactérias Gram-negativas o uso de ciprofloxacino 500 mg 12/12 h por 14 dias é a melhor opção.[37]

Referências

1. Ramires R, Versos R, Barradas, D, La Fuente de Carvalho, Queiroz J, Pimenta A. Prostatites: o estado da arte. Acta Urol Portug. 2001;18:35-40.
2. Krieger JN, Nyberg LJ, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA. 1999; 282:236-7.
3. Collins MM, Stafford RS, O›Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. J Urol. 1998;159:1224-8.
4. Wein AJ, editor. Campbell-Walsh urology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
5. Piovesan AC, Freire GC, Torricelli FCM, Cordeiro P, Yamada R, Srougi M. Incidence of histological prostatitis and its correlation with PSA density. Clinics. 2009;64(11):1049-51.
6. Ejike CECC, Ezeanyika LUS. Prevalence of chronic prostatitis symptoms in a randomly surveyed adult population of urban-community-dwelling Nigerian males. Int J Urol. 2008;15:340-3.
7. Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, Teh CL, Khor T, Yang JR, Yap HW, Krieger JN. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. J Urol. 2003;169(2):592-6.
8. Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population-based study employing the NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI). J Urol. 2001;165:842-5.
9. Tan JK, Png DJ, Liew LC, Li MK, Wong ML. Prevalence of prostatitis-like symptoms in Singapore: a population based study. Singapore Med J. 2002;43:189-93.
10. Stamey TA. Urinary tract infection in males. In: Stamey TA, editor. Pathogenesis and treatment of urinary tract infections, Baltimore: Williams & Wilkins; 1980:343-429.
11. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos C, Friedrich HJ, Altmannsberger M. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1461 patients. Infection. 1991;19 Suppl 3:S119-25.
12. Schneider H, Ludwig M, Hossain HM, Diemer T, Weidner W. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome - an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. Andrologia. 2003;35(5):258-62.
13. Soto SM, Smithson A, Martinez JA, Horcajada JP, Mensa J, Vila J. Biofilm formation in uropathogenic Escherichia coli strains: relationship with prostatitis, urovirulence factors and anti-microbial resistance. J Urol. 2007;177:365-8.
14. Nickel JC, MacLean RJL. Bacterial biofilms in urology. Infect Urol. 1998;11(6):168-75.
15. Meares Jr EM. Acute and chronic prostatitis: diagnosis and treatment. Infect Dis Clin North Am. 1974;1:855-73.
16. Roberts RO, Lieber MM, Bostwick DG, Jacobsen SJ. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. Urology.1997;49:809-21.
17. Carver BS, Bozeman CB, Williams BJ, Venable DD. The prevalence of men with National Institutes of Health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. J Urol. 2003;16:589-91.
18. Kandriali E, Boran C, Serin E, Semercioz A, Metin A. Association of extent and aggressiveness of inflammation with serum PSA levels and PSA density in asymptomatic patients. Urology. 2007;70:743-7.
19. Yaman O, Gogus C, Tulunay O, Tokathi Z, Ozden E. Increased prostate- specific antigen in subclinical prostatitis: the role of aggressiveness and extension of inflammation. Urol Int. 2003;71:160-2.
20. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. J Urol. 1995;154:407-13.
21. Yilmaz U, Liu YW, Berger RE, Yang CC. Autonomic nervous system changes in men with chronic pelvic pain syndrome. J Urol. 2007; 177:2170-4.
22. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol. 2004;172: 839– 45.
23. Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. J Urol. 1979; 121:755-60.
24. Meares Jr EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 1968; 5:492-518.
25. Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TA. Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? J Urol. 1978; 120:266.
26. Weidner W, Ebner H. Cytological analysis of urine after prostatic massage (VB3): a new technique for discriminating diagnosis of prostatitis. In: Brunner H, Krause W, Rothaug CF, Weidner E, editors. Chronic prostatitis. Stuttgart: Schattauer; 1985:141-51.
27. Kaplan SA, Ikeguchi EF, Santarosa RP, D›Alisera PM, Hendricks J, Te AE, Miller MI. Etiology of voiding dysfunction in men less than 50 years of age. Urology. 1996;47:836-9.
28. Peeling WB, Griffiths GJ. Imaging of the prostate by ultrasound. J Urol. 1984;132:217-24.
29. Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MW. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. Urology. 2010;75:1249–53.
30. Ammarin Thakkinstian, John Attia, Thunyarat Anothaisintawee, J. Curtis Nickel. Thakkinstian A, Attia J, Anothaisintawee T, Nickel JC. alpha-blockers, antibiotics and anti-inflammatories have a role in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. BJU International. 2012;110:1014–22.
31. Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer AJ, Landis JR, Nickel JC, O'Leary MP et al. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. Ann Intern Med. 2004;141: 581–9.
32. Mishra VC, Browne J, Emberton M. Role of alpha-blockers in type III prostatitis: a systematic review of the literature. J Urol. 2007;177:25-30.
33. Yang G, Wei Q, Li H, Yang Y, Zhang S, Dong Q. The effect of alpha-adrenergic antagonists in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Androl. 2006;27:847-52.
34. Pontari MA. Inflammation and anti-inflammatory therapy in chronic prostatitis. Urology 2002; 60(6 Suppl):29-33.
35. Nickel JC: 5-Alpha reductase therapy for chronic prostatitis. In: Nickel JC, editor. Textbook of prostatitis. Oxford: Isis Medical Media; 1999:333-7.
36. Varkarakis J, Sebe P, Pinggera GM, Strasser H. Three-dimensional ultrasound guidance for percutaneous drainage of prostatitic abscesses. Urology. 2004; 63:1017-20.
37. Grabe M(chairman), Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Wullt B, Çek M, Naber KG. et al. Guidelines on urological infections. Amsterdam: European Association of Urology; 2012.
38. Schaeffer AJ, Weidner W, Barbalias GA, et al. Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Eur Urol. 2003; 43 Suppl 2:1-4.
39. Schaeffer AJ. Prostatitis: US perspective. Int J Antimicrob Agents. 1999;11:205-11.
40. Kurzer E, Kaplan S. Cost effectiveness model comparing trimethoprim sulfamethoxazole and ciprofloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. Eur Urol. 2002;42:163-6.
41. Yoshimura T, Kurita C, Usami E, Nakao T, Watanabe S, Kobayashi J et al. Immunomodulatory action of levofloxacin on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. Chemotherapy. 1996;42:459-64.
42. Magri V, Trinchieri A, Pozzi G, Restelli A, Garlaschi MC, Torresani E et al. Efficacy of repeated cycles of combination therapy for the eradication of infecting organisms in chronic bacterial prostatitis. Int J Antimicrob Agents. 2007;29:549-56.
43. Naber KG, Roscher K, Bott H, Schaefer V. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis. Int J Antimicrob Agents. 2008;32:145-53.
44. Srougi M, Dall›oglio MF, Cury J, org. Urgências urológicas. São Paulo: Atheneu, 2005.
45. Berger RE. Epididymitis. In: Holmes KK, Mardh P-A, Sparling PF, Wiesner PJ, editors. Sexually transmitted diseases. New York: McGraw-Hill; 1984:650-62.
46. Robinson AJ, Grant JB, Spencer RC, Potter C, Kinghorn GR. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. Br J Urol. 1990;66:642-5.
47. Berger RE, Kessler D, Holmes KK. Etiology and manifestations of epididymitis in young men: correlations with sexual orientation. J Infect Dis. 1987;155:1341-3.

Capítulo 13

Dr. Rui Teófilo de Figueiredo Filho
Dr. Ronaldo Damião

Síndrome da bexiga dolorosa (cistite intersticial e distúrbios relacionados)

Palavras-chave: cistite intersticial, síndrome da bexiga dolorosa, dor crônica, sintomas miccionais, disúria, dor pélvica

Dados históricos e definição

Os primeiros relatos desta síndrome datam do século XIX, com a descrição de casos clínicos de dor crônica vesical em 1836 e da descrição de um caso de processo inflamatório da bexiga envolvendo a mucosa e a muscular em 1887. No início do século XX, Guy Hunner reportou 8 casos de mulheres com queixas de dor suprapúbica crônica, frequência, nictúria, urgência miccional associadas a áreas hiperemiadas na bexiga e lesões denominadas úlceras de Hunner. Já em 1949, Hand reportou a primeira grande série de pacientes, com a descrição detalhada dos sintomas e do aspecto vesical de 223 casos de cistite intersticial (CI).[1]

Atualmente, com o melhor entendimento do complexo de sintomas associados a essa enfermidade, o termo síndrome da bexiga dolorosa (SBD) tem sido mais utilizado. Entretanto, alguns autores e entidades médicas ainda preferem o termo cistite intersticial principalmente nos casos em que há alterações da bexiga no exame cistoscópico (glomerulações ou úlcera de Hunner). Diante das diferentes nomenclaturas e definições desses variados sintomas ao longo do tempo, utilizaremos neste capítulo o termo SBD-CI como nomenclatura padrão, com o objetivo de abranger as diversas características desta entidade nosológica.[2]

A SBD-CI é definida pela presença de dor suprapúbica crônica relacionada ao enchimento vesical, nictúria, frequência e urgência miccional alteradas na ausência de infecção urinária ou outras desordens.[2]

Etiologia e epidemiologia

A etiologia da SBD-CI tem cunho multifatorial. Diversas teorias tentam explicar o complexo de sintomas, sendo a mais aceita a que propõe áreas permeáveis no urotélio levando a ativação de mastócitos e a inflamação neurogênica. Este fato culminaria em dor vesical crônica e sintomas miccionais. Outra hipótese bastante difundida refere que alterações na camada de glicosaminoglicanos (GAGs) poderiam tornar a barreira urotelial permeável, aumentando a susceptibilidade a infecções, produção de óxido nítrico e substância P, com estímulo de fibras C e dor.[3]

A frequente associação da SBD-CI com diversos distúrbios sistêmicos sugere que a SBD-CI pode representar apenas a sintomatologia urinária de outras síndromes sistêmicas e não uma entidade clínica isolada.[4] Estudos genéticos têm ainda demonstrado ligação entre síndrome do pânico e SBD-CI.[5,6] Uma parte significativa dos pacientes apresenta história pregressa de cirurgias pélvicas, levando a crer que o trauma cirúrgico ou outros fatores locais poderiam participar da etiologia dos sintomas.[7] Alguns autores propõem ainda que a cistite intersticial seria uma variação dolorosa da síndrome de hiperatividade vesical.[8,9]

A falta de marcadores clínicos confiáveis e as diversas definições e nomenclaturas da cistite intersticial dificultam a realização de estudos epidemiológicos de qualidade, havendo importante variação nos dados de prevalência e incidência em diferentes séries. A SBD-CI é mais prevalente em mulheres, com uma relação estimada em 10 para 1.[10,11]

A maioria dos estudos epidemiológicos para avaliação da

SBD-CI tem utilizado três diferentes metodologias. A primeira utiliza questionários autoaplicáveis, nos quais o paciente refere se já apresentou diagnóstico de SBD-CI em algum momento da vida. A segunda utiliza questionários autoaplicáveis com questões referentes a diversos sintomas sugestivos da presença de cistite intersticial. A terceira consiste na revisão de dados clínicos de prontuários, com a identificação dos casos de SBD-CI diagnosticados. A diferença da metodologia de investigação também favorece a discrepância de resultados.

Estudos utilizando questionários referentes ao diagnóstico demonstraram prevalência de SBD-CI em torno de 0,5% na população geral, sendo 0,8% para mulheres e 0,06% para homens.[12] Já os estudos que utilizaram questionários com sintomas urinários demonstraram prevalência de cistite intersticial de 2,3%, variando de 1,7% para mulheres com menos de 65 anos e 4,0% para mulheres acima de 80 anos.[13] A utilização do método de revisão de prontuário demonstrou uma prevalência de SBD-CI de 0,2% para mulheres e 0,04% para homens.[14]

Apresentação clínica

Os principais sintomas da SBD-CI são a dor relacionada ao enchimento vesical, disúria, urgência miccional, frequência urinária e nictúria. Pode haver também dispareunia em mulheres e dor durante ejaculação nos homens. É comum a variação da intensidade dos sintomas ao longo do tempo com períodos de melhora e outros de piora significativa.[15,16]

A dor é o sintoma mais frequente, estando presente em até 100% dos pacientes ao longo da evolução da doença. Habitualmente a dor é suprapúbica e relacionada ao enchimento vesical; porém os pacientes podem referir dor em toda a pelve, uretra, vulva, vagina, reto, abdômen e região lombar. Além disso, a dor pode piorar após a ingestão de determinados alimentos e bebidas, ou melhorar com o esvaziamento vesical.[17-20]

Os sintomas urinários podem surgir de forma insidiosa não sendo rara a presença inicial de um único sintoma e posterior evolução para outros múltiplos. O tempo médio para a evolução de um único sintoma para todo o complexo de sintomas é de dois anos.[21,22] Eventual infecção urinária comprovada por urocultura, com posteriores culturas negativas, pode ocorrer em até 18% a 36% dos casos.[23,24]

Frequência urinária e urgência miccional também são sintomas comuns, estando presentes em até 92% e 84%, respectivamente. Pode haver uma discreta diferença subjetiva entre os sintomas de frequência e urgência causadores de SBD-CI ou bexiga hiperativa, nos quais as pacientes com SBD-CI frequentemente relatam que urinam para evitar ou aliviar a dor, enquanto pacientes com bexiga hiperativa referem urinar para evitar a incontinência urinária.[25]

Sintomas relacionados a diversas síndromes sistêmicas podem estar presentes uma vez que é frequente a associação de SBD-CI com outras condições médicas, como: fibromialgia, depressão, ansiedade, síndrome do cólon irritável, síndrome de fadiga crônica, síndrome de Sjogren, síndrome do pânico, cefaleia crônica e vulvodinia.[26,27]

A SBD-CI apresenta grande impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes com interferência significativa na vida social e profissional. Diversos estudos têm demonstrado que a qualidade de vida dos pacientes com cistite intersticial é pior que nos grupos controle, sendo tão impactante quanto outras doenças crônicas, como artrite reumatoide.[28-30] Pacientes portadoras de SBD-CI têm mais depressão, dor em geral, disfunções do sono, estresse, disfunções sexuais e dificuldades sociais, quando comparados a mulheres não portadoras de cistite intersticial.[31,32]

Disfunção sexual moderada a severa é mais frequente nas pacientes com SBD-CI, apresentando importante papel na redução da qualidade de vida. Em mulheres com SBD-CI refratária ao tratamento, a função sexual alterada é um preditor primário de baixa qualidade de vida mental.[33,34]

Em homens, os sintomas da SBD-CI são muito semelhantes aos da síndrome de dor pélvica crônica (SDPC) e da prostatite crônica tipo III (PC-III), tornando o diagnóstico diferencial desafiador nessas situações. Clinicamente, os homens com síndrome de dor pélvica crônica ou prostatite crônica tipo III apresentam principalmente dor, enquanto os homens com SBD-CI apresentam a dor relacionada ao enchimento vesical e sintomas miccionais. Entretanto, eventualmente os pacientes apresentam critérios de diagnóstico tanto para SBD-CI como para SDPC ou PC-III, podendo ser recomendável o uso de terapias conjuntas nessas ocasiões.[35-37]

Avaliação diagnóstica

Aspectos gerais

O diagnóstico de SBD-CI é basicamente de exclusão, levando-se em consideração as características dos sintomas, os dados de exames laboratoriais, exames de imagem, urodinâmica, uretrocistoscopia e biópsia vesical. A utilização desse amplo arsenal propedêutico é fundamental para afastar outras possíveis patologias e verificar a presença de critérios que auxiliem na definição do diagnóstico de SBD-CI. A maioria dos pacientes com cistite intersticial são diagnosticados após a quarta década de vida, sendo variável o lapso temporal entre o início da suspeita e o diagnóstico definitivo.[38]

Critérios de diagnóstico

A tabela 1 apresenta os critérios atualmente mais aceitos para o diagnóstico da SBD-CI, descritos em 1990 pelo *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)*, com base nas características de inclusão e exclusão de pacientes em pesquisas clínicas.Esses critérios levam em consideração informações da história clínica, laboratório, exames de imagem, uretrocistoscopia e urodinâmica.

Entretanto, a utilização desses critérios na prática clínica diária tem sido questionada por alguns autores e sociedades de urologia, que entendem que a maioria dos casos

de SDB-CI pode ser diagnosticada por meio de aspectos clínicos e laboratoriais, reservando a cistoscopia e urodinâmica apenas para os casos duvidosos.[39]

Tabela 1. *Critérios diagnósticos para cistite intersticial – National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK).*

Segundo estes critérios o paciente deve apresentar glomerulações ou a clássica úlcera de Hunner na cistoscopia, associada a dor vesical, urgência miccional e frequência urinária. A verificação de glomerulações vesicais deve ser realizada por meio de cistoscopia sob anestesia, após distensão vesical com pressão entre 80 a 100 cmH2O durante 1 a 2 minutos. A bexiga pode ser distendida até duas vezes antes da avaliação. As glomerulações devem ser difusas, presentes em pelo menos três quadrantes da bexiga, sendo pelo menos 10 glomerulações por quadrante. Além disso, a presença de um dos seguintes fatores exclui o diagnóstico de cistite intersticial:
Capacidade vesical superior a 350 ml durante a avaliação urodinâmica com líquido ou gás
Ausência de intensa urgência miccional após 150 mL de infusão vesical
Presença de contrações vesicais involuntárias na cistometria de infusão
Duração dos sintomas inferior a 9 meses
Ausência de nictúria
Alívio dos sintomas após uso de antibióticos, anticolinérgicos, antissépticos ou agentes antiespasmódicos
Frequência urinária diurna inferior a 8 vezes
Diagnóstico de cistite ou prostatite nos últimos 3 meses
Litíase vesical ou ureteral
Herpes genital ativo
Neoplasias da uretra, vagina ou útero
Divertículo uretral
Uso de ciclofosfamida ou outros agentes indutores de cistite química
Tuberculose urinária
Cistite actínica
Neoplasia vesical
Vaginite
Idade inferior a 18 anos

História clínica

A história clínica deve ser detalhada, direcionada aos sintomas urinários e características da dor, bem como aspectos gerais de saúde física e mental. Além disso, uma avaliação minuciosa das eventuais comorbidades e da história médica pregressa deve ser realizada, pois a SBD-CI é frequentemente associada a outros distúrbios sistêmicos.

O uso de diário miccional é importante para definir o padrão e o volume urinário, sendo útil na avaliação desses pacientes. O uso de outros questionários, como o *O'Leary-Sant Symptom questionnaire* e o *Pelvic Pain and Urgency/Frequency questionnaire (PUF)* podem auxiliar na graduação e no acompanhamento evolutivo dos sintomas, embora não auxiliem no diagnóstico. Uma escala visual de dor (EVA), com variação de 1 a 10 pode ser utilizada para a quantificação desse importante sintoma.

Exame físico

O exame físico completo, com especial atenção às regiões abdominal, pélvica e genital deve ser realizado com o objetivo de avaliar possíveis condições clínicas distintas da SBD-CI. Nas mulheres, devem ser investigados a presença de processos inflamatórios vaginais, divertículos uretrais e distopias genitais. Nos homens o exame retal digital deve fazer parte da avaliação, com o objetivo de verificar eventuais processos inflamatórios de origem prostática ou do conduto anal. O exame neurológico, com avaliação de reflexos pode ser necessário, para verificar distúrbios neurológicos e bexiga neurogênica.

Exames laboratoriais

Exame de urina tipo I e urocultura devem ser realizados de rotina em todos os pacientes. Havendo história de hematúria macro ou microscópica e nos tabagistas, uma citologia urinária poderá ser realizada. A bioquímica sérica, com avaliação de glicose, sódio, potássio e creatinina é importante, para afastar a possibilidade de diabetes e distúrbios renais. Outros exames laboratoriais podem ser necessários eventualmente, para descartar processos infecciosos, como o teste de *Stamey-Meares*, pesquisa de *BAAR*, etc.

Exames de imagem

A ultrassonografia de vias urinárias é um importante instrumento na avaliação dos pacientes com suspeita de SBD-CI, objetivando avaliar a presença de alterações anatômicas do trato urinário, cálculos e processos neoplásicos, assim como proporciona uma estimativa da capacidade vesical e do volume residual pós-miccional. Uma tomografia computadorizada pode eventualmente ser necessária, quando da suspeita de lesões inflamatórias e tumorais ou pela possibilidade de corpo estranho em pacientes com história de procedimentos cirúrgicos.

Avaliação urodinâmica

A avaliação urodinâmica completa deve ser realizada de rotina, fornecendo informações importantes para a definição do diagnóstico de SBD-CI. Esse exame é capaz de determinar o volume vesical relacionado ao início da dor ou do desejo miccional, presença ou ausência de contrações detrusoras involuntárias, capacidade cistométrica máxima e as características miccionais, como fluxo urinário e pressão de esvaziamento. Habitualmente, os pacientes com SBD-CI apresentam capacidade cistométrica reduzida em função da presença de dor e forte desejo miccional, sem contrações detrusoras involuntárias e com eventual redução da complacência.

Uretrocistoscopia e biópsia vesical

A uretrocistoscopia é um importante exame na propedêutica de pacientes com suspeita de SBD-CI, devendo ser

realizada sob anestesia. O principal objetivo é afastar outras possibilidades diagnósticas, como neoplasia vesical, cálculos, processos inflamatórios e divertículos uretrais. Além disso, a cistoscopia pode ainda evidenciar glomerulações e úlceras de Hunner, que faz parte dos critérios de diagnóstico da SBD-CI. Esse exame pode ainda oferecer informações a respeito da capacidade cistométrica sob anestesia, dado que pode estar relacionado a presença de fibrose da parede vesical.

A biópsia vesical pode ser realizada durante a cistoscopia, principalmente em casos suspeitos de neoplasia, cistite eosinofílica, tuberculose vesical ou outros processos infecciosos e inflamatórios. Não há alterações histopatológicas patognomônicas de CI-SBD, sendo o principal papel da biópsia a exclusão de outros possíveis diagnósticos.

As alterações vesicais observadas na cistite intersticial podem ser divididas em dois grupos: ulcerativas e não ulcerativas. No grupo não ulcerativo, apesar de eventual sintomatologia severa, a mucosa vesical apresenta-se relativamente inalterada, com esparso infiltrado inflamatório, podendo haver áreas de ruptura do urotélio e hemorragia suburotelial. Já no grupo de pacientes com alterações ulcerativas, existe a presença de importante infiltrado inflamatório, com aumento do número de mastócitos e infiltrados perineurais, além de áreas de hemorragia, glomerulações e ulcerações. Essas duas formas de apresentação de alterações vesicais parecem representar dois tipos distintos de cistite intersticial, sendo rara a evolução do tipo não ulcerativo para ulcerativo.[40]

Teste do cloreto de potássio

Teste que consiste na avaliação da resposta dolorosa e reacional da bexiga após estímulo com KCl, sendo frequentemente utilizado no passado. A utilidade desse teste tem sido questionada, não sendo mais recomendado para o diagnóstico de SBD-CI. Quando utilizado em pacientes com diagnóstico de SBD-CI pelos critérios do *NIDDK*, o índice de falso-negativo é de 25%. O uso do teste de KCl em pessoas assintomáticas evidenciou taxas de falso-positivo em torno de 36%.[41]

Medidas terapêuticas

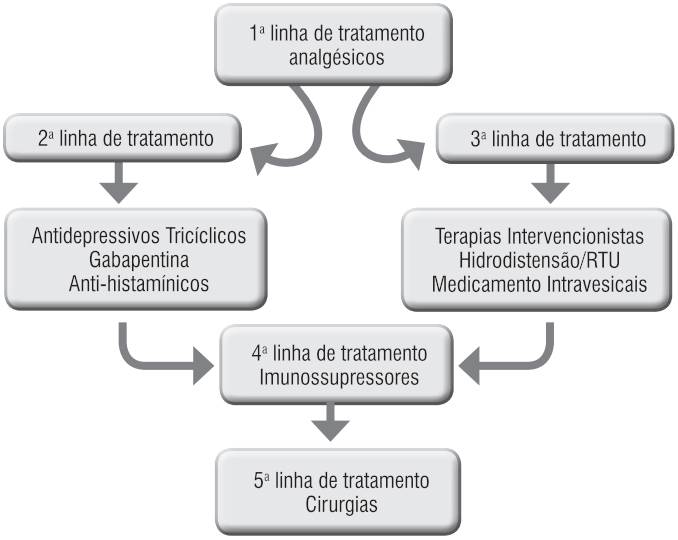
Aspectos gerais

Em função da limitada compreensão da fisiopatologia da SBD-CI, não há tratamento-padrão e definitivamente eficaz para a maioria dos pacientes. Com isso, o objetivo terapêutico é o controle dos sintomas e a melhora da qualidade de vida. Muitas vezes o tratamento necessita de atenção multidisciplinar, envolvendo outras especialidades médicas como a clínica da dor, psiquiatria, ginecologia e gastroenterologia, além de outras áreas da saúde como a fisioterapia e a psicologia.

A estratégia de tratamento deve ser iniciada pela forma mais conservadora e menos invasiva, a fim de alcançar uma qualidade de vida mínima para o paciente exercer suas atividades cotidianas. Deve-se considerar a severidade dos sintomas e a preferência do paciente para elaborar a estratégia terapêutica mais aplicável, escalonando os níveis de tratamento conforme a complexidade e o resultado. Vale ressaltar que embora a dor seja o sintoma de maior impacto na qualidade de vida, os demais aspectos da doença também devem ser abordados de acordo com a necessidade.

Inicialmente o paciente deve ser educado sobre a doença, em relação ao seu caráter crônico e com necessidade de um tratamento muitas vezes prolongado e continuado. Deve ser esclarecido que o principal objetivo terapêutico é atenuar os sintomas, para que as atividades laborais e sociais possam ser realizadas com conforto, com pouca expectativa de remissão completa ou cura definitiva. Portanto, o entendimento da doença pelo paciente é o primeiro e um dos mais importantes aspectos do tratamento. O fluxograma de tratamento representando as diversas linhas de tratamento da SBD-CI está representado na figura 1.

Figura 1. *Fluxograma de tratamento para a SBD-CI.*



Deve-se estimular mudanças nos hábitos de vida que agravam ou amenizam os sintomas, como restrição ou aumento da ingestão hídrica, restrição a determinados alimentos que habitualmente podem estar relacionados a piora dos sintomas (café, chocolate, elementos cítricos ou outros apontados pelo paciente), fisioterapia ou atividade física para relaxamento ou fortalecimento da musculatura pélvica. Eventualmente técnicas de relaxamento e meditação para alívio de estresse podem ser utilizadas, já que este aumenta a sensibilidade à dor.[42-45]

Algumas situações, como constipação, intercurso sexual e outros determinados hábitos de vida podem funcionar como gatilho para a piora dos sintomas, devendo ser

observados e evitados pelos pacientes. Outras situações clínicas frequentemente relacionadas à SBD-CI, como a síndrome do intestino irritável, endometriose, devem ser avaliadas e tratadas de forma concomitante.[46,47]

Tratamento medicamentoso oral

Analgésicos

Embora a remissão completa da dor seja um objetivo dificilmente alcançável, o alívio proporciona grande ganho na qualidade de vida. Nesse quesito, os narcóticos, embora tenham risco de tolerância e dependência, se destacam. Pode-se utilizar inicialmente analgésicos não narcóticos, tais como a dipirona ou paracetamol, porém frequentemente há necessidade da associação de opioides fracos (codeína) e eventualmente opioides mais potentes (tramadol ou morfina) nos períodos de exacerbação severa do quadro. O uso prolongado de anti-inflamatórios deve ser evitado em função do risco de lesão renal e outros eventos adversos possíveis. É importante que o paciente entenda que o controle da dor requer, muitas vezes, a utilização de múltiplas drogas, sendo a persistência no tratamento bastante importante.

Antidepressivos

A amitriptilina é a droga mais utilizada, na dose inicial de 25 mg, podendo chegar até 100 mg por dia. Sua ação reduz tanto a dor quanto os sintomas de urgência urinária. No entanto, náuseas, sedação, boca seca, ganho de peso e outros eventos adversos podem limitar o uso de doses maiores ou o tratamento prolongado. A fluoxetina pode ser utilizada, principalmente nos pacientes com depressão associada. A dose utilizada varia entre 20 a 40 mg por dia.[48,49]

Outras drogas orais

A cimetidina na dose de 400 mg 2 vezes por dia tem papel na redução dos sintomas dolorosos e na nictúria.[50] Hidroxisina, na dose de 25 a 50 mg antes de dormir também apresentou resultados satisfatórios em até 92% dos pacientes, principalmente nos que apresentam sintomas alérgicos concomitantes.Todavia, alguns eventos adversos frequentemente relacionados à hidroxisina, como sedação e fraqueza podem limitar o uso a longo prazo.[51,52] A gabapentina é uma droga anticonvulsivante frequentemente utilizada no tratamento da dor crônica, com bons resultados no controle álgico. Em função da natureza não infecciosa da SBD-CI, antibióticos não devem ser utilizados rotineiramente.[53-55]

A utilização de pentosan polisulfato na dose de 150 a 200 mg 2 vezes por dia tem sido associada a melhora da dor, urgência e frequência urinária, embora sua ação seja menor em pacientes com úlceras de Hunner.[56] A oxibutinina e outros anticolinérgicos não têm papel definido, apesar de frequentemente utilizados na tentativa de aliviar os sintomas miccionais relacionados a baixa capacidade e hiperatividade vesical. Os corticoides não são drogas habitualmente recomendadas para o tratamento da SBD-CI. Entretanto, a prednisona na dose de 25 mg dia durante 1 a 2 meses pode ser uma opção para redução de sintomas álgicos, particularmente em pacientes com SBD-CI ulcerativa grave.

Alguns estudos demonstraram que o uso de imunossupressores (Azatioprina na dose de 50 a 100 mg por dia e ciclosporina na dose de 1,5 mg/kg 2 vezes por dia) está associado a alívio dos sintomas da SBD-CI, no entanto os possíveis eventos adversos limitam seu uso rotineiro. A utilização dessas drogas requer discussão exaustiva com o paciente a respeito dos riscos e benefícios.

Tratamento intravesical

A aplicação de medicamentos intravesicais tem como principal vantagem evitar os efeitos sistêmicos dos medicamentos orais, apesar dos riscos e do desconforto associado à necessidade de cateterismo vesical (CV).

Os anestésicos locais podem reduzir os sintomas, porém com curta duração. A lidocaína alcalinizada na dose de 200 mg a 2% + 3 mL de bicarbonato de sódio a 8,4% aplicada através de CV, com 1 hora de retenção durante 3 dias consecutivos é uma opção terapêutica com bons resultados. Atenção especial à possibilidade de absorção sistêmica da lidocaína e possíveis eventos adversos.[57-59]

O dimetil sulfóxido (DMSO) é uma opção para o tratamento intravesical. Utiliza-se 50 mL de DMSO a 50% na bexiga durante 15 minutos durante 2 a 6 semanas, com boa melhora dos sintomas miccionais e parâmetros urodinâmicos.[60] Eventualmente a associação do DMSO com heparina e lidocaína pode otimizar o alívio sintomático.

A aplicação de pentosan intravesical tem produzido alívio dos sintomas e aumento da capacidade vesical quando utilizado na dose de 300 mg diluído em 50mL de solução salina a 0,9% 2 vezes por semana durante 3 meses. O uso concomitante de pentosan oral pode otimizar o resultado.

Estudos têm demonstrado que o uso de heparina na dose de 10.000 UI diluída em 10 mL de água destilada aplicada na bexiga por 1 hora, 3 vezes por semana durante 3 meses leva a alívio dos sintomas miccionais, da dor e capacidade vesical. Eventos adversos relacionados ao seu uso são infrequentes.[61-64]

Tratamento intervencionista

Hidrodistensão

A hidrodistensão deve ser realizada durante cistoscopia sob anestesia, com baixa pressão (60 a 80 cmH_2O) durante 10 minutos. Este tratamento está relacionado a redução clínica dos sintomas, porém com duração média de 3 meses. Além de terapêutico, esse método permite também a inspeção da bexiga e a avaliação da capacidade vesical sob anestesia, dado muitas vezes relacionado à presença de fibrose e evolução da doença.[65-67]

Ressecção transuretral, cauterização ou fotocoagulação a laser

Podem ser utilizados nos casos de úlceras de Hunner, apresentando melhora da dor e dos sintomas miccionais. A duração média do alívio sintomático é de 1 ano, sendo frequente a necessidade de procedimentos adicionais.[68]

Toxina botulínica

A injeção de 100 a 200 UI de toxina botulínica em 20 a 30 sítios da submucosa vesical, incluindo a área do trígono, mostrou melhora dos sintomas e dos parâmetros urodinâmicos. Todavia, esse tratamento deve ser oferecido apenas após falha de outras tentativas terapêuticas e o risco de retenção urinária com necessidade de autocateterismo vesical deve ser discutido com o paciente antes do uso dessa substância.

Neuromodulação

A neuromodulação consiste na neuroestimulação dos nervos sacral e pudendo por meio de dispositivos implantados de forma temporária ou permanente. Promove melhora dos sintomas miccionais, porém seu efeito é menos expressivo no controle da dor. Pode ser opção terapêutica principalmente em pacientes refratários a outros tratamentos. No entanto, nos casos de SBD-CI deve-se optar por dispositivos temporários, uma vez que os permanentes ainda não são aprovados para esta finalidade.[69,70]

Tratamento cirúrgico

Deve ser oferecido aos pacientes com grande comprometimento da qualidade de vida e sintomas graves, cujas opções terapêuticas esgotaram-se. É necessária a discussão e orientação detalhada a respeito das possíveis complicações cirúrgicas e da possibilidade de persistência ou recorrência dos sintomas após a cirurgia.

A cistoplastia é uma opção terapêutica, devendo ser realizada preferencialmente de forma supratrigonal, a fim de minimizar o risco de retenção urinária e necessidade de cateterismo intermitente. Porém, a manutenção do trígono pode ser responsável pela persistência da dor e recorrência dos sintomas miccionais e de úlceras de Hunner.[71-77]

A derivação urinária pode ser realizada com ou sem cistectomia, apresentando sucesso principalmente no alívio dos sintomas miccionais. Mesmo quando executada a cistectomia total, pode haver persistência ou recorrência da dor pélvica, devendo esse fato ser discutido exaustivamente com o paciente no período pré-operatório.[75]

Referências

1. Hand JR: Interstitial Cystitis. J Urol 1949; 61: 291.
2. Abrams P, Artibani W, Cardozo L, Dmochowski R, van Kerrebroeck P, Sand P; International Continence Society. Reviewing the ICS 2002 terminology report: the ongoing debate. NeurourolUrodyn. 2009;28(4):287.
3. Elbadawi A. Interstitial cystitis: a critique of current concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis. Urology. 1997 May;49(5A Suppl):14-40.
4. Clauw DJ, Schmidt M, Radulovic D et al: The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis. Journal of Psychiatric Research 1997; 31: 125.
5. Talati A, Ponniah K, Strug LJ et al: Panic Disorder, Social Anxiety Disorder, and a Possible Medical Syndrome Previously Linked to Chromosome 13. Biological psychiatry 2008; 63: 594.
6. Weissman MM, Gross R, Fyer A et al: Interstitial cystitis and panic disorder: a potential genetic syndrome. Arch Gen Psychiatry 2004; 61: 273.
7. Peters KM, Carrico DJ, Kalinowski SE et al: Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. Urology 2007; 70: 16.
8. Homma Y, Ueda T, Tomoe H et al: Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome. International Journal of Urology 2009; 16: 597.
9. Philip J, Willmott S and Irwin P: Interstitial cystitis versus detrusor overactivity: a comparative, randomized, controlled study of cystometry using saline and 0.3 M potassium chloride. J Urol 2006; 175: 566.
10. Bade J, Ishizuka O, Yoshida M: Future research needs for the definition/diagnosis of interstitial cystitis. Int J Urol 2003; 10 Suppl: S31.
11. Hanno P, Landis JR, Matthews-Cook Y et al: The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institute of Health Interstitial Cystitis Database Study. J Urol 1992; 161: 552.
12. Clemens JQ, Joyce GF, Wise M et al: Interstitial cystitis and painful bladder syndrome. In: Urologic Diseases in America. Edited by M. S. Litwin and C. S. Saigal. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2007.
13. Lifford KL and Curhan GC: Prevalence of Painful Bladder Syndrome in Older Women. Urology 2009; 73: 494.
14. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC et al: Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. J Urol 2005; 173: 98.
15. Warren JW, Diggs C, Brown V et al: Dysuria at onset of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. Urology 2006; 68: 477.
16. Driscoll A and Teichman JM: How do patients with interstitial cystitis present? J Urol 2001; 166: 2118.
17. Warren JW, Brown J, Tracy JK et al: Evidence-based criteria for pain of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. Urology 2008; 71: 444.
18. Tincello DG and Walker AC: Interstitial cystitis in the UK: results of a questionnaire survey of members of the Interstitial Cystitis Support Group. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 118: 91.
19. Fitzgerald MP, Koch D and Senka J: Visceral and cutaneous sensory testing in patients with painful bladder syndrome. Neurourol Urodyn 2005; 24: 627.
20. Warren JW, Meyer WA, Greenberg P et al: Using the International Continence Society's definition of painful bladder syndrome. Urology 2006; 67: 1138.
21. Warren JW, Diggs C, Brown V et al: Dysuria at onset of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. Urology 2006; 68: 477.
22. Talati A, Ponniah K, Strug LJ et al: Panic Disorder, Social Anxiety Disorder, and a Possible Medical Syndrome Previously Linked to Chromosome 13. Biological psychiatry 2008; 63: 594.
23. Porru D, Politano R, Gerardini M et al: Different clinical presentation of interstitial cystitis syndrome. Int. Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2004; 15: 198.
24. Aaron LA and Buchwald D: A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. Ann Intern Med 2001; 134: 868.
25. Tincello DG and Walker AC: Interstitial cystitis in the UK: results of a questionnaire survey of members of the Interstitial Cystitis Support Group. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 118: 91.
26. Buffington CA: Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. J Urol 2004; 172: 1242.
27. Warren JW, Howard FM, Cross RK et al: Antecedent Nonbladder Syndromes in Case-Control Study of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. Urology 2009; 73: 52.
28. Clemens JQ, Link CL, Eggers PW et al: Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, Hispanic and white

men and women. J Urol 2007; 177: 1390.
29. Rothrock NE, Lutgendorf SK, Hoffman A et al: Depressive symptoms and quality of life in patients with interstitial cystitis. J Urol 2002; 167: 1763.
30. Michael YL, Kawachi I, Stampfer MJ et al: Quality of life among women with in-terstitial cystitis. J Urol 2000; 164: 423.
31. Nickel JC, Christopher KP, John F et al: The Relationship Among Symptoms, Sleep Disturbances and Quality of Life in Patients With Interstitial Cystitis. The Journal of urology 2009; 181: 2555.
32. Nickel JC, Dean AT, Michel P et al: Psychosocial Phenotyping in Women With Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: A Case Control Study. The Journal of urology 2010; 183: 167.
33. Peters KM, Killinger KA, Carrico DJ et al: Sexual function and sexual distress in women with interstitial cystitis: a case-control study. Urology 2007; 70: 543.
34. Tincello DG and Walker AC: Interstitial cystitis in the UK: results of a questionnaire survey of members of the Interstitial Cystitis Support Group. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 118: 91.
35. Forrest JB and Schmidt S: Interstitial cystitis, chronic nonbacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome in men: a common and frequently identical clinical entity. J Urol 2004; 172: 2561.
36. Miller JL, Rothman I, Bavendam TG et al: Prostatodynia and interstitial cystitis: one and the same? Urology 1995; 45: 587.
37. Nickel JC: Interstitial cystitis: a chronic pelvic pain syndrome. Med Clin North Am 2004; 88: 467.
38. Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE et al: Incidence of physician diagnosed interstitial cystitis in Olmsted County: a community-based study. BJU Int 2003; 91: 181.
39. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, Fitzgerald MP, Forrest JB, Gordon B, Gray M, Mayer RD, Newman D, Nyberg L Jr, Payne CK, Wesselmann U, Faraday MM; Interstitial Cystitis Guidelines Panel of the American Urological Association Education and Research, Inc. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. J Urol. 2011 Jun;185(6):2162-70.
40. Wein AJ, Hanno PM and Gillenwater JY: Interstitial Cystitis: an introduction to the problem. In: Interstitial Cystitis. Edited by P. M. Hanno, D. R. Staskin, R. J. Krane et al. London: Springer-Verlag, pp. 3-15, 1990.
41. Parsons LC, Greenberger M, Gabal L et al: The Role of Urinary Potassium in the Pathogenesis and Diagnosis of Interstitial Cystitis. The Journal of urology 1998; 159: 1862.
42. Carrico DJ, Peters KM and Diokno AC: Guided imagery for women with interstitial cystitis: results of a prospective, randomized controlled pilot study. J Altern Complement Med 2008; 14: 53.
43. Foster HE, Kreder K, Fitzgerald MP et al: Effect of amitriptyline on symptoms in newly diagnosed patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. J Urol 2010; 183: 1853.
44. Hsieh TF, Yu KJ and Lin SY: Possible application of Raman microspectroscopy to verify the interstitial cystitis diagnosis after potassium sensitivity test: phenylalanine or tryptophan as a biomarker. Dis Markers 2007; 23: 147.
45. Shorter B, Lesser M, Moldwin RM et al: Effect of comestibles on symptoms of interstitial cystitis. J Urol 2007; 178: 145.
46. Rothrock NE, Lutgendorf SK, Kreder KJ et al: Stress and symptoms in patients with interstitial cystitis: a life stress model. Urology 2001; 57: 422.
47. Sengupta JN: Visceral Pain: The Neurophysiological Mechanism. In: Sensory Nerves, pp. 31-74, 2009.
48. Van Ophoven A and Hertle L: Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis. J Urol 2005; 174: 1837.
49. Hanno PM, Buehler J and Wein AJ: Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. J Urol 1989; 141: 846.
50. Thilagarajah R, Witherow RO and Walker MM: Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful blad-der disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. BJU Int. 2001; 87: 207–12.
51. Dasgupta P, Sharma SD, Womack C et al: Cimetidine in painful bladder syndrome: a histopathological study. BJU Int 2001; 88: 183.
52. Seshadri P, Emerson L and Morales A: Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. Urology 1994; 44: 614.
53. Mayer R, Propert KJ, Peters KM et al: A randomized controlled trial of intrave-sical bacillus calmette-guerin for treatment refractory interstitial cystitis. J Urol 2005; 173: 118.
54. Propert KJ, Mayer R, Nickel JC et al: Did patients with interstitial cystitis who failed to respond to initial treatment with bacillus Calmette-Guerin or placebo in a randomized clinical trial benefit from a second course of open label bacillus Calmette-Guerin? J Urol 2007; 178: 886.
55. Propert KJ, Mayer R, Nickel JC et al: Fol-lowup of patients with interstitial cystitis responsive to treatment with intravesical bacillus Calmette-Guerin or placebo. J Urol 2008; 179: 552.
56. Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, et al. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial.J Urol. 2008 Jan;179(1):177-85.
57. Nickel JC, Moldwin R, Lee S et al: Intravesical alkalinized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. BJU Int. 2008; 103: 910.
58. Henry R, Patterson L, Avery N et al: Absorption of alkalized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia. J Urol 2001; 165: 1900.
59. Welk BK and Teichman JM: Dyspareunia response in patients with interstitial cystitis treated with intravesical lidocaine, bicarbonate, and heparin. Urology 2008; 71: 67.
60. Perez-Marrero R, Emerson LE and Feltis JT: A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. J Urol 1988; 140: 36.
61. Parsons CL, Housley T, Schmidt JD et al: Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. Br J Urol 1994; 73: 504.
62. Kuo HC: Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. J Formos Med Assoc 2001; 100: 309.
63. Parsons CL: Successful down regulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalinized lidocaine in patients with interstitial cystitis. Urology 2005; 65: 45.
64. Butrick C, Sanford D, Hou Q et al: Chronic pelvic pain syndromes: clinical, urodynamic, and urothelial observations. International Urogynecology Journal 2009; 20: 1047.
65. Cole EE, Scarpero HM and DmochowskiRR: Are patient symptoms predictive of the diagnostic and/or therapeutic value of hydrodistention? NeurourolUrodyn 2005; 24: 638.
66. Erickson DR, Kunselman AR, Bentley CM et al: Changes in urine markers and symptoms after bladder distention for interstitial cystitis. J Urol 2007; 177: 556.
67. Ottem DP and Teichman JM: What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? Urology 2005; 66: 494.
68. Malloy TR, Shanberg AM: Laser therapy for interstitial cystitis. Urol-Clin North Am. 1994 Feb; 21:14.
69. Comiter CV: Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. J Urol 2003; 169: 13.
70. Steinberg AC, Oyama IA and Whitmore KE: Bilateral S3 stimulator in patients with interstitial cystitis. Urology 2007; 69: 441.
71. Linn JF, Hohenfellner M, Roth S et al: Treatment of interstitial cystitis: comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution. J Urol 1998; 159: 774.
72. Chakravarti A, Ganta S, Somani B et al: Caecocystoplasty for intractable interstitial cystitis: long-term results. EurUrol 2004; 46: 114.
73. Christmas TJ, Smith GL and Rode J: Detrusor myopathy: an accurate predictor of bladder hypocompliance and contracture in interstitial cystitis. Br J Urol 1996; 78: 862.
74. Van Ophoven A, Oberpenning F and Hertle L: Long-term results of trigone-preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis. J Urol 2002; 167: 603.
75. Rossberger J, Fall M, Jonsson O et al: Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: subtyping is imperative. Urology 2007; 70: 638.
76. Hughes OD and Kynaston HG, Jenkins BJ et al: Substitution cystoplasty for intrac-table interstitial cystitis. Br J Urol 1995; 76: 172.
77. Webster GD and Maggio MI: The management of chronic interstitial cystitis by substitution cystoplasty. J Urol 1989; 141: 287.

Capítulo 14

Dr. Danilo Souza Lima da Costa Cruz
Dr. Luis Otávio Amaral Duarte Pinto
Dr. Ronaldo Damião

Doenças sexualmente transmissíveis

Palavras-chave: doenças sexualmente transmissíveis, úlceras genitais, uretrites, papilomavírus, imunodeficiência humana

Introdução

As doenças sexualmente transmissíveis (DST) são transmitidas preferencialmente pelo contato sexual. Outra forma menos comum de transmissão ocorre indiretamente por uso de utensílios pessoais mal higienizados (roupas íntimas), ou manipulação de objetos contaminados (lâminas e seringas).

Atualmente elas estão entre os problemas mais comuns de saúde pública em todo o mundo. Em 1999, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou um total de 340 milhões de novos casos por ano de DST curáveis em todo o mundo, acometendo principalmente na faixa etária entre 15 e 49 anos, sendo 10 a 12 milhões de casos no Brasil.[1] Os pacientes com DST normalmente apresentam quadro de descarga uretral, estrangúria ou lesões na genitália.

As DST podem acarretar consequências sérias como a infertilidade feminina e masculina, a transmissão vertical, levando a perdas gestacionais ou doença congênita e o aumento do risco de infecção pelo HIV. Dentre as mulheres com infecções não tratadas por gonorreia e/ou clamídia, 10 a 40% desenvolvem doença inflamatória pélvica (DIP). Destas, mais de 25% se tornarão inférteis.[2] Entre os homens, a clamídia também pode causar infertilidade.[3,4]

Com a epidemia da AIDS, as DST voltaram a adquirir importância como problema de saúde pública. Trabalhos mostraram que pessoas com DST e infecções não ulcerativas do trato reprodutivo têm risco aumentado em 3 a 10 vezes de se infectar pelo HIV, o que eleva para 18 vezes se a doença cursa com úlceras genitais.[5,6] Em contrapartida, se o portador de HIV também é portador de alguma DST, mais facilmente transmitirá o HIV aos seus parceiros sexuais. A concentração média de HIV no líquido seminal é oito vezes maior em homens com uretrite, sem alteração na concentração sanguínea; após o tratamento, a concentração seminal volta a ser semelhante à sanguínea.[7] O HIV também está presente em secreções cervicovaginais numa frequência duas vezes maior entre mulheres com gonorreia, três vezes maior na presença de clamídia e quatro vezes maior se existir ulceração no colo uterino ou na vagina.[8,9]

As DST de notificação compulsória são: AIDS, HIV na gestante/criança exposta, sífilis na gestação e sífilis congênita. Para as outras DST, não há um sistema de notificação compulsória.[1]

Úlceras genitais

Sífilis

É uma doença sistêmica, de evolução crônica, apresentando períodos de agudização e latência.[10] O agente etiológico é uma bactéria espiroqueta, o *Treponema pallidum*.[11] A principal via de transmissão é por contato sexual, com risco de infecção de 60%. A transmissão vertical (mãe-filho) também é possível.[12]

A sífilis é classificada em:

- congênita → recente (diagnosticada até o 2º ano de vida)
  → tardia (diagnosticada após o 2º ano de vida)
- adquirida → recente (menos de um ano de evolução)
  - primária: forma ulcerada (cancro duro)
  - secundária: lesões cutâneas, condiloma plano
  - latente recente: ausência de sintomas

  → tardia (mais de um ano de evolução)

- latente tardia: ausência de sintomas
- terciária: gomas, neurossífilis, *tabes dorsalis*, artropatia de Charcot, aneurisma de aorta

• **Quadro clínico**

Após o contágio por via sexual ocorre um período de incubação de cerca de três semanas, com o posterior surgimento da lesão primária, o cancro duro.[13]

É uma lesão ulcerada, indolor, geralmente única, de bordas endurecidas, fundo liso, com saída de pequena quantidade de secreção serosa. Localiza-se preferencialmente na glande e sulco balanoprepucial, podendo ser acompanhada de adenopatia regional não supurativa.[12,14]

A lesão é altamente infectante, rica em espiroquetas, que podem ser detectados na microscopia de campo escuro. O cancro duro costuma ter cicatrização espontânea em 6 a 8 semanas do seu aparecimento.[10,11,13,15]

• **Diagnóstico**

O diagnóstico laboratorial envolve diversas técnicas e depende do estágio em que a doença se encontra. Na sífilis primária (cancro duro) é possível a realização da pesquisa direta do treponema, observando o movimento das espiroquetas por meio da microscopia de campo escuro. Essa técnica costuma também ser positiva na sífilis secundária, coletando amostras do condiloma plano ou das placas mucosas.[10,11]

Os testes sorológicos não treponêmicos (VDRL e RPR) são exames considerados quantitativos, com importância tanto na definição diagnóstica, quanto no seguimento da doença após o tratamento. Devem ser solicitados na suspeita de sífilis (em qualquer fase) ou outras DST.[10,11,13,15,16]

O VDRL costuma ser positivo após duas semanas do surgimento do cancro duro, exibindo valores mais elevados na fase secundária da doença.

Após a instituição do tratamento, seus valores tendem a negativar em até um ano, podendo, entretanto, permanecer com títulos baixos por um longo período de tempo, ou até mesmo por toda a vida. É a chamada memória ou cicatriz sorológica.[10,11,13,15,16]

Dentre os testes ditos treponêmicos destacam-se o FTA -Abs, MH-TP, ELISA, dentre outros. São exames específicos e confirmatórios da doença. Tendem a positivar a partir do 15º dia da infecção.[10,11,13,15,16] Esses exames não são úteis para acompanhar a evolução da sífilis, haja vista que os anticorpos treponêmicos permanecem elevados no soro por muito mais tempo que os não-treponêmicos.[10,11,13,15,16]

• **Tratamento**

Depende da fase da doença

- **Sífilis primária:** penicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, em dose única (1,2 milhões UI em cada glúteo);
- **Sífilis recente secundária e latente:** penicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, repetida após uma semana (total de 4,8 milhões UI);
- **Sífilis tardia (latente e terciária):** penicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, semanal, por três semanas (total de 7,2 milhões UI).

Nos casos de alergia à penicilina recomenda-se a dessensibilização ou o uso de outros fármacos, como eritromicina ou doxiciclina.[14,17]

O seguimento da sífilis pós-tratamento é feito por intermédio de teste não treponêmico (VDRL) a cada três meses, durante o primeiro ano. Após esse período, se ainda houver reatividade (porém decrescente), o acompanhamento com VDRL é mantido semestralmente até a estabilização dos títulos. A presença de duas dosagens de VDRL com títulos estáveis, após um ano, permite a alta ambulatorial do paciente.[15]

Cancro mole

É uma enfermidade de transmissão exclusivamente sexual, cujo agente etiológico é uma bactéria Gram-negativa, o *Haemophilus ducreyi*. É também conhecida como cancroide, cancro venéreo, ou cancro de Ducreyi. O risco de contrair a doença por meio do intercurso sexual com parceiro infectado, gira em torno de 80%.[10,11,13,15,16,18]

• **Quadro clínico**

O período de incubação tem duração de três a cinco dias, estendendo-se até duas semanas em alguns casos.[10,11,13,15,16,18]

A doença é caracterizada por lesões ulcerosas únicas ou múltiplas (devido à autoinculação), geralmente dolorosas, de bordas irregulares, fundo necrótico, com saída de um exsudato amarelado de odor fétido. O acometimento é bem mais frequente no sexo masculino, com as lesões ulceradas de localização predominante no frênulo e sulco balanoprepucial.[10,11,13,15,16,18]

Em 50% dos pacientes a bactéria atinge os linfonodos inguinocrurais, formando um bubão, que sofre em seguida liquefação e fistulização, com drenagem espontânea de secreção purulenta, geralmente por um único orifício.

Em 2/3 dos casos o acometimento é unilateral. Não é incomum a presença do cancro misto de Rollet (cancro mole associado ao cancro duro da sífilis primária).[15]

• **Diagnóstico**

O diagnóstico laboratorial é realizado por meio de bacterioscopia com o método de Gram. A amostra é coletada da base da úlcera ou do material obtido com a aspiração do bubão. Observa-se a presença de cocos Gram-negativos intracelulares.[15,16,18]

A cultura é o método diagnóstico mais sensível, porém de difícil realização. O PCR é considerado "padrão ouro", porém apresenta custo elevado. A biópsia da lesão ulcerada não é confirmatória da doença e, portanto, não é recomendada.[15,16,18]

• **Tratamento**

Várias drogas podem ser utilizadas. Destacando-se:

- Azitromicina 1g VO, dose única;
- Ceftriaxone 1g IM, dose única;
- Ciprofloxacina 500 mg VO 2x dia, três dias.
- Eritromicina 500 mg VO 4x dia, sete dias.

O tratamento medicamentoso deve sempre vir acompanhado de medidas de higiene local.[15]

O paciente deve ser reexaminado após sete dias do início do tratamento. Nesse período espera-se a involução do quadro. O paciente deve ser acompanhado até a resolução completa das lesões.[15]

O tratamento das parceiras sexuais é recomendado, haja vista que muitas mulheres são portadoras assintomáticas da doença.[15]

A aspiração dos linfonodos com agulha de grosso calibre está recomendada nos casos de linfonodos tensos, com flutuações. A drenagem cirúrgica não é recomendada.[15]

Herpes genital

Os *herpes simplex vírus* (HSV), tipos 1 e 2, pertencem à família Herpesviridae. Embora ambos os tipos possam provocar lesões em qualquer parte do corpo, há predomínio do tipo 2 nas lesões genitais e do tipo 1 nas lesões periorais.[10,11,19,20]

- **Quadro Clínico**

O período de incubação é desconhecido. Para que ocorra a transmissão da doença é necessário que haja solução de continuidade em pele e mucosas.

Após a infecção o organismo pode ficar longos períodos sem desenvolver sintomatologias. No homem pode ocorrer o surgimento de pródromos, como aumento da sensibilidade, ardência ou prurido local, antecedendo o surgimento das lesões. As lesões iniciam como pápulas eritematosas, evoluindo para vesículas agrupadas, que se rompem, originando as ulcerações. No homem as localizações mais frequentes são a glande e prepúcio. A adenopatia inguinal dolorosa pode estar presente em 50% dos casos e costuma ser bilateral.[15,16,18,20]

Após a infecção genital primária por HSV 2 ou HSV 1, respectivamente, 90% e 60% dos pacientes desenvolvem novos episódios nos primeiros 12 meses, por reativação dos vírus.[15,20]

- **Diagnóstico**

O diagnóstico pode ser feito com estudo citológico de Tzank, evidenciando multinucleação e balonização celular. O isolamento viral em cultura de tecido e o PCR são exames com maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico, porém não são métodos disponíveis na prática diária.[10,11,15,16,18,19,21]

- **Tratamento**

A dor pode ser amenizada com analgésicos e anti-inflamatórios. As medidas locais incluem limpeza das lesões com soro fisiológico ou água boricada 3%.[15,20]

Não há um tratamento curativo para o herpes genital, todavia, as drogas antivirais são eficazes em reduzir a duração dos episódios e evitar recorrências. Dessa forma recomenda-se:

- Aciclovir 400 mg VO 3x dia, 7 – 10 dias;
- Valaciclovir 1g VO 3x dia, 7 – 10 dias;
- Fanciclovir 50 mg VO 2x dia, 7 – 10 dias.

Linfogranuloma venéreo

É uma doença de transmissão exclusivamente sexual, cujo agente causal é a bactéria Gram-negativa *Chlamydia trachomatis*, sorotipos L1, L2 e L3.[10-12,22,23]

- **Quadro Clínico**

O período de incubação é bastante variável, podendo estender-se de 3 até 30 dias. A doença geralmente apresenta três fases: lesão de inoculação, acometimento linfático regional e sequelas.[10-12,15,22,23]

A lesão de inoculação corresponde à formação inicial de uma pápula, que evolui para pústula ou exulceração indolor. No homem a localização preferencialmente se dá em sulco coronal, frênulo e prepúcio. Essa lesão costuma passar despercebida pelo paciente e, até mesmo, pelos médicos.[15]

Após 1 a 6 semanas da inoculação ocorre a linfadenopatia inguinal, que constitui o principal motivo da procura pelo atendimento médico. O acometimento linfonodal é unilateral em 70% dos casos e costuma evoluir com fistulização e drenagem de secreção purulenta por múltiplos orifícios (fístula em regador). Pode vir acompanhado de sintomas sistêmicos como febre, artralgia, mal-estar geral, anorexia e sudorese noturna.[10,11,15,22,23]

O acometimento anal pelo linfogranuloma pode evoluir para proctite ou proctocolite hemorrágica e o comprometimento oral pode acarretar o surgimento de glossite ulcerativa.[15,22]

A última fase da doença é caracterizada pela presença de sequelas. A obstrução linfática crônica pode levar ao linfedema genital, as lesões proctológicas podem acarretar fístulas e estenose de reto, dentre outros.[15,22]

- **Diagnóstico**

Na maioria dos casos o diagnóstico é feito na suspeição clínica, não sendo rotineira a comprovação laboratorial. Os exames confirmatórios são os testes sorológicos (reação de fixação do complemento e microimunofluorescência) e cultura para Clamídia.[10-12,15,22-24]

- **Tratamento**
- Consiste n uma das opções abaixo:
- Doxiciclina 100 mg VO 2x dia, 21 dias;
- Eritromicina 500 mg VO 4x dia, 21 dias;
- Tianfenicol 500 mg VO 2x dia, 10 a 14 dias.

É recomendado o tratamento concomitante dos parceiros. Nos bubões flutuantes estão indicadas punção e aspiração. A drenagem cirúrgica não é recomendada. O tratamento medicamentoso não reverte as sequelas da doença.[15,22]

Donovanose

Doença crônica progressiva, pouco frequente, que acomete de maneira preferencial pele e mucosas das regiões genitais, perianais e inguinais. O agente etiológico é o *Calymmatobacterium granulomatis* (*Donovania granulomatis*). Embora os mecanismos de transmissão da doença ainda não estejam bem estabelecidos, a donovanose está frequentemente associada a transmissão sexual.[10-13,15,16,18]

- **Quadro clínico**

O período de incubação pode variar de duas semanas até seis meses. O quadro clínico inicia-se com o surgimento de uma lesão ulcerada, bem delimitada, de bordas planas

ou hipertróficas, com fundo granuloso, de aspecto vermelho vivo e que sangra facilmente. As lesões são geralmente múltiplas, sendo comum a disposição em "espelho". A ulceração pode evoluir, de forma lenta e progressiva, para a forma vegetante ou úlcero-vegetante. Uma característica da donovanose é a presença da úlcera genital, com ausência de linfadenopatia regional.[10-13,15,16,18]

- **Diagnóstico**

O diagnóstico é confirmado pela biópsia das lesões, a partir da qual se espera a identificação dos corpúsculos de Donovan. A sorologia por reação de fixação do complemento também pode ser feita.[15]

- **Tratamento**

Consiste nas seguintes opções:

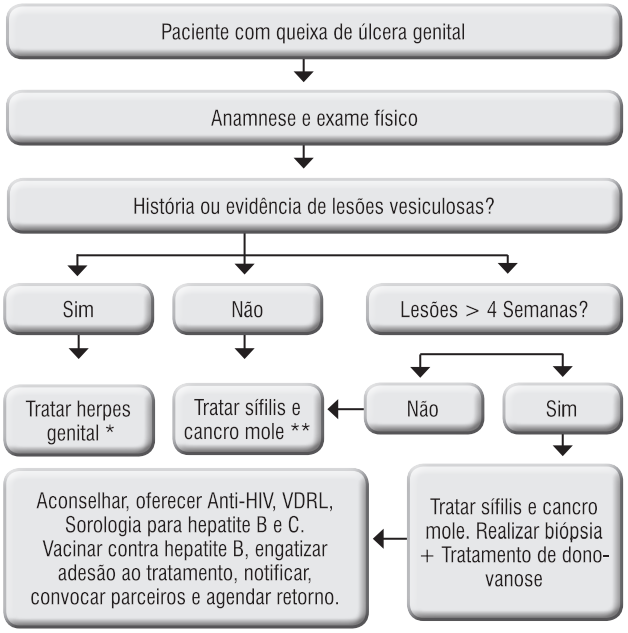
- Doxiciclina 100 mg VO 2x dia, por no mínimo três semanas;
- Eritromicina 500 mg VO 4x dia, por no mínimo três semanas;
- Tianfenicol 500 mg VO 2x dia, até a cura;
- Ciprofloxacina 500 mg VO 2x dia, até a cura.

É considerada cura na ocorrência do desaparecimento completo da lesão.[15,16,18] Uma vez que há baixa infectividade não é necessário o tratamento dos parceiros sexuais.[15,16,18]

Abordagem sindrômica das úlceras genitais

Para facilitar o diagnóstico e tratamento das doenças sexualmente transmissíveis, o Ministério da Saúde elaborou um fluxograma, permitindo a instituição de um tratamento rápido e eficaz das DST que cursam com ulcerações genitais[15,16,18,21] (Figura 1).

Figura 1. *Adaptação do Manual de Controle das DST. Ministério da Saúde, 2006.*



** Em casos de herpes, tratar sífilis se VDRL ou RPR reagentes, o que será visto no retorno. Se o quadro não for sugestivo de herpes, tratar sífilis e cancro mole.*
*** Se forem lesões ulcerosas múltiplas e soroprevalência de herpes for 30% na região, deve-se tratar herpes concomitante à sífilis e cancro mole.*

Uretrites

As uretrites consistem em processos inflamatórios da uretra, de natureza bacteriana, fúngica, viral ou traumática. Em termos didáticos, elas podem ser divididas em gonocócicas e não gonocócicas.

Uretrites gonocócicas

Trata-se de um processo infeccioso e inflamatório da uretra causada pelo "gonococo" ***Neisseria gonorrhoeae*** (diplococo Gram-negativo intracelular). Essencialmente transmitida pelo contato sexual, é um dos tipos mais frequentes de uretrite masculina. O período de incubação é curto, variando de 2 a 5 dias. A incidência é maior nos indivíduos jovens (entre 15 e 30 anos), sexualmente ativos e sem parceria fixa.[10-12,23]

- **Quadro clínico**
- O sintoma mais precoce constitui-se pela sensação de prurido na fossa navicular que se estende, gradativamente, para toda a uretra. Após 1 a 3 dias o doente já se queixa de ardência miccional (estrangúria). Em seguida surge o corrimento, inicialmente mucoide, depois mais abundante e purulento.
- Raramente ocorre hematúria no final da micção. Em alguns pacientes pode haver febre e outras manifestações de infecção aguda. Se não houver tratamento, ou se este for tardio ou inadequado, o processo se propaga ao restante da uretra, com o aparecimento de polaciúria e sensação de peso no períneo. Apesar de 70% dos casos femininos serem assintomáticos, a transmissão aos parceiros é mantida.
- Complicações clínicas no homem: balanopostite, prostatite, epididimite, estenose uretral (rara hoje), artrite, meningite, faringite, pielonefrite, miocardite, pericardite e septicemia. A conjuntivite gonocócica em adultos não é rara, principalmente pela autoinoculação.[13,16,25]

- **Diagnóstico**

O diagnóstico diferencial é realizado com os agentes e/ou processos causadores das uretrites não gonocócicas.

A coleta de material para análise de amostras uretrais pode ser feita por meio de alças de platina ou *swab*, em seguida o material é enviado para coloração de Gram.[26]

Trata-se de um excelente método para homens. A presença de diplococos Gram-negativos intracelulares típicos faz o diagnóstico em cerca de 95% dos homens e em menos de 30% nas mulheres.

A cultura em meio específico de Thayer-Martin (atmosfera rica em CO_2) estará indicada nas mulheres. Nos homens estará indicada na impossibilidade de obtenção de material para o Gram, exame negativo para o Gram e nos casos sugestivos de resistência bacteriana.

O diagnóstico pode ainda ser feito por meio de imunofluorescência direta, que apresenta sensibilidade de 84% e especificidade de 100% em homens. Já os testes de hibri-

dização de ácidos nucleicos apresentam sensibilidade de 94,8% e especificidade de 99,8%.[26]

- **Tratamento**

O tratamento de primeira linha para gonorreia é o uso de ceftriaxona 125 mg intramuscular, dose única. Apresenta uma alta concentração sanguínea elevada e mantida, o que resulta numa taxa de cura acima de 99% em todos os tipos de gonorreia não complicada.[26,27] Outras opções terapêuticas em regime de dose única oral consistem em:

- Ciprofloxacina 500 mg
- Levofloxacina 500 mg
- Cefixima 400 mg
- Tianfenicol 2,5 g

O uso de quinolonas está contraindicado para gestantes e pacientes com menos de 18 anos. Nesses casos, ainda quando existir alergia a cefalosporinas, pode-se optar pelo uso de espectinomicina 2 g intramuscular, dose única.[26]

- O critério de cura no homem é basicamente clínico.

- **Recomendações**

Deve-se sempre considerar a coexistência de infecções por *C. trachomatis* ou e tratar em conjunto.Todas as parcerias sexuais, com sintomas ou não, devem ser encaminhadas para atendimento médico. O risco de transmissão é elevado (90 a 97%). Todas devem ser prontamente tratadas. Recomendar abstinência sexual, evitar contaminação dos olhos e bebidas alcoólicas (irritante de mucosa).

Uretrites não gonocócicas

São as uretrites sintomáticas, cujas bacterioscopias pelo Gram e/ou cultura são negativas para o gonococo. Pode haver vários agentes causadores, sendo os principais: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Trichomonas vaginalis, Candida albicans, Staphylococcus sp e Herpes simplex* vírus.

Chlamydia trachomatis

Processo infeccioso e inflamatório da uretra causado pela *Chlamydia trachomatis*. Trata-se de uma bactéria obrigatoriamente intracelular e é considerada a causa de DST mais comum em homens. A transmissão se faz pelo contato sexual, com período de incubação de 3 a 14 dias.[13,16,25,26]

- **Quadro clínico**

A doença se caracteriza geralmente pela presença de corrimentos mucoides, discretos e ralos, podendo estar associado à estragúria leve e intermitente. Uretrite subaguda presente em cerca de 50% dos casos por *C. trachomatis*. Podem simular a gonorreia. Aproximadamente 75% das mulheres são assintomáticas e podem reinfectar seu parceiro sexual. Além disso, cerca de 40% das mulheres não tratadas evoluem para doença inflamatória pélvica.

As uretrites causadas por *C. trachomatis* podem evoluir para prostatite, epididimite (causa mais comum em adultos jovens), balanites, conjuntivites (por autoinoculação) e a Síndrome uretro-conjuntivo-sinovial ou Síndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter.

- **Diagnóstico**

O diagnóstico pode ser feito por esfregaço uretral de um paciente sintomático quando se evidencia mais de quatro polimorfonucleares/campo, sem diplococos Gram-negativos intracelulares, ou se houver mais de vinte leucócitos no sedimento do primeiro jato miccional.

Outro método é a imunofluorescência direta para *Chlamydia trachomatis* realizada a partir do raspado de mucosa do meato uretral, estendido até a fossa navicular.

Os métodos antigos para cultura de *Chlamydia* foram substituídos por esses novos testes. Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (PCR e Captura híbrida) apresentam uma sensibilidade maior que a cultura (≥ 99,6%) e todos podem ser feitos com o primeiro jato urinário ou *swab* uretral. O teste de PCR gonocócico pode ser feito simultaneamente. Entretanto, possuem um custo elevado e necessitam de mais tempo para o resultado.

- **Tratamento**

O tratamento consiste em medicações orais como:

- Azitromicina 1g dose única;
- Doxiciclina 100 mg de 12/12 h por 7 dias;
- Levofloxacina 500 mg por 7 dias pode ser uma alternativa.

Durante o período gestacional, pode-se ainda utilizar Amoxicilina 500 mg de 8/8 h por 7 dias. Deve-se evitar relações sexuais nos primeiros 7 dias e todos os parcerios sexuais, com sintomas ou não, devem ser encaminhados para atendimento médico.[26]

Tricomoníase

Esta doença é causada por um protozoário flagelado chamado *Trichomonas vaginalis* que pode habitar a vagina, uretra, próstata, epidídimo, glândulas de Bartholin e de Skene, não infectando a boca ou ânus. Cerca de 50% das mulheres infectadas são assintomáticas. Nos homens pode causar infecção assintomática ou uretrite, prostatite, ou orquiepididimite. Apresenta um período de incubação de 4 a 28 dias.

- **Diagnóstico**

O diagnóstico pode ser feito através do exame direto da secreção uretral, identificando-se o parasita, sendo positiva em 60% dos casos.

Culturas anaeróbias serão positivas dentro de 48 horas em 95% dos casos. Imunofluorescência e os testes de amplificação de ácidos nucleicos também estão disponíveis para o diagnóstico.

- **Tratamento**

Indivíduos infectados e seus parceiros devem ser tratados para prevenir infecções recorrentes. O uso oral de metronidazol 2 g em dose única é efetivo na maioria dos casos, podendo ser usado no 2º trimestre de gestação. Outros tratamentos podem ser feitos com:

- Secnidazol 2 g dose única;
- Tinidazol 150 mg 12/12 h por 5 dias.

Nos casos de falha terapêutica, pode-se optar pelo uso de metronidazol 500 mg 12/12 h por 7 dias. Metronidazol gel para aplicação intravaginal está disponível, porém é menos efetivo em cerca de 50% do que o tratamento oral.[26]

Uretrites por outros germes

Processos inflamatórios ou infecciosos de uretra quando se comprova a ausência de gonococo ou de *Chlamydia*, apresentando quadro clínico muito semelhante ao da uretrite causada pela *Chlamydia*, com pouca sintomatologia uretral e fluxo escasso.

As uretrites causadas pelos *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis* podem ser diagnosticadas pela cultura específica para cada germe. O tratamento para ambos pode ser feito por medicações orais como:

- Azitromicina 2 g dose única;
- Doxiciclina 100 mg 12/12 h por 14 dias;
- Tianfenicol 500 mg 8/8 h por 10 dias.

Uretrites causadas por *Candida albicans* podem estar associadas a vulvovaginites ou balanopostites. Seu diagnóstico é feito por meio de exame físico e exame micológico direto. Seu tratamento pode ser feito com medicações orais como fluconazol 150 mg dose única ou itraconazol 400 mg dose única. O uso de uma dose adicional de fluconazol 150 mg após 3 dias pode melhorar sua eficácia.

O diagnóstico de uretrite por *Staphylococcus sp* pode ser feito por meio de cultura e seu tratamento pode ser feito com fenoximetil penicilina (Pen-V oral) 500 mil UI 6/6 h por 10 dias.

O diagnóstico de uretrite herpética é feito quando se associa o herpes genital à história de inflamação uretral. Normalmente responde bem à terapia farmacológica adequada.

Pediculose

A pediculose pubiana é causada por infecção a partir do piolho humano *Phthirus pubis*. Esta espécie tem uma predileção pela região púbica, porém pode ser vista em outras áreas como couro cabeludo, axilas e sobrancelhas. O diagnóstico é feito pela identificação macroscópica ou microscópica dos piolhos ou lêndeas nas hastes dos pelos. O tratamento consiste no uso de creme de permetrina 5%, que deve ser aplicado em todas as áreas do corpo afetadas e lavadas após 10 minutos. Outro tratamento alternativo é o uso de lindano 1% por 4 minutos. Se necessário, o tratamento poderá ser repetido após 7 dias.[28,29]

Escabiose

É uma infecção dermatológica, cujo agente etiológico é o ácaro *Sarcoptes scabiei*. Em adultos a doença é transmitida geralmente por contato sexual.[30]

- **Quadro clínico**

O período de incubação varia de duas a seis semanas. Os sintomas clássicos são o prurido intenso, com piora noturna, acompanhado do surgimento de lesões cutâneas, eritemato-papulosas, decorrente de uma reação de hipersensibilidade ao ácaro. Os locais mais suscetíveis são: haste peniana, glande, espaços interdigitais, axilas, nádegas e região periareolar.[31-33]

Nos pacientes imunodeprimidos (como portadores de AIDS) ou debilitados pode ocorrer o desenvolvimento da "sarna norueguesa". Uma forma mais grave da escabiose, com surgimento de lesões crostosas hiperceratóticas, difusas e profundas.[34]

- **Diagnóstico**

É clínico, com base na epidemiologia e nas características da lesão. A confirmação diagnóstica pode ser feita a partir de material obtido pela escarificação das lesões cutâneas, com lâmina de bisturi, pesquisando com microscópio óptico a presença do ácaro, seus ovos ou fezes. Outros métodos complementares incluem a videodermatoscopia e a microscopia epiluminescente.[30-32]

- **Tratamento**

Recomendam-se as seguintes opções:

- Creme de permetrina a 5%: deve ser aplicado em todas as áreas do corpo, do pescoço para baixo, com retirada do produto após 8-14 horas;
- Ivermectina oral 200 µg/kg, dose única, repetindo-se após duas semanas;
- Lindano (creme ou loção) a 1%: aplicado de forma similar à permetrina, com remoção do produto após 8 horas.

O benzoato de benzila foi excluído do arsenal terapêutico desde 2006, pelo Ministério da Saúde, por sua elevada toxicidade e falhas no tratamento.[30]

É recomendado o tratamento concomitante dos parceiros sexuais. As roupas íntimas e de cama contaminadas deverão ser lavadas a uma temperatura mínima de 60 ºC ou ensacadas por um período de 72 horas.[28,29]

É importante orientar o paciente que o prurido, juntamente com as lesões cutâneas, pode persistir por duas a três semanas após a instituição do tratamento adequado.

HPV

O papilomavírus humano (HPV) é um DNA vírus da família *Papovaviridae*, responsável pela papilomatose humana, ou verrugas. As verrugas anogenitais também são conhecidas como condiloma acuminado na presença de infecção genital pelo HPV. Existem mais de 100 tipos de HPV e mais de 40 deles podem causar doença condilomatosa.

A infecção pelo HPV atingiu importância por sua grande incidência e prevalência, além da estreita relação com o câncer de pênis e com o câncer de colo uterino. Mais de 99% dos cânceres de colo uterino e 84% dos cânceres do canal anal estão associados ao HPV, mais comumente subtipos 16 e 18.[35-37]

A infecção pelo HPV é a DST mais comum nos Estados Unidos, principalmente nos pacientes jovens. Estima-se uma incidência de 137 mil novos casos por ano no Brasil e cerca de 10% a 20% da população tem HPV. Entretanto, apenas 1% apresenta condiloma clássico e somente 2% são visíveis com ácido acético.

O HPV dos tipos 6 e 11 provoca a grande maioria das verrugas genitais visíveis. Entretanto, o HPV dos tipos 16, 18, 31, 33 e 35 são encontrados ocasionalmente em verrugas genitais visíveis e têm sido associados com eritroplasia de Queyrat, doença de Bowen e carcinoma escamoso (Tabela 1).

Tabela 1. HPV seus riscos e sorotipos.[37-39]

Risco do HPV	Sorotipos
Alto risco	16,18,26,31,33,35,39,45,51
Baixo risco	6,11,42,43,44

- **Formas de transmissão**

A transmissão ocorre pelo contato direto pele a pele, preferencialmente pela via sexual e raramente por fômites. Diversos fatores podem estar envolvidos no contágio como a carga viral, o tipo de vírus, condições imunológicas do hospedeiro, duração e frequência da exposição. Entretanto, pode-se adquiri-lo com poucos ou somente após alguns contatos e até mesmo não adquiri-lo apesar de grande número de relações.

Não existe um intervalo mínimo entre a contaminação e o estabelecimento da doença. Apresenta um período de incubação incerto, podendo ser de 3 semanas, 8 meses, 1 ano, vários anos ou décadas.

Considera-se o comportamento sexual como o maior determinante da infecção genital pelo HPV (múltiplos parceiros e início da atividade sexual precoce). O tabagismo, o uso de contraceptivos orais, outras DST e imunossupressão também aumentam o risco do contágio. Em função da rápida progressão do HPV em mulheres infectadas pelo HIV, o câncer de colo uterino é considerado uma das doenças definidoras de AIDS.[26]

- **Quadro clínico**

As lesões condilomatosas causadas pelo HPV se comportam como tumores benignos, macios, sésseis ou pedunculados. Pouco se sabe sobre a infectividade das verrugas e não se sabe se a sua eliminação efetivamente reduz o risco de contágio.

O organismo elimina o vírus, na grande maioria dos casos em 12 meses, podendo chegar a mais de 90% em dois anos. Em alguns casos, o vírus pode permanecer latente, com o DNA presente no núcleo, multiplicando-se junto com a célula hospedeira, que tem aparência normal. Durante o estágio de **latência**, compreendido pelo período de incubação, a doença pode se tornar ativa sem motivo conhecido. Nesse estágio, a doença só pode ser detectada por métodos de biologia molecular, pois não há alteração histológica.

A doença pode evoluir para infecção clínica ou subclínica (fase produtiva). A forma **clínica** pode ser vista a olho nu, correspondendo aos condilomas acuminados ou verrugas. No homem, as localizações preferenciais são: prepúcio e sulco (60% a 90%), glande (1% a 20%), uretra (9% a 21%) e escroto (5% a 20%). Nos casos de lesões uretrais, pode haver prurido, queimação, sangramento e obstrução. A forma **subclínica** é muito mais frequente que a forma clínica e só pode ser evidenciada com o uso de lentes de grande aumento após o emprego de ácido acético a 5% nas áreas suspeitas (genitoscopia/peniscopia). É comum haver lesões subclínicas adjacentes às verrugas genitais. Até 65% das lesões regridem espontaneamente, 14% progridem para lesões displásicas e 45% podem ficar latentes após o tratamento.

- **Diagnóstico**

O diagnóstico é feito usualmente pela visualização ou palpação das lesões condilomatosas em sua fase clínica. Em algumas ocasiões, o paciente comparece apenas quando o resultado do exame preventivo ginecológico de sua parceira sugere infecção pelo HPV. Nesses casos, onde não há lesões aparentes, ou seja, forma subclínica, outros artifícios são necessários para o diagnóstico, como a peniscopia com ácido acético a 5%.

O real benefício da avaliação e tratamento dos parceiros sexuais assintomáticos de mulheres com verrugas ou Papanicolau com atipias celulares ainda não está claro. Estudos demonstraram que o tratamento das lesões subclínicas no parceiro masculino não reduziu as taxas de recorrência de condilomas anais e vulvares, assim como das lesões intraepiteliais cervicais. Acredita-se que a recorrência se deva mais à ativação da infecção latente de que a paciente é portadora do que por possível reinfecção pelo parceiro. Portanto, a peniscopia de rotina não é recomendada.[26,40,41]

Biópsias de verrugas genitais não são necessárias rotineiramente e devem ser indicadas nos casos de lesões atípicas, pigmentadas, enduradas, fixas ou ulceradas. Além disso, biópsias devem ser realizadas se as lesões persistirem ou piorarem após tratamento ou em pacientes imunodeprimidos.[26]

A uretroscopia não é um exame rotineiro para diagnóstico do HPV, sendo reservado para lesão uretral com base inacessível ao exame físico, recidivas uretrais e persistência de sintomas uretrais após tratamento adequado.

Após a identificação das lesões, amostras devem ser colhidas para tipagem sorológica do vírus, por meio de um dos métodos disponíveis, dentre os quais a captura híbrida é o mais eficaz (Tabela 2).

- **Tratamento**

Nenhum tratamento para doença condilomatosa genital tem o seu sucesso garantido. Recomenda-se que os pa-

Tabela 2. Comparação entre os métodos diagnósticos laboratoriais.

Exame	Amostra	Grau de dificuldade	Sensibilidade	Especificidade	Discrimina tipo HPV	Quantitativo
Citologia	1	Baixa	Baixa	Baixa	Não	Não
Histologia	2,3,4	Baixa	Baixa	Baixa	Não	Não
Imunohistoquímico	1,2,3,4	Moderada	Moderada	Alta	Sim	Não
Captura híbrida	**2,5**	**Baixa**	**Alta**	**Alta**	**Sim**	**Sim**
HIS*	1,2,3,4	Moderada	Alta	Alta	Sim	Não
PCR extraído	1,2,3,4	Alta	Alta	Alta	Sim	Não
PCR *in situ**	1,2,3,4	Muito Alta	Alta	Alta	Sim	Não
Hibridização S.B.	2,6	Muito Alta	Alta	Alta	Sim	Não
Amostras: 1- Raspados e secreções; 2- Biópsias a fresco; 3- Biópsias em formol; 4- Biópsias em parafina; 5- Raspado específico; 6- Citologia a fresco; (*) Permitem correlação com o aspecto morfológico da lesão.						

cientes com verrugas anogenitais sejam informados de que o período de incubação pode ser longo e variável e sua recorrência é comum. Além disso, a duração da infecção e os métodos de prevenção não são definitivamente conhecidos. O uso de preservativos não proporciona proteção confiável contra o HPV. Uma vez que o vírus pode estar presente em pele não envolvida clinicamente (forma latente), a remoção bem-sucedida das verrugas visíveis não reduz o risco de o paciente transmitir o vírus para seus parceiros sexuais.

A terapia de escolha para verrugas genitais dependerá de diversos fatores como tamanho, número e localização das lesões, além da preferência do paciente e do médico. Uma vez que a resolução é espontânea, a observação pode ser uma opção. Alguns tratamentos podem ser aplicados pelo próprio paciente (Tabela 3).

Tabela 3. Terapias de escolha para verrugas genitais.

Procedimentos citodestrutivos	Antivirais imunomoduladores	Quimioterapia
Excisão cirúrgica	Interferon	Bleomicina
Laser	Oligonucleoides	5-Fluorouracil
Ácido Salicílico	Dinitroclorobenzeno	Podofilina
Eletrocoagulação	Cidofovir	Podofilotoxina
Criocauterização	Imiquimode	
Ácido bi/tricloroacético		

O ácido tricloroacético em solução de 80% a 90% pode ser aplicado cuidadosamente pelo médico apenas nas verrugas. Por ser um procedimento doloroso, deve-se utilizar um creme anestésico prévio no local. Este tratamento pode ser repetido semanalmente se necessário.

A cauterização elétrica, a crioterapia com nitrogênio líquido e o laser de CO_2 constituem os métodos físicos mais utilizados para a ablação das verrugas genitais, sendo necessário o uso de anestésico local. Para lesões extensas e limitadas ao prepúcio, pode ser considerada a postectomia.

A podofilotoxina é mais estável e efetiva do que a antiga podofilina, sendo um medicamento utilizado no tratamento de verrugas genitais que afetam o pênis, em homens, e a genitália externa feminina. Trata-se de um antimitótico que inibe a metáfase das células em divisão, ligando-se a pelo menos um sítio da tubulina. Sua ação quimioterápica é atribuída à inibição do crescimento celular e à habilidade de invadir o tecido de células infectadas por vírus. Sua absorção sistêmica após aplicação tópica é muito baixa. A medicação deve ser aplicada duas vezes ao dia por três dias. O ciclo de tratamento pode ser repetido após o sétimo dia da primeira aplicação, podendo ser repetido por quatro ciclos.

O imiquimode é uma imidazoquinolina amina com propriedade de modificar a resposta imune e foi aprovada no tratamento tópico de verrugas genitais externas e perianais. Enquanto a maioria dos agentes imunomoduladores existentes ou em desenvolvimento inibe vias de ativação imune, o imiquimode é o único que ativa a função imune.[42] Para o tratamento de verrugas genitais ou perianais externas, deve ser aplicado 3 vezes por semana antes de deitar, e deverá permanecer na pele durante 6 a 10 horas. Deve-se manter o tratamento até o desaparecimento das verrugas ou por um período máximo de 16 semanas para cada episódio de verruga.

O 5-fluorouracil pode ser utilizado em lesões mais extensas e múltiplas e seu efeito corrosivo associado ao bloqueio da mitose celular pode ser controlado pela exposição limitada do agente (1 a 2 horas). Lesões uretrais ou vesicais devem ser excisadas endoscopicamente. O uso de creme de 5-fluorouracil 5% em dias alternados pode ser útil. Entretanto, o seu uso pode ser restrito ao grande processo inflamatório local.

- **Vacina anti-HPV**

As vacinas licenciadas foram planejadas inicialmente para terem efeito protetivo de longa duração, objetivando a redução dos casos de câncer de colo de útero. Elas apresentam diferenças na composição e quantidade de VLP-HPV e no adjuvante, mas têm seu efeito principal focado na prevenção de infecção por HPV oncogênico e câncer de colo uterino (Tabela 4).

Tabela 4. Vacinas contra HPV.

	Vacina contra HPV 6-11-16-18	Vacina contra HPV 16-18
Fabricante	Merck Sharp & Dohme (MSD) Gardasil®	Glaxo Smith Kline (GSK) Cervarix®
Licenciada e disponível em	2007	2008
Esquema	0-2-6 meses	0-1-6 meses
Idade	9 a 26 anos	10 a 25 anos
Gestante	Não	Não
Homem	Sim (maio/2011)	Não

Considerando-se as características da composição das vacinas contra HPV licenciadas, o uso concomitante com outras vacinas está autorizado, desde que aplicadas em locais diferentes. Caso ocorra gravidez durante o curso de seis meses exigido para completar o esquema de vacinação, recomenda-se que o esquema vacinal seja interrompido e reiniciado com as doses faltantes após o nascimento.[43] De modo semelhante, recomenda-se completar o esquema com as doses faltantes seguindo o intervalo entre elas.

Recentemente houve a liberação da vacina HPV 6-11-16-18 (4V, MSD) para homens de 9 a 26 anos nos EUA em 2010 e, em maio de 2011, no Brasil. Observou-se que estas vacinas em meninos são imunogênicas com produção de níveis de anticorpos maior do que aqueles encontrados em meninas da mesma idade. A vacinação nesse novo público-alvo tem como objetivo reduzir a transmissão do HPV, consequentemente impactando no declínio de câncer de colo uterino, além de prevenir o aparecimento de lesões condilomatosas.[44]

O uso da vacina contra HPV em homossexuais do sexo masculino vem demonstrando um benefício semelhante ao das mulheres na prevenção do câncer de canal anal. Estudos recentes nessa população têm evidenciado uma redução de quase 80% nas lesões precursoras pelos HPV 16 e 18, o que permitiu a expansão da indicação da vacina contra HPV (4V, MSD) na prevenção de câncer de canal anal em mulheres.[45]

HIV e urologia

Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS/SIDA) é a manifestação mais grave da infecção pelo vírus HIV. É caracterizada pelo desenvolvimento de infecções secundárias oportunistas, neoplasias ou outras condições graves, resultantes do progressivo estado de imunossupressão.

O primeiro caso de AIDS foi descrito em 1981 e, desde então, o número de novos casos da doença vem crescendo progressivamente. Estima-se que 35 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas com o HIV e que mais de 20 milhões de mortes possam ser atribuídas à AIDS.[46]

- **Epidemiologia**

Ao longo dos anos a infecção pelo HIV alcançou proporções de uma pandemia, atingindo mais de 190 países e a AIDS tendo sido considerada, por si só, a principal causa de morte de indivíduos do sexo masculino, na faixa etária de 25 a 44 anos, na Europa Ocidental e Estados Unidos.[47] Felizmente, após o desenvolvimento das terapias antirretrovirais, esses números vêm declinando de forma exponencial. Em contrapartida, em muitos países africanos a AIDS ainda é rotulada como a principal causa de morte e perda de anos potencias de vida da população.[48]

Há três formas principais de transmissão do HIV: intercurso sexual desprotegido, o contato com sangue contaminado e transmissão mãe – filho. Atualmente, no mundo globalizado, o intercurso sexual desprotegido entre homem e mulher é considerado o modo mais comum de transmissão do HIV.

Fatores de risco urológicos na transmissão do HIV

A tabela 5 demonstra o risco percentual de contrair o HIV em relação ao tipo de exposição.

Tabela 5. Risco de Infecção pelo HIV em relação ao tipo de exposição.

Tipo de exposição	Risco de infecção (%)
Transfusão de sangue contaminado	84-100
Compartilhamento de agulhas (usuários de drogas)	0,8
Intercurso anal receptivo	0,3-0,8
Intercurso anal insertivo	0,04-0,1
Exposição ocupacional (acidente com agulhas)	0,28-,33
Intercurso vaginal insertivo	0,03-0,09
Intercurso vaginal receptivo	0,005-0,02
Intercurso oral insertivo	0,003-0,008
Intercurso oral receptivo	0,006-0,02

Adaptado de Henderson e cols., 1986; Kaplan e Helmer, 1994; Royce e cols, 1997; Varghese e cols., 2002; e Henderson, 2004.

Observa-se que vários tipos de exposição estão relacionados a condições que o urologista vivencia, com frequência, em seu atendimento ambulatorial e hospitalar; como, por exemplo, indivíduos que praticam sexo desprotegido, o sexo com número maior de parceiros, as relações sexuais com parceiros sabidamente portadores do HIV, a presença de doenças sexualmente transmissíveis (DST), dentre outros.[48]

A presença de DST aumenta consideravelmente o risco de infecção pelo HIV. Fundamentalmente o modo de transmissão de ambos é semelhante e, além disso, principalmente as DST que evoluem com ulcerações, são facilitadores da transmissão do HIV.[49]

As DST não ulcerativas como tricomoníase, e infecções pela *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* também são fatores de risco independentes para a transmissão do vírus HIV, com o risco relativo que pode variar de 2,7 a 3,5.[50]

• **Comportamentos sexuais e o HIV**

Publicações de países desenvolvidos apontam que homens apresentam uma chance maior de transmitir o HIV às suas parceiras.[51] Em relação ao coito anal, o parceiro receptivo apresenta risco sete vezes maior de contaminação comparado ao insertivo. O intercurso oral-genital ou oral-anal representam uma forma bem menos eficiente de transmissão do HIV, comparado ao sexo vaginal desprotegido.[52]

• **Postectomia e a transmissão do HIV**

Os pacientes não circuncidados apresentam um risco maior de infecção pelo HIV.[53] O prepúcio corresponde a uma maior superfície mucosa de contato no pênis, que pode vir a sofrer traumas durante o coito, sendo uma porta de entrada para DST, inclusive o HIV. Da mesma forma, o espaço subprepucial torna a genitália um ambiente quente e úmido, favorecendo a ocorrência de processos inflamatórios e permitindo a permanência de patógenos viáveis no local por um período de tempo maior.

A hipótese de que a postectomia reduz o risco de transmissão do vírus foi inicialmente aventada em 1986.[53] O maior nível de evidência sobre o assunto deve-se a duas revisões sistemáticas de estudos que comparam as taxas de infecção pelo HIV entre indivíduos circuncidados e não circuncidados.[54,55]

Dentre os estudos revisados destacaram-se três ensaios clínicos envolvendo um total de 10.908 homens adultos, não infectados, não circuncidados que foram randomizados à postectomia ou participar de um grupo controle. Os pacientes foram observados durante dois anos e a conclusão final foi um efeito protetor da postectomia de 58% com IC 95% de 46% a 69%.[56-58]

Até o momento os efeitos protetores da postectomia mostram-se superiores em relação a outros tipos de intervenção, como microbiocidas, diafragma feminino, ou, mais recentemente, a vacina para o HIV com base no adenovírus. A maior dificuldade encontrada seria em como providenciar, de forma segura e satisfatória, serviços que ofereçam a circuncisão para populações de alto risco de transmissão do HIV.[54,55]

• **Patogênese da infecção do HIV**

O curso da doença é extremamente variável. Na ausência de tratamento o curso típico da enfermidade tem duração de 8 a 12 anos. Três fases distintas foram definidas: a infecção primária, a infecção crônica assintomática e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS/SIDA).[59]

• **Infecção primária**

Corresponde à fase aguda da doença. Ocorre em 40 a 90% dos pacientes, com duração e manifestações bastante variáveis.

Em geral os primeiros sinais e sintomas surgem duas a quatro semanas após o contágio e assemelham-se com quadros infecciosos agudos febris, como mononucleose. O curso da doença costuma ser autolimitado, com resolução espontânea em torno de 14 dias. Os exames laboratoriais utilizados para o diagnóstico costumam ser negativos nessa fase, enfatizando a natureza não específica da primo-infecção e a dificuldade no diagnóstico precoce do HIV.[59]

• **Infecção crônica e assintomática**

Após a fase aguda os pacientes infectados pelo HIV passam por um longo período de latência clínica, algo em torno de 10 anos, sem apresentar nenhum sinal ou sintoma da doença. Apesar da aparente "estabilização" do quadro, o vírus apresenta-se em altas taxas de replicação, deteriorando de forma progressiva a resposta do sistema imunológico.

• **Síndrome da imunodeficiência adquirida**

É o estágio final da infecção pelo HIV. Caracteriza-se pela baixa contagem de linfócitos T CD4+ e pelo surgimento dos sintomas oriundos das infecções oportunista ou neoplasias. Sem a terapêutica antirretroviral os indivíduos com AIDS geralmente evoluem ao óbito em dois ou três anos. O risco de infecções oportunista aumenta significativamente naqueles pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ menores do que 50 cél/μL.

• **Diagnóstico e monitorização da doença**

O HIV foi isolado primeiramente em 1983 e o primeiro teste diagnóstico desenvolvido em 1985. Ao longo dos anos houve um aprimoramento admirável no diagnóstico e monitorização da doença.[60]

• **Exames e algoritmo diagnóstico**

Consistem na detecção dos anticorpos anti-HIV no plasma, sangue total, urina ou saliva. A maioria dos laboratórios utiliza o ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*). Os ELISA mais modernos apresentam sensibilidade especificidade, para o diagnóstico de HIV, perto de 100%.[60]

Apesar da sensibilidade maior do que 99%, o ELISA possui um baixo valor preditivo positivo em populações de baixo risco. Assim sendo, o algoritmo para o diagnóstico do HIV inclui um teste confirmatório, para excluir os resultados falso-positivos. O Western-blot é o exame mais utilizado para confirmação.

Aplicação prática: Após a infecção aguda, o RNA do HIV pode ser detectado por volta do12º dia. Os exames que analisam a presença do RNA viral na amostra possuem uma sensibilidade de 100% para o diagnóstico da doença em fase aguda, porém com especificidade baixa (97%).[60]

Os primeiros anticorpos anti-HIV são detectados por volta do 21º dia de infecção. No entanto, o tempo para o teste ELISA ser positivo pode variar de acordo com o paciente e as características da infecção. Por volta de seis semanas após o contágio, a pesquisa de anticorpos anti-HIV é positiva em praticamente todos os doentes.[60]

Os testes diagnósticos do HIV passam por dois processos. A amostra que foi positiva em uma avaliação inicial

é reanalisada para a exclusão de erros laboratoriais. Caso novamente positivo, essa amostra passa por um exame confirmatório, para verificar se os anticorpos são diretamente relacionados contra o HIV.

A confirmação de um ELISA reativo com o Western -blot também positivo estabelece o diagnóstico de infecção pelo HIV. Um ELISA reativo com Western-blot negativo sugere um ELISA falso-positivo ou uma infecção aguda.

- **Monitorização da carga viral**

Exames de quantificação do RNA viral, também conhecido como "carga viral" nos levaram a melhor compreensão da patogênese do HIV e nos ajudaram a estabelecer o alvo da terapêutica da doença: a supressão completa da replicação viral.[60]

Aplicação prática: os níveis de RNA-HIV no plasma estão diretamente relacionados com o estágio clínico da doença, ou seja, pacientes sintomáticos apresentam carga viral maior que indivíduos assintomáticos, e vice-versa.

A carga viral é também um grande preditor de risco para progressão e morte pela doença. Os últimos *guidelines* recomendam que, antes de iniciar o tratamento antirretroviral, sejam realizadas duas dosagens da carga viral, para o estabelecimento de uma linha de base (*set point*), como forma de orientação terapêutica.[60]

Vários ensaios clínicos demonstram uma correlação significativa entre diminuição da carga viral e melhora na evolução clínica. A resposta precoce ao tratamento está relacionada a uma melhor sobrevida. Da mesma forma, um aumento da carga viral está associado a falha do tratamento e maior potencial de resistência do vírus aos antirretrovirais.[61]

- Manifestações urológicas da infecção pelo HIV
- Primoinfecção pelo HIV (fase aguda)

Caracteriza-se pela presença de sintomas inespecíficos como febre, calafrios, sudorese noturna, fadiga, acompanhada de linfadenopatia e erupções cutâneas em várias regiões do corpo, como a genitália. Esses sintomas geralmente apresentam remissão espontânea após algumas semanas.

Doenças sexualmente transmissíveis (DST)

Em muitos pacientes a infecção pelo HIV ocorreu de forma concomitante à aquisição de DST. Dessa forma, a investigação de HIV está indicada em todos os indivíduos com história de doença sexualmente transmissível suspeita ou confirmada. As DST em aidéticos tendem a apresentar manifestações clínicas mais prolongadas e de características atípicas.

Herpes vírus genital: é uma infecção comum em pacientes com HIV. Nesses indivíduos a doença tende a desenvolver formas graves e recorrentes, com múltiplas vesículas dolorosas de base eritematosa.[62] As lesões não tratadas podem evoluir para múltiplas úlceras confluentes, com posterior infecção secundária. O diagnóstico é feito por meio de cultura viral ou biópsia da lesão. Em casos graves pode ser necessário o uso parenteral de aciclovir (5 a 10 mg/kg a cada 8 horas).[62]

Papilomavírus humano (HPV): as lesões podem ocorrer em localizações atípicas como nos lábios, na língua, na mucosa oral, dentre outros.[63] Nos homens costuma ser recorrente, com acometimento de pênis, uretra, escroto, períneo e mucosa anal. Nas mulheres por sua vez é comum o surgimento de lesões em vulva, vagina e cérvice uterino. Os indivíduos infectados pelo HPV possuem risco aumentado de desenvolver malignidades. Nas mulheres destaca-se o surgimento de neoplasia intraepitelial cervical e nos homens o surgimento de carcinoma de células escamosas. O diagnóstico geralmente é clínico, podendo ser confirmado por meio de biópsia das lesões. O tratamento consiste em procedimentos excisionais. A recorrência é frequente.[63]

Sífilis: a prevalência de sífilis é maior em homens que tiveram relações sexuais com outros homens.[21] Na AIDS a doença tende a progredir da forma secundária para a terciária mais rapidamente que o habitual. O acometimento do sistema nervoso central (neurossífilis) e a recorrência são comuns.[64] O tratamento é o mesmo recomendado para indivíduos não infectados pelo HIV e baseia-se no uso da penicilina G benzatina, dependendo da fase da doença.

Cancro mole: a presença de úlcera genital dolorosa e adenopatia inguinal supurativa são quase patognomônicos da doença. O diagnóstico definitivo requer cultura especial para *Haemophilus ducreyi* e o tratamento consiste no uso de ciprofloxacina (500 mg 12/12 h por três dias) ou eritromicina via oral (500 mg 8/8 h por sete dias). Outras opções são a azitromicina (1g via oral, dose única) ou ceftriaxone intramuscular (250 mg, dose única).

Molusco contagioso: causado por um poxvírus que pode ser transmitido sexualmente. Costuma acometer entre 10 a 20% dos indivíduos com AIDS.[64] As lesões consistem em pápulas umbilicadas, que costumam acometer várias áreas do corpo. Em indivíduos imunodeprimidos as lesões apresentam características atípicas, podendo ser confundidas com outras infecções, como histoplasmose, criptococose e infecções cutâneas por micobactérias. O tratamento consiste em crioterapia, eletrofulguração, agentes tópicos ceratolíticos, etc.

Infecções do trato geniturinário relacionadas ao HIV

Infecções renais: destacam-se as infecções pelo *Mycobaterium tuberculosis* e as infecções pelo citomegalovírus, *Aspergillus* e *Toxoplasma*. A infecção mais comum nos indivíduos imunodebilitados é causada pelo citomegalovírus e o acometimento renal ocorre juntamente com um quadro sistêmico da doença. Em casos de infecções graves, com formação de abscessos, a drenagem, e até mesmo nefrectomia, podem ser necessárias.

Prostatite: em indivíduos HIV positivos a próstata é o sítio de várias infecções oportunistas. Um estudo de-

monstrou a presença de prostatite bacteriana em 8% dos pacientes internados com HIV.[65] A apresentação clínica é variável e, em geral, consiste de febre, sintomas irritativos e obstrutivos do trato urinário inferior, com uma próstata dolorosa, ou até mesmo com flutuações, ao exame digital. O diagnóstico requer cultura, incluindo pesquisa de anaeróbios, fungos e micobactérias. Os abscessos prostáticos necessitam de drenagem, que pode se feita por via cirúrgica convencional, endoscópica ou transretal.

Orquite/Epididimite: a patologia intraescotal mais comuns de indivíduos com AIDS é a atrofia testicular secundária a distúrbios endócrinos, desnutrição, efeitos tóxicos dos antirretrovirais e infecções testiculares.[66] Estudos de autópsias demonstraram a presença de infecções testiculares oportunistas em até 39% dos aidéticos.[67] Clinicamente as infecções escrotais manifestam-se como orquiepididimite de curso fulminante, evoluindo para abscesso de escroto. O tratamento inicial consiste em antibioticoterapia e drenagem, se necessário. Os casos que não respondem de forma habitual nos fazem suspeitar de infecções por patógenos atípicos, como *Candida*, citomegalovírus e até mesmo neoplasias testiculares.

Outros: a fasciíte necrotizante da genitália, também conhecida como gangrena de Fournier, apresenta uma propensão maior de ocorrer em indivíduos imunodeprimidos. É um quadro infeccioso polimicrobiano, grave, de progressão fulminante. O tratamento depende do diagnóstico rápido da apresentação da doença. Consiste basicamente no desbridamento cirúrgico, associado a antibioticoterapia de largo espectro e suporte intensivo. Em alguns casos cistostomia, colostomia ou escrotectomia pode ser necessária.

Disfunção miccional

O HIV pode acometer tanto o sistema nervoso central quanto o periférico, levando a quadros de disfunção miccional *per se*.[68] A retenção urinária é a manifestação mais comum (54%), seguido da hiper-reflexia detrusora (27%) e da obstrução do fluxo urinário (18%).[68]

Alguns autores relatam que a presença dos sintomas miccionais é um reflexo do acometimento sistêmico do HIV, com melhora importante após a terapia antirretroviral. Em pacientes com quadros de retenção urinária o cateterismo intermitente é o tratamento de escolha. Naqueles pacientes com dificuldades no autocateterismo, a sondagem vesical de demora ou a cistostomia suprapúbica podem ser utilizadas.[68]

Litíase urinária

O surgimento de cálculos urinários está relacionado com várias drogas utilizadas no tratamento do HIV. A principal associação está no uso dos inibidores da protease, como o nelfinavir, o saquinavir e, principalmente, o indinavir.[69]

Cálculos renais e ureterais ocorrem em 2 a 3% dos pacientes em uso de indinavir. Alguns autores relatam taxas de até 24% dos pacientes em uso do fármaco. Em geral os cálculos formados por cristais de indinavir são radiotransparentes, com poucos achados nos exames tomográficos não contrastados.[70]

O tratamento é conservador na maioria dos casos, consistindo em hidratação, analgesia e suspensão temporária do indinavir. O tratamento intervencionista está indicado na presença de febre persistente, dor intratável, rim único obstruído. Alguns estudos, com baixos níveis de evidência, sugerem que a acidificação da urina pode ajudar na dissolução dos cálculos.[70]

A sulfadiazina, utilizada no tratamento da toxoplasmose, também está associada a obstrução urinária por cálculos. O tratamento na maior parte dos casos consiste em hidratação, suspensão da droga e alcalinização da urina, estando o tratamento intervencionista reservado para os casos de falha das medidas conservadoras.[69]

Nefropatia associada ao HIV

É uma doença glomerular que cursa com grave acometimento renal nos pacientes infectados pelo HIV. Sua elevada incidência e gravidade em alguns grupos populacionais faz com que muitas vezes o diagnóstico dessa nefropatia seja sinônimo de doença renal crônica em pacientes com AIDS.[71]

A nefropatia do HIV não parece ter relação com a idade do paciente, tampouco com a duração da doença, a presença de infecções oportunistas ou malignidades. A prevalência da nefropatia do HIV gira em torno de 3,5% dos indivíduos infectados. Apesar da elevada prevalência, os principais fatores de risco para o surgimento de insuficiência renal crônica, nos indivíduos com AIDS, ainda são a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes *mellitus*.[71,72]

A incidência da nefropatia do HIV é maior nos indivíduos de raça negra, na proporção de 12:1, comparado com caucasianos. Os negros também costumam desenvolver formas mais graves da doença, com evolução precoce à insuficiência renal.[71,72]

A manifestação clínica mais comum consiste em proteinúria nefrótica. O desenvolvimento da doença renal crônica em estágio terminal ocorre geralmente após um ano do diagnóstico. O diagnóstico é feito por meio de biópsia renal, mostrando características de glomeruloesclerose segmentar e focal. O tratamento antirretroviral parece retardar a progressão da nefropatia do HIV para insuficiência renal crônica e está indicado nos casos suspeitos.[71,72]

Exame anormal de urina

Alterações de urinálise são bastante comuns nos enfermos HIV positivos. Os achados geralmente incluem hematúria, piúria, bacteriúria e proteinúria.[73]

A hematúria pode estar relacionada a diversas causas, incluindo neoplasias do trato urinário. No entanto, em indivíduos jovens, assintomáticos, com hematúria microscópica essa incidência é incomum e sem necessidade de amplas

investigações. O rastreio de neoplasias está recomendado naqueles casos de hematúria macroscópica significativa e em indivíduos de idade mais avançada.[73]

Neoplasias

Muitos tumores malignos estão associados com o HIV. As neoplasias vasculares e linforreticulares são as mais comuns, particularmente o sarcoma de Kaposi e os linfomas não Hodgkin.[74]

Sarcoma de Kaposi: é a neoplasia vascular mais comum. O curso da doença pode variar de indolente até formas agressivas, com elevada morbimortalidade. O paciente típico apresenta lesões cutâneas disseminadas, acompanhadas de acometimento linfonodal e visceral. Qualquer área da pele, incluindo a genitália, pode ser acometida. A doença está relacionada com a descoberta de um novo herpesvírus (herpesvírus 8).[74] O diagnóstico é clínico, associado a biópsia da lesão para confirmação. Nenhum tratamento específico é curativo. O tratamento deve ser individualizado conforme as características clínicas e *status* imunológico do paciente. Lesões cutâneas localizadas podem ser tratadas com crioterapia, laser, ou injeção intralesional de drogas antineoplásicas.[74] A quimioterapia citotóxica está reservada para indivíduos com doença avançada, que não respondem ao tratamento antirretroviral ou apresentam acometimento visceral. A sobrevida média é de 35 meses naqueles indivíduos com contagem de CD4 maior do que 150/µL e de apenas 12 meses em indivíduos severamente debilitados.[74]

Linfoma não Hodgkin (LNH): um grande número de neoplasias linforreticulares de ambas as células T e B acomete os pacientes com AIDS. Tanto a genitália como os outros órgãos do trato geniturinário podem ser acometidos.[74] Os indivíduos geralmente apresentam quadros avançados, com baixa sobrevida. O LNH é o tipo de câncer mais comum desse grupo. Os pacientes em geral apresentam sintomas sistêmicos do tipo febre, sudorese noturna e perda de peso. O diagnóstico de LNH pode ser feito por biópsia da lesão e o tratamento consiste na terapêutica usual para linfoma. A sobrevida média é de 5 a 10 meses após o diagnóstico.[74]

Carcinoma de células escamosas: a infecção pelo HIV está associada ao surgimento de neoplasias genitais relacionadas ao HPV.[74] Essas lesões incluem tumores malignos e lesões pré-neoplásicas em vulva, colo uterino, ânus e pênis. Os carcinomas escamosos de colo uterino apresentam grande associação com o HPV tipo 16 e 18. O grau de imunossupressão corresponde com a ocorrência e gravidades dos tumores. Nos homens destaca-se a ocorrência do carcinoma verrucoso de Buschke-Löwenstein, um tumor localmente invasivo, situado geralmente no prepúcio ou região balanoprepucial, relacionado principalmente com o HPV tipo 6 e 11.[74]

Tumores de testículo: há uma incidência cerca de 50 vezes maior de tumores testiculares nos indivíduos soropositivos, comparados à população geral, além de uma chance maior de acometimento bilateral e do desenvolvimento de linfoma testicular. A maioria dos autores recomenda um tratamento semelhante ao preconizado para os indivíduos acometidos por esses tumores.[74]

Referências

1. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis DST. 4ª edição – 2006 Ministério da Saúde.
2. World Health Organization: Sexually Transmited Diseases 2004.
3. Karinen L. et al. Association between Chlamydia trachomatis antibodies and subfertility in the Northern Finland Birth Cohort 1966 (NFBC 1966), at the age of 31 years. Epidemiol Infect. 2004 Oct;132(5):977-84.
4. Mardh P. et al. Tubal factor infertility, with special regard to chlamydial salpingitis.CurrOpin Infect Dis. 2004 Feb;17(1):49-52. Review.
5. Wasserheit J. N. et al. HIV infection and other STDs: so close and yet so far. Sex Transm Dis. 1999 Nov;26(10):549-50.
6. Rothenberg R.B. et al. The effect of treating sexually transmitted diseases on the transmission of HIV in dually infected persons: a clinic-based estimate. Ad Hoc STD/HIV Transmission Group. Sex Transm Dis. 2000 Aug;27(7):411-6.
7. Cohen M.S. et al. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDSCAP Malawi Research Group. Lancet. 1997 Jun 28;349(9069):1868-73.
8. Ghys P.D. et al. The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan. AIDS. 1997 Oct;11(12):F85-93.
9. Ghys P.D. et al. Genital ulcers associated with human immunodeficiency virus-related immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Ivory Coast. J Infect Dis. 1995 Nov;172(5):1371-4.
10. Brasil. Ministério da Saúde. PN-DST/AIDS. Estudo de prevalência das DST no Brasil. Mimeo. 2004a.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico DST e AIDS, ano II n.01-01 à 26a. Semana epidemiológica – jan a jun de 2005.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR Recomm Rep. 2002 May 10;51(RR-6):1-78.
13. World Health Organization - Sexually Transmited Diseases: Policies and principles for prevention and care. WHO/UNAIDS, 1997.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Azithromycin treatment failures in syphilis infections--San Francisco, California, 2002-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004a Mar 12;53(9):197-8.
15. Manual de prevenção das DST/HIV/Aids em comunidades populares. Série Manuais nº 83. Brasília: Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde; 2008. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/ manual_prevencao_ hiv_aids_comunidades.pdf. Acesso em: 13 jul. 2010.
16. World Health Organization – sexually transmitted and other reproductive tract infections. A guide to essential practice. 2005.
17. Holmes KK. Azitromycin versus penicillin for early syphilis. NEngl J Med 2005;305(12):1291-3.
18. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted disease treatment guidelines 2002 MMWR Recomm Rep. 10:51:1041 e edições subsequentes facilmente acessíveis no site http://www.cdc.gov./std/treatment.
19. Carvalho M, de Carvalho S, Pannuti CS, Sumita LM, de Souza VA. Prevalence of herpes simplex type 2 antibodies and a clinical history of herpes in three different populations in Campinas City, Brazil. Int J Infect Dis. 1998-99 Winter;3(2):94-8.
20. Leone P. Asymptomatic shedding in the transmission, prevention, and treatment of genital herpes. Medscape Infectious Diseases, 2004;6(1)
21. Moherdaui F, Vuylsteke B, Siqueira LF, dos Santos Junior MQ, Jardim ML, de Brito AM, de Souza MC, Willers D, Sardinha JC, Benzaken AS, Ramos MC, Bueno H, Rodrigues LG, Chequer PJ. Validation of national algorithms for the diagnosis of sexually transmitted diseases in Brazil: results from a multicentre study. Sex Transm Infect. 1998 Jun;74Suppl 1:S38-43.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men--Netherlands, 2003-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004b Oct 29;53(42):985-8. Corey L, Ashley R; Valacyclovir HSV Transmission Study Group. Prevention of herpes simplex virus type 2 transmission with antiviral therapy.Herpes. 2004 Aug;11Suppl 3:170A-174A.
23. Kapiga SH, Vuylsteke B, Lyamuya EF, Dallabetta G, Laga M. Evaluation of sexually transmitted diseases diagnostic algorithms among family planning clients in Dar es Salaam, Tanzania. Sex Transm Infect. 1998 Jun;74Suppl 1:S132-8.

24. Watson EJ, Templeton A, Russel I, Paavonen J, Mardh P-A, Stary A, Stray Pederson B. The accuracy and efficacy of screening tests for Chlamydia trachomatis: a systematic review. J Med Microbiol, 2002; 51:1021-31.
25. Vuylsteke B. Current status of syndromic management of sexually transmitted infections in developing countries. Sex Transm Infect. 2004 Oct;80(5):392-4.
26. Campbell-Walsh – UROLOGY – Ninth Edition – Vol 1.
27. Center for Disease Control and Prevention (CDC) - 2010. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, Recommendations and Reports December 17, 2010/Vol. 59/No.RR-12.
28. Wendel K, Rompalo A. Scabies and Pediculosis Pubis: An Update of Treatment Regimens and General Review. Clin Infect Dis. 2002; 35: S146 – 51.
29. Leone PA. Scabies and Pediculosis Pubis: An Update of Treatment Regimens and General Review. Clin Infect Dis. 2007; 44: S153 – 59.
30. Menezez FG, et al. Protocolos de Avaliação e Controle dos Casos de Escabiose no Residencial Israelita Albert Einstein. Versão eletrônica atualizada. 2010. Disponível em http://medicalsuite.einstein.br/diretrizes_geriatria.asp
31. Chosidow O. Scabies. N Engl J Med. 2006; 354: 1718 – 27.
32. Vorou R, Remoudaki HD, Maltezou HC. Nosocomial scabies. J Hosp Infect. 2007; 65: 9 – 14.
33. Otero L, Varela JA, Espinosa E, Sánchez C, Junquera ML, Del Valle A ET al. Sarcoptes scabiei in a Sexually Transmitted Infections Unit: A 15-Year Study. Sex Trans Dis. 2004; 31: 761 – 64.
34. Zafar AB, Beidas SO, Sylvester LK. Control of Transmission of Norwegian Scabies. Infect Control HospEpidemiol. 2002; 23: 278 – 79.
35. Frisch M et al. Cervical intraepithelial neoplasia, anogenital cancer, and other cancer types in women after hospitalization for condylomata acuminata. J Infect Dis. 1997 Apr;175(4):743-8.
36. Walboomers JM et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study.Lancet. 1999 Jul 3;354(9172):20-5.
37. Kulasingam SL et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. JAMA. 2002 Oct 9;288(14):1749-57.
38. Syrjänen KJ. Condylomatous lesions associated with precancerous changes and carcinomas of the uterine cervix. Neoplasma. 1981;28(4):497-509.
39. Adam E et al. Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. Am J Obstet Gynecol. 2000 Feb;182(2):257-64.
40. Ferenczy A. Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata. Am J Obstet Gynecol. 1995 Apr;172(4 Pt 2):1331-9.
41. Ferenczy A. Cervical intraephitelial neoplasia and condyloma. In: Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Winkler B. 3rd ed. 1993, pp. 179-182.
42. Dahl MV. Imiquimod: na immune response modifier. J Am Acad Dermatol 2000;43:S1-5
43. World Health Organization. Relevé Épidémiologique Hebdomadaire. Wkly Epidemiol rec. 2009 Apr; 84(15): 117-32. Disponível em: www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf.
44. Giuliano AR et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. N Engl J Med. 2011; 364(5):401-11.
45. FDA U.S. Food and Drug Administration. FDA: Gardasil approved to prevent anal cancer. Marykand; 2010. [acesso em 30 de ago. 2011]. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm237941.htm.
46. Steinbrook R. The AIDS epidemic in 2004. N Engl J Med. 2004 Jul 8;351(2):115-7.
47. Brown T, Bao L, Raftery AE, Salomon JA, Baggaley RF, Stover J, Gerland P. Modelling HIV epidemics in the antiretroviral era: the UNAIDS Estimation and Projection package 2009. Sex Transm Infect. 2010 Dec;86Suppl 2:ii3-10.
48. Caraël M, Holmes KK. Dynamics of HIV epidemics in sub-Saharan Africa: introduction. AIDS. 2001 Aug;15Suppl 4:S1-4.
49. Cameron DW, Simonsen JN, D'Costa LJ, Ronald AR, Maitha GM, Gakinya MN, Cheang M, Ndinya-Achola JO, Piot P, Brunham RC, et al. Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. Lancet. 1989 Aug 19;2(8660):403-7.
50. Laga M, Alary M, Nzila N, Manoka AT, Tuliza M, Behets F, Goeman J, St Louis M, Piot P. Condom promotion, sexually transmitted diseases treatment, and declining incidence of HIV-1 infection in female Zairian sex workers. Lancet. 1994 Jul 23;344(8917):246-8.
51. Mayer KH, Safren SA, Gordon CM. HIV care providers and prevention: opportunities and challenges. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 Oct 1;37Suppl 2:S130-2.
52. DeGruttola V, Seage GR 3rd, Mayer KH, Horsburgh CR Jr. Infectiousness of HIV between male homosexual partners. J Clin Epidemiol. 1989;42(9):849-56.
53. Fink AJ. A possible explanation for heterosexual male infection with AIDS. N Engl J Med. 1986 Oct 30;315(18):1167.
54. Weiss HA, Quigley MA, Hayes RJ. Male circumcision and risk of HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2000 Oct 20;14(15):2361-70.
55. Siegfried N, Muller M, Deeks J, Volmink J, Egger M, Low N, Walker S, Williamson P. HIV and male circumcision--a systematic review with assessment of the quality of studies. Lancet Infect Dis. 2005 Mar;5(3):165-73.
56. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, PurenA. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. PLoS Med. 2005 Nov;2(11):e298.
57. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, Williams CF, Campbell RT, Ndinya-Achola JO. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. Lancet. 2007 Feb 24;369(9562):643-56.
58. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, Kiwanuka N, Moulton LH, Chaudhary MA, Chen MZ, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F, Bacon MC, Williams CF, Opendi P, Reynolds SJ, Laeyendecker O, Quinn TC, Wawer MJ. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. Lancet. 2007 Feb 24;369(9562):657-66.
59. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, Cohen OJ, Vaccarezza M, Gantt K, Muro-Cacho C, Fauci AS. Role of lymphoid organs in the pathogenesis of human immunodeficiency virus (HIV) infection. Immunol Rev. 1994 Aug;140:105-30.
60. Kuritzkes DR. Quantification of human immunodeficiency virus type 1 by reverse transcriptase-coupled polymerase chain reaction. J Infect Dis. 2004 Dec 1;190(11):2047-54.
61. Zackin R, Marschner I, Andersen J, Cowles MK, De Gruttola V, Hammer S, Fischl M, Cotton D. Perspective: human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA end points in HIV clinical trials: issues in interim monitoring and early stopping. J Infect Dis. 1998 Mar;177(3):761-5.
62. Kaiser R, Kedamo T, Lane J, Kessia G, Downing R, Handzel T, Marum E, Salama P, Mermin J, Brady W, Spiegel P. HIV, syphilis, herpes simplex virus 2, and behavioral surveillance among conflict-affected populations in Yei and Rumbek, southern Sudan. AIDS. 2006 Apr 4;20(6):942-4
63. Houlihan CF, Larke NL, Watson-Jones D, Smith-McCune KK, Shiboski S, Gravitt PE, Smith JS, Kuhn L, Wang C, Hayes R. Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis.AIDS. 2012 Nov 13;26(17):2211-2222
64. Quinn TC, Glasser D, Cannon RO, Matuszak DL, Dunning RW, Kline RL, Campbell CH, Israel E, Fauci AS, Hook EW 3rd. Human immunodeficiency virus infection among patients attending clinics for sexually transmitted diseases. N Engl J Med. 1988 Jan 28;318(4):197-203.
65. Leport C, Rousseau F, Perronne C, Salmon D, Joerg A, Vilde JL. Bacterial prostatitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. J Urol. 1989 Feb;141(2):334-6.
66. Leibovitch I, Goldwasser B. The spectrum of acquired immune deficiency syndrome-associated testicular disorders. Urology. 1994 Dec;44(6):818-24.
67. De Paepe ME, Guerrieri C, Waxman M. Opportunistic infections of the testis in the acquired immunodeficiency syndrome. Mt Sinai J Med. 1990 Jan;57(1):25-9.
68. Hermieu JF, Delmas V, Boccon-Gibod L. Micturition disturbances and human immunodeficiency virus infection. J Urol. 1996 Jul;156(1):157-9.
69. Daudon M, JungersP. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. Drugs. 2004;64(3):245-75.
70. Gentle DL, Stoller ML, Jarrett TW, Ward JF, Geib KS, Wood AF. Protease inhibitor-induced urolithiasis. Urology. 1997 Oct;50(4):508-11.
71. Szczech LA, Gupta SK, Habash R, Guasch A, Kalaylian R, Appel R, Fields TA, Svetkey LP, Flanagan KH, Klotman PE, Winston JA. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. Kidney Int. 2004 Sep;66(3):1145-52.
72. Appel GB. The challenges of HIV nephropathy. Cleve Clin J Med. 1992 Mar-Apr;59(2):142.
73. Cespedes RD, Peretsman SJ, Blatt SP. The significance of hematuria in patients infected with the human immunodeficiency virus. J Urol. 1995 Oct;154(4):1455-6.
74. Bower M, Collins S, Cottrill C, Cwynarski K, Montoto S, Nelson M, Nwokolo N, Powles T, Stebbing J, Wales N, Webb A; AIDS Malignancy Subcommittee. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. HIV Med. 2008 Jul;9(6):336-88.

Capítulo 15

Dr. Eduardo Felippe Melchioretto
Dr. Luiz Carlos de Almeida Rocha

Tuberculose urogenital e outras doenças granulomatosas

Palavras-chave: tuberculose urogenital, doenças granulomatosas, esquistossomose (Bilharzíase) urinária**,** sarcoidose, actinomicose

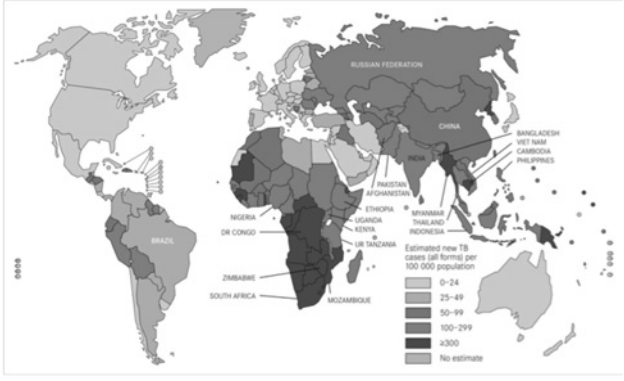
Tuberculose urogenital

A tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa conhecida desde a antiguidade. Apresenta atualmente grande prevalência na população mundial e possui grande variabilidade de sinais e sintomas. O diagnóstico nem sempre é fácil e, para o urologista, é fundamental o conhecimento das características clínicas da tuberculose urogenital e alto índice de suspeição. Desde o início do século 20 poucas mudanças foram descritas sobre as características clínico-patológicas da TB urogenital. A pesquisa atual concentra-se na epidemiologia do novo ressurgimento da doença, bem como em novas modalidades de diagnóstico e tratamento.[1,2]

Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 8,8 milhões de novos casos de TB ocorreram em 2010 (Figura 1), e que aproximadamente 15% dos casos eram HIV-positivos. Após o surgimento dos primeiros casos de HIV e AIDS na década de 80, ocorreu um aumento expressivo no número de casos de TB atribuído à imunossupressão desses pacientes. Segundo estimativas da OMS, um terço da população mundial está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e em risco de desenvolver a doença. No Brasil, notificam-se anualmente aproximadamente 70 mil casos novos de TB. Em 2011, foram registrados 36 casos da doença para cada 100 mil habitantes em todo o país, sendo a região Norte a de maior proporção de casos: 45,2 para 100 mil habitantes. Sítios extrapulmonares ocorrem em aproximadamente 15-20% dos casos de tuberculose, sendo a TB urogenital responsável por 30% a 40% de toda TB extrapulmonar. Os homens são mais acometidos que as mulheres na relação de 2:1, e o diagnóstico é feito mais frequentemente em indivíduos na quarta década de vida.[1-7]

Figura 1. *Estimativa das taxas de incidência de tuberculose em 2010.*



http://www.who.int/tb/publications global_report/2011/gtbr11_full.pdf. Acessado em 17/09/13.

Etiologia

A TB é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. A bactéria alcança os órgãos urogenitais pela via hematogênica a partir dos pulmões. Em 1949, Medlar e colaboradores afirmaram que este modo de disseminação se assemelha ao que ocorre no desenvolvimento de uma "metástase". Os rins e epidídimos, nos homens, e as trompas uterinas nas mulheres são os principais alvos da disseminação hematogênica da TB. A próstata também é considerada um local para disseminação hematogênica, embora seu comprometimento seja causado mais comumente pelos bacilos da TB na urina. Outros órgãos geniturinários são envolvidos

por difusão direta, endoluminal, ou linfática a partir desses sítios. Outras micobactérias, como *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium kansassi* são destituídas de importância em patologia humana.[2,5,6,8]

Patologia

Rim e ureter

Os rins são o principal local de disseminação hematogênica da TB. Os bacilos se alojam nos capilares renais próximos aos glomérulos. Desencadeia-se uma resposta inflamatória aguda havendo infiltração de leucócitos polimorfonucleares. Durante as próximas 3 a 6 semanas desenvolve-se a imunidade celular mediada pelos macrófagos, que podem inibir a replicação bacteriana do *M. tuberculosis* e conduzir à formação de focos de TB latente. Após a reativação da doença, um processo inflamatório crônico surge e desenvolvem-se os granulomas característicos (tubérculos compostos por células de Langhans, linfócitos e fibroblastos). Necrose caseosa central acumula-se dentro dos tubérculos, e focos tuberculosos vizinhos se unem para formar áreas confluentes de caseificação. Com a progressão da doença, as alterações inflamatórias estendem-se para o sistema coletor com subsequente acesso do material caseoso à urina. TB renal muitas vezes se torna clinicamente evidente nesta fase. Decorrente do processo de cicatrização e desenvolvimento de áreas de fibrose surgem complicações obstrutivas graves como estenoses infundibulares e das junções pielocaliciais.[9,10]

TB do ureter é quase sempre uma extensão direta da TB renal. A passagem de material caseoso rico em micobactérias pela luz ureteral expõe a mucosa ureteral a infecção. Isso geralmente afeta o terço distal do ureter próximo à junção ureterovesical. A formação do tubérculo é logo seguida por ulceração da mucosa, fibrose e subsequentes cicatrizes e estenoses. Essas áreas de obstrução intercaladas com áreas aparentemente normais determinam o chamado "ureter em rosário" que é identificado na urografia excretora. As lesões que se estendem para a parede do ureter também geram uma densa fibrose periureteral, conduzindo ao encarceramento deste.[9-11]

Podem estar presentes tanto nos rins como nos ureteres áreas de calcificação macro ou microscópica. Esse achado é muito sugestivo de TB. Cálculos renais secundários à TB surgem em cerca de 10% dos pacientes.[9]

Bexiga

A TB da bexiga ocorre secundária à TB renal. Inicialmente, pode ser encontrada inflamação na mucosa vesical, porém esta é uma alteração muito inespecífica. O urotélio da bexiga é muito resistente à invasão dos bacilos da tuberculose, sendo frequente o surgimento de algum comprometimento vesical somente após vários anos do início da doença. Nas fases subsequentes, desenvolvem-se os tubérculos no interior da mucosa vesical e que são facilmente identificáveis pela cistoscopia como nódulos elevados, brancos ou amarelados, circundados por um halo de hiperemia. A região ao redor dos óstios ureterais e o trígono são as mais comumente comprometidas na doença vesical. À cistoscopia, observam-se os óstios ureterais com aspecto de "buraco de golfe" o que é atribuído à retração cicatricial.[2,12]

Próstata e vesícula seminal

A próstata é raramente afetada, no entanto, é um dos locais de possível disseminação hematogênica da TB. As lesões são muitas vezes encontradas incidentalmente em amostras de ressecção transuretral. Nos casos em que ocorre a progressão, a destruição caseosa do tecido prostático pode levar a uma redução significativa do volume seminal. Surgem nódulos fibróticos no parênquima prostático, semelhantes aos nódulos neoplásicos e a presença de grandes calcificações sugere acometimento tuberculoso.

As vesículas seminais são atingidas pelos bacilos principalmente através dos dutos deferentes.[13]

Epidídimo e testículo

A disseminação dos bacilos da TB para o epidídimo ocorre por via hematogênica. Formam-se tubérculos no interior do epitélio epididimário seguido de subsequente processo inflamatório levando a áreas de fibrose e obliteração luminal. Com a progressão da doença, surgem grandes focos caseosos que aderem à pele do escroto, ulceram e acabam por originar as fístulas epidídimo-cutâneas características da TB. Essas lesões normalmente estão localizadas na superfície posterior da bolsa testicular. No exame físico é comum a palpação do epidídimo aumentado de volume e com inúmeros nódulos endurecidos.[2,14]

Os testículos não costumam ser afetados pela doença. A TB testicular é secundária à de epidídimo sendo extensão direta da doença. O comprometimento testicular ocorre também com o desenvolvimento de tubérculos característicos, e posterior substituição do parênquima por material caseoso e fibrose. Tais lesões podem ser clinicamente indistinguíveis de um tumor testicular.[2]

Pênis e uretra

O comprometimento peniano pela TB é muito raro. Quando presente é secundário a um foco renal ou vesical. Inicialmente, desenvolve-se um processo inflamatório reacional aos bacilos com subsequente formação de tecido de granulação infectado e comprometimento da glande e dos corpos cavernosos. Com a progressão da infecção, formam-se nódulos na uretra e corpos cavernosos que podem ser palpados sob a pele. A TB uretral é também muito rara, sendo visto, muitas vezes, apenas comprometimento no meato.[15]

Evoluções arrastadas e casos muito tardios podem apresentar complicações como disfunção erétil e estenoses uretrais graves associadas a dificuldade miccional.[15]

Trato genital feminino

Geralmente o comprometimento ocorre por via hematogênica. As tubas uterinas são o principal alvo no trato genital feminino, e o desenvolvimento da infecção segue os mesmos passos dos outros focos de TB extrapulmonar. Como consequências do processo inflamatório, surgem áre-

as de estenose tubária e subsequente infertilidade. Útero, ovários, colo uterino e vagina também podem ser afetados, porém muito mais raramente.[2,16]

Manifestações clínicas

A TB urogenital pode se apresentar com uma grande variedade de sinais e sintomas urológicos inespecíficos (Quadro 1), obrigando o urologista a ter um alto índice de suspeita clínica para a realização do diagnóstico. Menos de 20% dos pacientes vão apresentar um quadro sistêmico de febre, anorexia, emagrecimento e sudorese noturna, e quando esses sinais e sintomas estão presentes, deve-se ficar alerta para presença de atividade da doença em outros sítios.[6,7,12]

Manifestações renais

Dor lombar e em flanco, acessos febris persistentes e calafrios traduzem a TB renal, podendo ocorrer obstrução ureteral pela passagem de coágulos sanguíneos ou fragmentos de tecidos necróticos, fazendo com que a dor assuma o caráter de cólica. A hematúria total silenciosa pode significar a fase inicial da doença e deve ser exaustivamente investigada. A hipertensão arterial ocorre em menos de 5% dos casos e é relacionada à perda progressiva da função renal.[6,9]

Manifestações vesicais

Os sintomas vesicais são os mais frequentes, mais exuberantes e mais importantes denunciadores da TB urinária. A polaciúria é persistente e progressiva à medida que a bexiga se contrai, acompanhada de dor suprapúbica, piúria e hematúria. Muitas vezes interpretada como infecção urinária inespecífica, podendo até mesmo com ela coexistir, a polaciúria não responde aos antimicrobianos comuns, fato que gera suspeita da presença da TB.[2,6]

Manifestações genitais

As manifestações prostáticas são constituídas por diminuição do volume seminal, hemospermia e ejaculação dolorosa. No epidídimo são encontrados nódulos endurecidos na cabeça ou na cauda. Quando essas lesões abscedam, levam ao desenvolvimento da fístula escrotal que representa sinal clínico muito sugestivo de epididimite tuberculosa.

Nas mulheres as manifestações variam desde dor pélvica, corrimento vaginal, dispareunia, massa abdominal e até a esterilidade.[2,6]

Quadro 1.

Situações clínicas suspeitas para TB urogenital
- Cistite crônica sem resposta adequada ao tratamento
- Exame de urina e cultura com achado de piúria estéril
- Hematúria macroscópica ou microscópica
- Epidídimo aumentado de volume, endurecido e indolor
- Fístula escrotal
- Vesículas seminais espessadas e aumentadas de volume
- Hemospermia recorrente
- Nódulos prostáticos (especialmente em homens jovens)
- História prévia ou atual de tuberculose associada a sintomas urogenitais

Diagnóstico

Exames laboratoriais

O exame de urina é o passo inicial para obtenção do diagnóstico da TB urogenital. Devem ser coletadas de 3 a 5 amostras de urina provenientes do jato médio da primeira urina da manhã em dias consecutivos, e enviadas para análise bioquímica, citológica, bacteriológica e cultura. Na avaliação bioquímica e citológica da urina, a diminuição do pH urinário (< 5,0), proteinúria, hematúria e piúria estéril são dados sugestivos de TB. Deve ser realizada a bacterioscopia do sedimento urinário pela coloração de Ziehl-Neelsen para a busca de bactérias álcool-ácido-resistentes (BAAR), e encaminhada amostra para cultura em meio de *Lowenstein-Jensen*. A cultura é fundamental para o diagnóstico, e apresenta índice de positividade de 80 a 90% e especificidade próxima de 100%, porém pode demorar até 6 semanas para demonstrar resultados clínicos confiáveis. Nos dias atuais, a cultura positiva implica na realização de provas de sensibilidade *in vitro* para avaliação dos agentes antimicrobianos.[17,18]

Testes de amplificação de ácido nucleico como a PCR (*polymerase chain reaction*) são facilitadores para a detecção rápida de microorganismos, principalmente naqueles com cultura difícil e demorada. Para o diagnóstico da TB, também são necessárias análise de múltiplas amostras de urina. Os resultados estão disponíveis em até 48 horas com sensibilidade e especificidade superiores a 90% quando comparáveis à cultura.[19]

A avaliação do PPD (derivado proteico purificado) da tuberculina somente indica contato prévio com o bacilo, sem necessariamente demonstrar doença ativa, não tendo valor quando negativo. Pacientes vacinados previamente com BCG podem apresentar resultados falso-positivos.[20]

O exame anatomopatológico pode auxiliar no diagnóstico da TB urogenital quando disponíveis amostras de tecido provenientes de biópsias ou peças cirúrgicas. As amostras de biópsias, além de serem submetidas a análise histológica, devem ser enviadas para cultura, sendo este o único método diagnóstico de certeza. Técnicas especiais de coloração (método de "Schiff") por vezes mostram os bacilos na preparação histológica também firmando o diagnóstico.[17,18]

Avaliação radiológica e endoscópica

Radiografia simples

Inicialmente deve ser realizado um raio X de tórax, pois em até 25% dos casos este exame pode demonstrar alterações secundárias de um foco primário pulmonar, inclusive lesões de TB pulmonar em atividade (aspecto miliar). A radiografia simples de abdômen pode sugerir o diagnóstico de TB urogenital quando apresentar associação de alterações na silhueta renal, lesões ósseas e calcificações renais, na topografia dos ureteres ou ainda da próstata.[21,22]

Urografia excretora

A urografia excretora continua sendo fundamental na investigação e acompanhamento dos pacientes com TB (Fi-

gura 2). Nos rins podem ser evidenciadas alterações bastante precoces como mínimas erosões papilocaliciais. Na evolução da doença, podem surgir em escala crescente: dilatação calicial de grupos caliciais ou de todo o sistema pielocalicial, amputações caliciais, cavidades únicas ou múltiplas, graves deformidades e retrações do parênquima com calcificações, retardo de excreção e exclusão funcional radiológica. Nos ureteres podem ser encontradas calcificações, áreas de estenose principalmente no terço inferior e retificação. Alterações na bexiga como paredes irregulares e baixa capacidade, podem ser facilmente vistas na urografia.[8,23]

Figura 2. *Urografia excretora em paciente com tuberculose. (A) Massa no parênquima do rim esquerdo (seta) e estreitamento ureteral distal (setas) à esquerda com dilatação à montante. (B) Imagem magnificada mostrando múltiplas irregularidades no contorno calicial em polo superior (setas) e áreas de cavitações (aspecto de "roído de traça") em polo inferior (setas).*

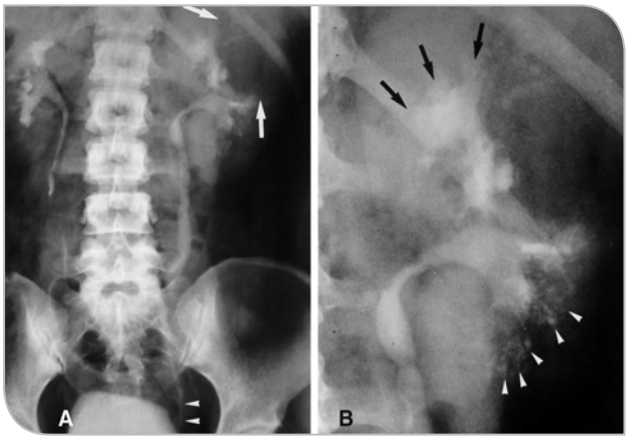


Foto de: Wang LJ et al. Imaging findings of urinary tuberculosis on excretory urography and computerized tomography. J Urol. 2003 Feb;169(2):524-8.

Tomografia computadorizada

Atualmente, a tomografia computadorizada "*multi-slice*" (Figura 3) é considerada o "padrão ouro" para avaliação da TB urogenital. Os cortes finos e reconstruções tridimensionais são capazes de identificar praticamente qualquer alteração do aparelho urinário. Em um único exame é possível avaliar além da via excretora, presença de lesões corticais, lesões perirrenais, da suprarrenal, próstata e vesículas seminais.[24]

Figura 3. *Necrose papilar renal bilateral em paciente com tuberculose. (A) Urografia excretora mostrando cálices (setas) com contornos irregulares em ambos os rins. (B, C) Tomografia computadorizada em fase excretora mostrando os mesmos achados da urografia.*

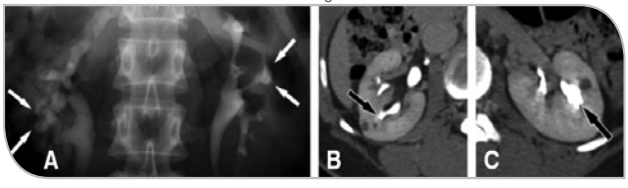


Foto de: Jung et al. Renal Papillary Necrosis: Review and Comparison of Findings at Multi–Detector Row CT and Intravenous Urography. Radiographics. 2006 Nov-Dec;26(6):1827-36.

Pielografia ascendente e anterógrada

Na exclusão renal ou quando não for possível delinear completamente a extensão da lesão ureteral, pode ser útil a realização de uma pielografia ascendente. Nos casos de impossibilidade de avaliar o trato urinário acima da área de estenose ureteral pode ser feita uma avaliação anterógrada por meio de punção percutânea da via excretora. Durante a punção deve-se aproveitar e enviar a urina obtida para estudo bacteriológico com cultura, PCR e avaliação de sensibilidade antimicrobiana.[2]

Ultrassonografia

A ultrassonografia apresenta um valor limitado na investigação da TB urogenital em função de achados muito inespecíficos. É útil no acompanhamento evolutivo dos pacientes e também na investigação de alterações dos epidídimos, testículos e corpos cavernosos. A avaliação transrretal pode ajudar a identificar alterações nas vesículas seminais e próstata, inclusive guiando possíveis biópsias.[2]

Cistoscopia e ureteroscopia

Os exames endoscópicos podem contribuir para o diagnóstico por meio do auxílio na obtenção de amostras para biópsia. Possibilitam a visualização direta de lesões suspeitas, porém sem grande vantagem, visto que a TB não possui achados patognomônicos.[25]

Diagnósticos diferenciais

A TB urogenital não apresenta sinais e sintomas específicos e, consequentemente, existem vários diagnósticos diferenciais que devem ser lembrados e excluídos antes da confirmação do diagnóstico, como é demonstrado no quadro 2.

Quadro 2.

Principais diagnósticos diferenciais da TB urogenital
- Necrose papilar
- Doença inflamatória pélvica
- Abscesso tubo-ovariano
- Esquistossomose vesical
- Infecções fúngicas
- Brucelose
- Megacalicose congênita

Tratamento

O tratamento da TB urogenital inicia-se com a terapia medicamentosa objetivando a erradicação das micobactérias. É fundamental para o sucesso do tratamento que o diagnóstico seja obtido de forma precoce e que o uso da medicação seja imediato. O tratamento cirúrgico é reservado aos casos avançados e objetiva principalmente a tentativa de correção de sequelas obstrutivas e cicatriciais secundárias à infecção. Intervenções extirpativas são indicadas em casos graves com órgãos e tecidos irrecuperáveis. Se houver indicação cirúrgica, o paciente deverá iniciar o tratamento quimioterápico agressivo no mínimo

6 semanas antes do procedimento, para evitar possível disseminação.[4,26-28]

Terapia medicamentosa

O tratamento medicamentoso da TB urogenital segue os preceitos dos demais casos de TB extrapulmonar (exceto meningoencefalite tuberculosa) e é semelhante ao tratamento da forma pulmonar.[4,27]

O Ministério da Saúde do Brasil, desde 2009, recomenda para os casos de TB urogenital em pacientes com idade igual ou superior a 10 anos (Quadro 3) a realização do esquema com quatro medicamentos (Rifampicina [R], Isoniazida [H], Pirazinamida [Z] e Etambutol [E] – RHZE). O tratamento se estende por 6 meses, sendo que nos primeiros 2 meses (fase intensiva) são utilizados os quatro medicamentos (RHZE) e nos 4 meses subsequentes (fase de manutenção) somente utilizam-se dois medicamentos (RH).[4,26,27]

Em crianças de até 10 anos (Quadro 4) o Ministério da Saúde do Brasil preconiza a realização do tratamento com três medicamentos (isoniazida, rifampicina e pirazinamida – RHZ). A duração do tratamento também é de 6 meses, sendo que nos primeiros 2 meses (fase intensiva) são utilizados três medicamentos (RHZ) e nos 4 meses restantes (fase de manutenção) devem ser mantidos somente dois (RH).[4,26,27]

Tratamento cirúrgico

Implante de cateter ureteral e nefrostomia

Está indicado o uso de cateteres ureterais de duplo J ("*pigtail*") ou de nefrostomia percutânea em casos de uremia ou sepse associados a obstrução. Esses procedimentos além do auxílio na fase de urgência, também estão associados à diminuição da perda de função renal e aumento na possibilidade de cirurgia reconstrutiva subsequente. Ajudam também na coleta de urina ou material infectado para a pesquisa de BAAR.[11,29]

Nefrectomia

Atualmente, as indicações de nefrectomia em casos de TB são reservadas para os casos de lesões extensas associados a dor, hipertensão arterial, associação com carcinoma renal. Pacientes assintomáticos após tratamento quimioterápico e com rins exclusos têm indicação controversa de nefrectomia.[30,31]

Nefrectomia parcial

A nefrectomia parcial apresenta indicação limitada para o tratamento da TB renal sendo permitida apenas quando o parênquima é comprometido em área bem localizada como, por exemplo, uma lesão cavitária calcificada polar que não respondeu ao tratamento medicamentoso. Nos casos de per-

Quadro 3. *Esquema de tratamento para todos os casos novos de todas as formas de TB pulmonar e extrapulmonar (exceto meningoencefalite), bem como para todos os casos de recidiva e retorno após abandono, em pacientes com idade maior ou igual a 10 anos, infectados ou não pelo HIV.*

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE Fase Intensiva	RHZE 150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	
4 RH Fase de Manutenção	RH Comprimido ou cápsula de 300/200 ou de 150/100 ou comprimidos de 150/75*	20 kg a 35 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg ou 2 comprimidos de 150/75*	4
		36 kg a 50 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg + 1 comprimido ou cápsula de 150/100 mg ou 3 comprimidos de 150/75*	
		> 50 kg	2 comprimidos ou cápsulas de 300/200 mg ou 4 comprimidos de 150/75*	

**As apresentações em comprimidos de rifampicina/isoniazida de 150/75 mg estão substituindo as apresentações de R/H 300/200 e 150/100 e deverão ser adotadas tão logo estejam disponíveis.*
Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília; 2011.

Quadro 4. *Esquema de tratamento para todos os casos novos de todas as formas de TB pulmonar e extrapulmonar (exceto meningoencefalite), bem como para todos os casos de recidiva e retorno após abandono, em pacientes com idade abaixo de 10 anos, infectados ou não pelo HIV.*

Fases do tratamento	Fármacos	Faixa de peso				Meses
		Até 20 kg	> 21 kg a 35 kg	> 36 kg a 45 kg	> 45 kg	
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	
2 RHZ Fase de ataque	Rifampicina (R)	10	300	450	600	2
	Isoniazida (H)	10	200	300	400	
	Pirazinamida (Z)	35	1000	1500	2000	
4 RH Fase de manutenção	Rifampicina (R)	10	300	450	600	4
	Isoniazida (H)	10	200	300	400	

(4) Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília; 2011.

da da função renal e acometimento do rim contralateral, a tentativa de preservação do órgão se impõe, e procedimentos conservadores devem ser adotados.[32,11]

Cirurgia ureteral e da junção ureteropiélica

Em casos de TB associado a estenose da junção ureteropiélica deve ser realizada primeiramente a drenagem da região com cateter ureteral ou nefrostomia. Após período mínimo de 6 semanas de tratamento quimioterápico e persistência de obstrução em rim funcionante está indicada a pieloplastia, preferencialmente pela técnica desmembrada à Anderson-Hynes.[29]

Estenoses nos terços superior ou médio do ureter podem ser manejadas com tentativa de correção endoscópica por meio de laser, ou ressecção da área comprometida e anastomoses terminoterminais. Nas estenoses extensas ou múltiplas, pode ser utilizada interposição com alça intestinal ou ureterotomia intubada pela técnica de Davis.[33]

Estenoses ureterais no terço inferior exigem a remoção completa do segmento acometido. No caso de comprometimento de segmento ureteral com menos de 5 cm de extensão, indica-se como primeira alternativa a ressecção e reimplante ureteral pelas técnicas de Gregoir-Lich. Se a área comprometida for superior a 5 cm deve-se utilizar o reimplante pelas técnicas do Psoas-Hitch ou do retalho vesical de Boari. Em estenoses muito extensas se faz necessária a interposição de segmento de alça ileal pela técnica de Monti, por exemplo.[33,34]

Ampliação vesical

Na retração cicatricial e grande diminuição da capacidade vesical, com capacidade inferior a 100 mL, está indicada a ampliação vesical por intermédio de suas inúmeras técnicas. Ela pode ser feita com intestino delgado, cólon ou até mesmo estômago. Pacientes com a bexiga completamente retraída ("aspecto trigonal") são melhor manejados com a realização de cistectomia e confecção de neobexiga ortotópica. No Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas da UFPR a técnica utilizada é a bexiga bivalvar modificada por Bramble.[11,30,35,36]

Cirurgia uretral e prostática

Na TB prostática ou uretral associada a quadros obstrutivos está indicada a realização de tratamento endoscópico transuretral com incisão sobre a área estenótica ou ressecção prostática. Estenoses complexas uretrais podem necessitar de procedimentos mais invasivos e realização de técnicas de reconstrução mais sofisticadas inclusive com colocação de retalhos ou enxertos. Casos de fístulas uretrais devem ser manejadas primeiramente com drenagem vesical suprapúbica antes da reconstrução definitiva.[2]

Epididimectomia e orquiectomia

Na vigência de abscesso caseoso que não responde ao tratamento quimioterápico, em casos de espessamento epididimário doloroso crônico e na ocorrência de surgimento de fístula na pele o tratamento cirúrgico se impõe. Deve-se tentar preservar o testículo buscando manutenção da função endócrina, já que a reprodutiva geralmente estará comprometida.[2]

Outras doenças granulomatosas

Esquistossomose (bilharzíase) urinária

A esquistossomose é uma infecção crônica causada por um parasita do gênero *Schistosoma*. A esquistossomose urinária é causada pelo *S. haematobium* que costuma habitar o plexo venoso perivesical.[37-40]

A doença é resultado de uma reação imunológica e inflamatória aos ovos do parasita com subsequente formação de granulomas, fibrose e retração cicatricial secundária ao processo inflamatório.[39,41]

No mundo, cerca de 80 a 90 milhões de pessoas são infectadas pelo *S. haematobium* e de 10 a 40 milhões têm uropatia obstrutiva ou outra complicação secundária à doença. A maioria da população acometida vive na África e Oriente Médio.[38,42]

Manifestações clínicas

O comprometimento vesical pela esquistossomose caracteriza-se principalmente pela acentuada diminuição da capacidade vesical e presença de sintomas urinários irritativos. Hematúria, infecções recorrentes e incontinência podem estar associados. Podem surgir lesões polipoides na bexiga e ureteres causando quadros de uropatia obstrutiva. Com a piora progressiva do quadro, o achado de pacientes com grandes ureteros-hidronefroses e presença de rins não funcionantes é frequente.[43,44] A esquistossomose urinária é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento do câncer de bexiga. Nesses casos é comum o surgimento do câncer em pacientes mais jovens (entre 40 e 50 anos) e é alta a frequência de carcinoma de células escamosas (60 a 90%) pelo fator irritativo local.[45-47]

Tratamento

O tratamento medicamentoso deve ser realizado o mais precocemente possível na tentativa de evitar sequelas maiores. A medicação de escolha é o praziquantel com taxas de cura entre 73% e 100%.[48,49]

Geralmente, os procedimentos cirúrgicos objetivam principalmente a tentativa de resolução do quadro obstrutivo. Nos casos de grave retração vesical pode ser indicada ampliação vesical ou algum tipo de derivação urinária.[44]

Quando existe a associação com câncer de bexiga, o tratamento radical se impõe.[46,47]

Sarcoidose

A sarcoidose é uma patologia crônica de etiologia ainda desconhecida, porém fortemente associada a processos autoimunes. É multissitêmica e se caracteriza pela formação de granulomas não caseosos nos órgãos acometidos e

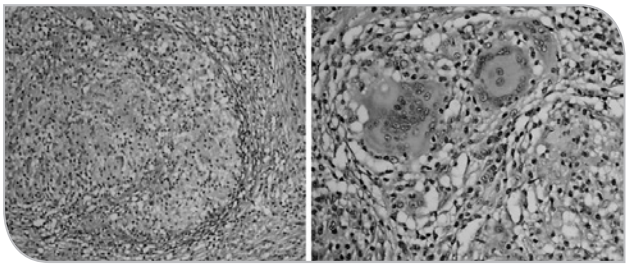
consequente surgimento de alterações na arquitetura tecidual normal.[50,51]

O aparelho urogenital é raramente acometido pela doença, ocorrendo em 0,2% dos casos diagnosticados clinicamente de sarcoidose.[50]

Epidídimos

Os epidídimos são o local, no aparelho urinário, mais acometidos pela sarcoidose. Frequentemente caracterizam-se pelo surgimento de massa escrotal unilateral pouco dolorosa (Figura 4). Pode ocorrer obstrução e, quando bilateral, pode estar associado a azoospermia e infertilidade. Em função da baixa frequência de tumores malignos isolados nos epidídimos, a conduta inicial deve ser pouco agressiva e o tratamento inicial é feito com glicocorticoides.[50]

Figura 4. *Microscopia (hematoxilina e eosina) revelando granuloma não caseoso em massa no epidídimo. À esquerda (aumento 40x): células gigantes multinucleadas dentro do granuloma não caseoso.*



Testículos

A sarcoidose testicular geralmente apresenta-se como uma massa ou nódulo escrotal, indolor e tem como diagnóstico diferencial as neoplasias testiculares. Em casos selecionados, principalmente em pacientes com focos comprovados de sarcoidose em outros órgãos e acometimento bilateral, pode ser realizada uma abordagem conservadora com tentativa de ressecção parcial, porém na dúvida quanto à associação com tumor maligno deve ser indicada a orquiectomia radical.[50,52,53]

Rins

O surgimento de granulomas pode desencadear alterações tubulares, glomerulares e nas artérias renais; porém é mais frequente ocorrer distúrbios do metabolismo do cálcio, com hipercalciúria resultando em nefrocalcinose e nefrolitíase. O tratamento sistêmico com glicocorticoides é a terapia de escolha. Nos casos de nefrolitíase a abordagem terapêutica deve ser individualizada e de forma menos invasiva possível.[51,54,55]

Actinomicose

A actinomicose é uma doença granulomatosa crônica causada principalmente pelo *Actinomyces israelii* e que se caracteriza pela formação de abscessos e desenvolvimento de fístulas espontâneas (Figura 5). O acometimento urogenital é raro e ocorre na forma generalizada da doença por meio de disseminação hematogênica da bactéria a partir de um sítio primário.[56-59]

Os rins, a bexiga e os testículos são os principais órgãos urogenitais atingidos pela infecção. Nas mulheres, o uso de DIU como método contraceptivo é um facilitador do desenvolvimento da doença no útero, trompas uterinas e ovários.[60-64]

Figura 5. *Abscesso em rim direito em paciente com actinomicose.*

Serviço de Urologia HC-UFPR.

As manifestações clínicas da actinomicose urogenital são inespecíficas e o diagnóstico depende de forte suspeição clínica associado a demonstração microscópica dos organismos, que são visíveis como corpúsculos amarelados denominados “grânulos de enxofre”. A confirmação diagnóstica é feita pela cultura.[56,65]

Tratamento

O tratamento consiste na administração de terapia antimicrobiana em altas doses por um período de tempo prolongado. A medicação de escolha é a penicilina e o tratamento inicia-se com administração endovenosa de penicilina G (18 a 24 milhões de unidades/dia) por 2 a 6 semanas seguido de penicilina ou amoxicilina via oral por 6 a 12 meses. Outros fármacos que também demonstraram eficácia, porém em estudos clínicos não controlados, são: ceftriaxona, ciprofloxacino, doxiciclina, tetraciclina, eritromicina e imipeném.[59,65,66]

A abordagem cirúrgica consiste na drenagem de abscessos e na remoção do órgão afetado e está indicada principalmente na falha do tratamento clínico.[67]

Referências

1. World Health Organization (WHO). Tuberculosis. Infection and transmission. Disponível em http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf
2. Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, et al., editors. Campbell-Walsh Urology. 10a ed. New York: Saunders, Elsevier; 2012.
3. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1999; 340:367-373.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília; 2011.

5. Medlar EM, Spain DM, Holliday RW: Post-mortem compared with clinical diagnosis of genito-urinary tuberculosis in adult males. J Urol 1949; 61 (6):1078-1088.
6. Figueiredo AA, Lucon AM, Falci R,Jr, Srougi M. Epidemiology of urogenital tuberculosis worldwide. International journal of Urology. 2008; 15:827-32.
7. Figueiredo AA, Lucon AM. Urogenital Tuberculosis: Update and Review of 8961 Cases from the World Literature. Rev Urol. 2008; 10(3):207-217
8. Matos MJ, Bacelar MT, Pinto P, Ramos I. Genitourinary tuberculosis. Eur J Radiol. 2005; 55 (2):181-7.
9. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM: Tuberculosis and the kidney. JASN 2001; 12 (6):1307-1314.
10. Medlar EM: Cases of renal infection in pulmonary tuberculosis: evidence of healed tuberculous lesions. Am J Pathol 1926; 2(5):401-14.15.
11. Shin KY, Park HJ, Lee JJ, et al: Role of early endourologic management of tuberculous ureteral strictures. J Endouro.l 2002; 16(10):755-758.
12. Wise GJ, Shteynshlyuger A: An update on lower urinary tract tuberculosis. Curr Urol Rep 2008; 9(4):305-313.
13. Marconi M, Pilatz A, Wagenlehner F, et al: Impact of infection on the secretory capacity of the male accessory glands. Int Braz J Urol. 2009; 35(3):299-308.discussion 308–9.
14. Paick J, Kim SH, Kim SW: Ejaculatory duct obstruction in infertile men. BJU Int. 2000; 85(6):720-724.
15. Angus BJ, Yates M, Conlon C, Byren I: Cutaneous tuberculosis of the penis and sexual transmission of tuberculosis confirmed by molecular typing. Clin Infect Dis. 2001; 33(11):E132-E134.
16. Madkour MM: Textbook of tuberculosis. New York, Springer, 2003.
17. Sorlozano A, Soria I, Roman J, et al: Comparative evaluation of three culture methods for the isolation of mycobacteria from clinical samples. J Microbiol Biotechnol. 2009; 19(10):1259-1264.
18. Watterson SA, Drobniewski FA: Modern laboratory diagnosis of mycobacterial infections. J Clin Pathol. 2000; 53(10):727-732.
19. Moussa OM, Eraky I, El-Far MA, et al: Rapid diagnosis of genitourinary tuberculosis by polymerase chain reaction and non-radioactive DNA hybridization. J Urol. 2000; 164(2):584-588.
20. Daniel TM: Pioneers of medicine and their impact on tuberculosis. Rochester, NY, University of Rochester Press, 2000.
21. Burrill J, Williams CJ, Bain G, et al: Tuberculosis: a radiologic review. Radiographics. 2007; 27(5):1255-1273.
22. Muttarak M, ChiangMai WN, Lojanapiwat B: Tuberculosis of the genitourinary tract: imaging features with pathological correlation. Singapore Med J. 2005; 46(10):568-574.quiz 575.
23. Stacul F, Rossi A, Cova MA: CT urography: the end of IVU?. La Radiologia Medica. 2008; 113(5):658-669.
24. Wang LJ, Wu CF, Wong YC, et al: Imaging findings of urinary tuberculosis on excretory urography and computerized tomography. J Urol. 2003; 169(2):524-528.
25. Hemal AK, Gupta NP, Rajeev TP, et al: Polymerase chain reaction in clinically suspected genitourinary tuberculosis: comparison with intravenous urography, bladder biopsy, and urine acid fast bacilli culture. Urology. 2000; 56(4):570-574.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Extensively drug-resistant tuberculosis—United States, 1993-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007; 56(11):250-253.
27. The Medical Letter: Drugs for parasitic infections. Med Lett Treat Guide. 2010; 8:e1-13.
28. Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM: Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta -analysis. PloS One. 2009; 4(9):e6914.
29. Carl P, Stark L. Indications for surgical management of genitourinary tuberculosis. World J Surg. 1997; 21:505-510.
30. Hemal AK, Gupta NP, Kumar R: Comparison of retroperitoneoscopic nephrectomy with open surgery for tuberculous nonfunctioning kidneys. J Urol. 2000; 164(1):32-35.
31. Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M: Bladder augmentation for the treatment of chronic tuberculous cystitis. Clinical and urodynamic evaluation of 25 patients after long term follow-up. Neurourol Urodyn. 2006; 25(5):433-440.
32. Carl P, Stark L: Indications for surgical management of genitourinary tuberculosis. World J Surg. 1997; 21 (5):505-510.
33. Davis DM: Intubated ureterotomy: A new operation for ureteral and ureteropelvic stricture. Surg. Gynecol. Obstet. 76: 513-517, 1943.
34. Monti PR, Lara RC, Dutra MA, de Carvalho JR: New techniques for construction of efferent conduits based on the Mitrofanoff principle. Urology. 1997; 49: 112-5.
35. Bramble FJ. The treatment of adult enuresis and urge incontinence by enterocystoplasty. Br J Urol. 1982;54:693–6.
36. Gupta NP, Kumar R, Mundada OP, et al: Reconstructive surgery for the management of genitourinary tuberculosis: a single center experience. J Urol. 2006; 175(6):2150-2154.discussion 2154.
37. Kehinde EO, Anin JT, Hira PR: Parasites of urological importance. Urol Int. 2008; 81:1-13.
38. King CH: Schistosomiasis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, ed. Tropical infectious diseases, principals, pathogens, and practice, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2006:1341-1348.
39. Ross A, Bartley P, Sleigh A, et al: Schistosomiasis. N Engl J Med. 2002; 346:1212.
40. Cheever AW, Byram JE, Hieny S, et al: Schistosomiasis in B cell–depleted mice. Parasite Immunol. 1985; 7:399.
41. Cheever AW, Kamel IA, Elwi AM, et al: Schistosoma mansoni and Schistosoma haematobium infections in Egypt: II. Quantitative parasitological findings at necropsy. Am J Trop Med Hyg. 1977; 26:702.
42. World Health Organization : Report of the WHO Informal Consultation on Schistosomiasis Control. Geneva, World Health Organization, 1998.
43. El-Nahas AR, Shoma AM, El-Baz M, et al: Bilharzial pyelitis: a rare cause of secondary ureteropelvic junction obstruction. Urology. 2003; 170:1946.
44. Duvie SOA: Cup-patch ileocystoplasty in treatment of bilharzial contracted bladder. J R Coll Surg Edinb. 1986; 31:56.
45. Bedwani R, Renegenathan E, El Kwasky F, et al: Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. Br J Cancer. 1998; 77:1186.
46. . Michaud DS: Chronic inflammation and bladder cancer. Urol Oncol. 2007; 25:260-268.
47. Gouda I, Mokhtar N, Bilal D: Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. J Egypt Natl Cancer Inst. 2007; 19:158-162
48. The Medical Letter: Drugs for parasitic infections. Med Lett Treat Guide. 2010; 8:e1-13.
49. Leutscher PD, van Dam GT, Reimert CM, et al: Eosinophil cationic protein, soluble egg antigen, circulating anodic antigen, and egg excretion in male urogenital schistosomiasis. Am J Trop Med Hyg. 2008; 79(3):422-426.
50. Pravin K Rao, Edmund S Sabanegh, Jr. Genitourinary Sarcoidosis. Rev Urol. 2009 Spring; 11(2): 108–113.
51. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med. 2007;357:2153–2165.
52. Massarweh NN, Bhalani VK, Shaw KK, Crawford B, Lang E, Davis R. Testicular presentation of sarcoidosis and organ preservation: case report and review of management strategies. Urology. 2006; 67(1):200.
53. Wong JA, Grantmyre J. Sarcoid of the testis. Can J Urol. 2006;13:3201–3203.
54. Bergner R, Hoffmann M, Waldherr R, Uppenkamp M. Frequency of kidney disease in chronic sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2003; 20:126.
55. Lower, E. Renal sarcoidosis. In: Sarcoidosis, Baughman, R (Ed), Taylor & Francis, New York, 2006. p.651.
56. Ellis LR, Kenny GM, Nellans RE. Urogenital aspects of actinomycosis. J Urol. 1979 Jul;122(1):132-3.
57. Lippes J. Pelvic actinomycosis: a review and preliminary look at prevalence. Am J Obstet Gynecol. 1999 Feb;180(2 Pt 1):265-9.
58. Marella VK, Hakimian O, Wise GJ, Silver DA. Pelvic actinomycosis. Urologic perspective. Int Braz J Urol. 2004 Sep-Oct;30(5):367-76.
59. Smego RA Jr, Foglia G. Actinomycosis. Clin Infect Dis. 1998 Jun;26(6):1255-61; quiz 1262-3.
60. Jani AN, Casibang V, Mufarrij WA. Disseminated actinomycosis presenting as a testicular mass: a case report. J Urol. 1990 May;143(5):1012-4.
61. Jackson AE, Parry JR, Shah PJ. Ureteric obstruction secondary to pelvic actinomycosis. Br J Urol. 1988 Jul;62(1):85-7.
62. Al-Kadhi S, Venkiteswaran KP, Al-Ansari A, Shamsudini A, Al-Bozom I, Kiliyanni AS. Primary vesical actinomycosis: a case report and literature review. Int J Urol. 2007 Oct;14(10):969-71
63. Al-Kadhi S, Venkiteswaran KP, Al-Ansari A, Shamsudini A, Al-Bozom I, Kiliyanni AS. Primary vesical actinomycosis: a case report and literature review. Int J Urol. 2007 Oct;14(10):969-71. Review.
64. Westhoff C. IUDs and colonization or infection with Actinomyces. Contraception. 2007 Jun;75(6 Suppl):S48-50.
65. Brook I. Actinomycosis: diagnosis and management. South Med J. 2008 Oct;101(10):1019-23.
66. Wong VK, Turmezei TD, Weston VC. Actinomycosis. BMJ. 2011 Oct 11;343:d6099.
67. Hayashi M, Asakuma M, Tsunemi S, Inoue Y, Shimizu T, Komeda K, Hirokawa F, Takeshita A, Egashira Y, Tanigawa N. Surgical treatment for abdominal actinomycosis: A report of two cases. World J Gastrointest Surg. 2010 Dec 27;2(12):405-8.

Urologia Brasil

Seção III

Reprodução humana e função sexual

CAPÍTULO 16
Anatomia integrada à fisiologia do trato reprodutivo masculino.....206
Dr. Marcelo Vieira e Dr. Sergio Ricardo Rocha de Araújo

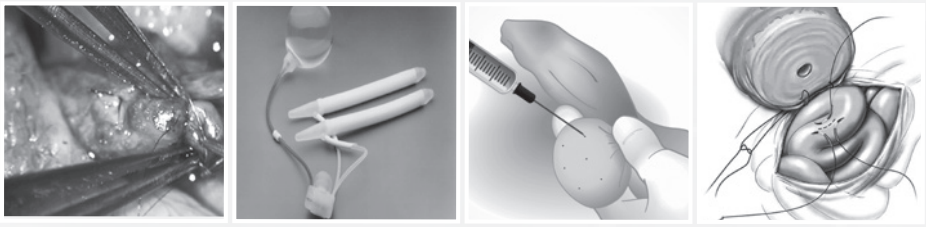
CAPÍTULO 17
Diagnóstico da infertilidade conjugal 214
Dr. Renato Fraietta

CAPÍTULO 18
Varicocele.....221
Dr. Daniel Suslik Zylbersztejn

CAPÍTULO 19
Correção cirúrgica da azoospermia obstrutiva (reversão da vasectomia; vasoepididimoanastomose; correção da obstrução do duto ejaculatório) 232
Dr. Marcello Cocuzza, Dr. Bruno Tiseo e Dr. Ricardo Saade

CAPÍTULO 20
Técnicas de obtenção de espermatozoides no homem azoospérmico .241
Dr. Sandro C. Esteves e Dr. Daniel S. Zylbersztejn

CAPÍTULO 21
Infertilidade masculina e reprodução assistida 253
Dr. Edson Borges Jr., Dra. Daniela Paes de Almeida Ferreira Braga e Dr. Renato Fraietta



CAPÍTULO 22
Fisiopatologia e avaliação da disfunção erétil 261
Dr. Celso Gromatzky, Dr. Carlos Teodósio Da Ros e Dr. Carlos Ricardo Doi Bautzer

CAPÍTULO 23
Tratamento da disfunção erétil.....266
Dr. Geraldo Eduardo de Faria, Dr. Carlos Da Ros e Dr. Fernando Nestor Facio Jr.

CAPÍTULO 24
Ejaculação precoce.....280
Dr. Adriano Fregonesi, Dr. João Paulo de Pádua e Dr. Tiago Pereira

CAPÍTULO 25
Doença de Peyronie 287
Dr. Fernando Nestor Facio Junior, Dr. Eduardo B. Bertero e Dr. Luis Cesar F. Spessoto

CAPÍTULO 26
Deficiência androgênica do envelhecimento masculino (DAEM)....297
Dr. Ernani Luis Rhoden, Dr. Daniel de Freitas G. Soares e Dr. Luiz Otavio Torres

CAPÍTULO 27
Função sexual feminina 309
Dra. Carmita H. N. Abdo e Dr. Gerson Pereira Lopes

Capítulo 16

Dr. Marcelo Vieira
Dr. Sergio Ricardo Rocha de Araújo

Anatomia integrada à fisiologia do trato reprodutivo masculino

Palavras-chave: hipotálamo, GnRH, glutamato, hipófise, hormônio luteinizante, testículo, testosterona, espermatozoides, epidídimo, deferente

Introdução

O processo de reprodução é dependente de um sistema complexo que se inicia no hipotálamo, responsável por captar estímulos neurológicos de várias regiões do sistema nervoso central e transformá-los em estímulos endócrinos que são reconhecidos na hipófise que comanda a produção de testosterona e a espermatogênese nos testículos. Todo esse circuito é regulado por mecanismo de retroalimentação negativo que envolve diretamente os esteroides sexuais, seus metabólitos ou subprodutos da espermatogênese.[1]

Neste capítulo revisaremos as estruturas envolvidas no processo, os neurotransmissores, hormônios, mecanismos de controle de secreção, mecanismo de ação celular e ações nos órgãos-alvo.

Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal

Hipotálamo

Anatomia

O núcleo dos neurônios secretores de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) é localizado na área pré-óptica na porção basal do hipotálamo. Sua distribuição não obedece ao padrão usual de outros sistemas neurais, pois seus núcleos, apesar de esparsos, possibilitam uma troca de informações célula a célula. A comunicação com a hipófise é feita por meio do sistema portal hipofisário que por ser curto e de baixo fluxo confere uma capacidade de amplificação dos sinais neurais transformados em endócrinos pelo hipotálamo de forma que pequenas mudanças de concentração de GnRH (picogramas) são convertidas em uma grande e imediata mudança nas concentrações de gonadotrofinas (nanogramas por mililitro) suficientes para concentração plasmática efetiva.[1]

Hormônios, receptores, controle e ação

O GnRH é secretado em pulsos que variam de intensidade e amplitude e a explicação para esse padrão pode ser dada por duas hipóteses. A primeira seria a existência de um centro gerador de pulsos no cérebro, porém nem essa região ou suas células foram isoladas ou descritas. A segunda seria a característica inerente dos neurônios produtores de GnRH em secretarem o hormônio em pulsos e o controle desses pulsos seria estimulado por diversas vias neurais aferentes de múltiplas áreas e sistemas que traduziriam estímulos orgânicos (esteroides sexuais, estado nutricional) e de fora do organismo (estresse). A existência de um conjunto de vias neurais aferentes aos neurônios produtores de GnRH também chamado de rede neural tem cada vez mais suporte científico e teria conexões com os chamados centros majoritários e centros moduladores de controle que funcionariam com o modelo liga-desliga tendo o glutamato (GLU) como neurotransmissor de estímulo e no ácido gama-aminobutírico (GABA) o inibidor. Além desses neurotransmissores o sistema noradrenérgico tem terminações nos neurônios produtores de GnRH e também possuiria ação de controle.[1]

A ação do GnRH na hipófise é dada por receptores específicos para o GnRH, ao contrário dos outros hormô-

nios hipofisários (corticotrópicos, etc) e sua relação com a secreção de hormônio luteinizante (LH) é linear, ou seja a produção e liberação de LH é determinada diretamente pelo GnRH que exerce ação de estímulo e modulação tornando a produção de esteroides sexuais diretamente relacionada aos pulsos de GnRH. De forma diferente, a ação do GnRH na produção de hormônio folículo-estimulante (FSH) é de produção, ficando sua liberação sobre outros mecanismos de controle; dessa forma o GnRH exerce uma função de estímulo, porém não de modulação na secreção de FSH.[1]

O GnRH age por intermédio de dois receptores específicos (GnRHR) que fazem parte do grupo de receptores acoplados de proteína G (RPG). Esses receptores são proteínas que contêm sete domínios de ligação na membrana plasmática externa representando a maior classe de receptores do organismo contendo terminações externas responsáveis por reconhecimento e ligação (amino-terminais) e terminais intracelulares (terminais carboxila) responsáveis pela ação específica. Essa estrutura permite o reconhecimento e modulação de condições extracelulares com ação dentro da célula, no caso a produção de subunidades alfa e beta do LH e de FSH.[2] O GnRHR dos mamíferos difere das outras espécies por não possuir o terminal carboxila plasmático e com estrutura intracelular distinta que provavelmente está relacionado com a estratégia de reprodução diferente da espécie. Os dois grupos de GnRHR têm localização e funções diferentes. O tipo I é exclusivo da hipófise e tem função de produzir/modular a produção de FSH e LH e o tipo II é encontrado em outros tecidos de vertebrados com funções relacionadas ao estímulo ou inibição de proliferação celular. Entre esses tecidos podemos citar os ovários, testículos, placenta e próstata.[2]

O mecanismo de retroalimentação negativo é exercido por proteínas produzidas pelas gônadas como, por exemplo, a inibina que tem ação moduladora, mas não inibidora da produção de GnRH por agir na hipófise e não nos neurônios produtores de GnRH. Outro mecanismo de controle de secreção de GnRH é exercido pelos esteroides sexuais, que tem ação distinta nos homens e nas mulheres. Nos homens o estímulo é unicamente inibitório e nas mulheres esse estímulo pode ser tanto negativo como positivo. A forma de controle dos esteroides sexuais aparentemente não é direta, pois nos neurônios produtores de GnRH não existem alfa receptores para estrógeno (ERα), testosterona (AR) ou progesterona, expressando somente beta receptores para estrógeno (ERβ). A ação principal do estrógeno é mediada por ERα, pressupondo-se uma ação direta secundária dos estrogênios. A ação dos esteroides sexuais seria mediada por outras áreas do SNC que contêm receptores para esteroides e que têm terminações nos neurônios produtores de GnRH.[1]

Em 2000 Tsutsui e colaboradores[3] mostraram a existência de um neuropeptídeo inibidor da produção de gonadotrofina (GnRHI) em humanos. Demonstrado em invertebrados em 1970 e posteriormente em vertebrados e mamíferos, a existência desse hormônio em humanos muda a maneira de entendermos a produção e controle de FSH e LH até então dominados pelo GnRH.[4] O GnRHI age diretamente na hipófise inibindo a produção e liberação de LH e FSH e seus neurônios têm contato direto com os neurônios produtores de GnRH agindo potencialmente na modulação de sua produção.[4] A maioria dos estudos em animais coloca o GnRHI como hormônio de importância no eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, porém não conhecemos totalmente sua atividade em humanos.[4]

Hipófise

Anatomia

Também chamada de glândula pituitária, a hipófise está localizada na "*sella turcica*" em uma depressão do osso esfenoide, na base do crânio e é a responsável por intermediar a relação fisiológica entre o hipotálamo e o restante do organismo. A troca de informações com o hipotálamo é feita por meio da eminência mediana da haste hipofisária por onde passa o sistema portal hipofisário. Divide-se funcional e anatomicamente em neuro-hipófise (posterior) e adeno-hipófise (anterior) que será foco de nossa atenção.[5]

A adeno-hipófise é dividida em parte tuberal, intermediária e distal. A porção tuberal é considerada uma extensão da haste hipofisária e media as alterações hormonais circadianas. A porção intermediária é vestigial nos humanos, e nos mamíferos contém terminações com dopamina (DA), norepinefrina, GABA e serotonina. Ocupando 80% da hipófise fica o lobo anterior ou porção distal que contém linhagens específicas de células responsáveis pela secreção de diversos hormônios (adrenocorticotrófico, LH, FSH, hormônio do crescimento, tireotrófico, prolactina) de ação sistêmica, com funções múltiplas, incluindo a de diferenciação sexual e reprodutiva.[5]

As linhagens específicas de células da hipófise anterior são: 1) Lactotrofos, produtores de prolactina; 2) Gonadotrofos, produtores de LH e FSH; 3) Tireotrofos responsáveis pela secreção de hormônio tireoestimulante (TSH); 4) Somatotrofos secretores de hormônio do crescimento (GH); 5) Corticotrofos que liberam hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Representando aproximadamente 10% da população de células não produtoras de hormônios estão as células Folliculostelate (FS), que promovem a interação entre as diferentes linhagens celulares.[5]

Hormônios, receptores, controle e ação

O controle de produção e secreção dos hormônios hipofisários é complexo, ainda não completamente compreendido e dependente de estímulos centrais hipofisários, de peptídeos localmente produzidos e advindos dos tecidos periféricos. O padrão de produção e secreção de gona-

dotrofinas (LH e FSH) também obedece esse sistema de interação central, local e sistêmico, porém com diferença entre o LH e o FSH. Na supressão do estímulo do GnRH a produção de LH cai imediatamente, enquanto a de FSH ainda é mantida em função da ação de peptídeos e outros fatores produzidos localmente pelas FS, gonadotrófos e outras linhagens celulares da adeno-hipófise.[5]

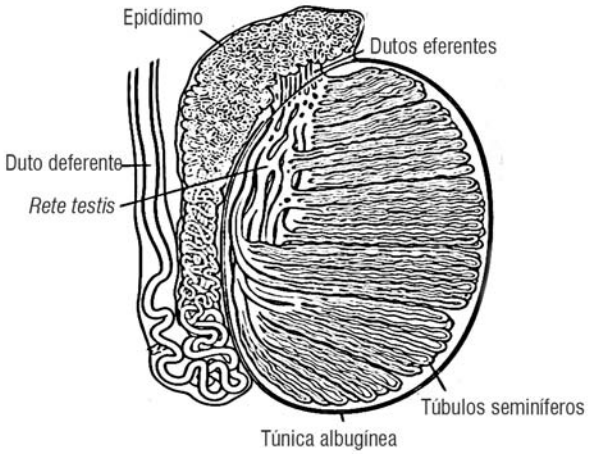
Para entendermos essa função moduladora intra-hipofisária é importante entendermos a rede de troca de informações intercelular existente na hipófise que é determinada na sua embriogênese.[6] As diferentes linhagens celulares da hipófise anterior produzem peptídeos, fatores de transformação de crescimento e citoquinas que agem nas outras células modulando a secreção hormonal e essa ação é determinada por uma rede de contato entre as células. Independentemente do estímulo direto do GnRH, um candidato a explicar essa rede de controle é o peptídeo ativador da adenilato-ciclase hipofisário (PACAP) que é sintetizado pelas células FS e gonadotrofos e modula a secreção de LH por aumentar a expressão dos receptores do GnRH e amplificar seu estímulo.[5] Outro mecanismo interno de controle seria exercido pela inibina, que é membro da família dos fatores transformadores de crescimento beta (TGF-β) composta por uma porção alfa comum e subunidades beta diferentes (βa e βb) formando os tipos A e B da inibina produzidas nas gônadas, pelas células de Leydig e Sertoli, mas também com produção local nos gonadotrofos, FS, somatotrofos e tireotrofos. A inibina age nos receptores TGF-βR3 dos gonadotrofos inibindo a produção de FSH. De forma contrária, a activina, também produzida nos gonadotrofos, é composta somente de subunidades beta (βA e βB) e tem ação de estímulo sobre o FSH. O equilíbrio entre estímulo e bloqueio seria exercido por meio da homeostase entre as subunidades alfa e beta, de forma que quando do excesso de alfa ocorreria predomínio de ação da inibina e quando o excesso fosse de subunidades beta, o domínio de ação seria da activina.[5] A folistatina, produzida pelas células FS e demais linhagens, age ligando-se à activina inativando seu efeito. Todo esse complexo relacionamento entre as células da hipófise leva-nos a acreditar que uma alteração sistêmica teria uma repercussão na produção de FSH e consequentemente na espermatogênese.[5]

Testículo

Anatomia

Os testículos são as gônadas masculinas, localizadas na bolsa testicular e responsáveis por produzir hormônio masculino (testosterona) e espermatozoides. De formato ovoide, está-se conectado ao cordão espermático na região retroepididimária e ao ligamento escrotal, pesando cerca de 20 g e medindo aproximadamente 4,6 cm no maior eixo e 2,6 cm no menor eixo, com um volume variando de 15 a 25 mL.[7] Seu interstício é composto de túbulos seminíferos contendo três tipos principais de células, Sertoli, Leydig e germinativas (Figura 1).

Figura 1. *Anatomia testicular.*



A seguir veremos a estrutura anatômica completa do testículo associada a suas funções na reprodução humana.[8]

Estruturas de apoio testicular

O parênquima testicular é envolvido por uma cápsula constituída por 3 camadas: a camada externa visceral da túnica vaginal, a túnica albugínea e a camada da túnica vasculosa, mais interna. A túnica albugínea contém fibras musculares lisas entremeadas por colágeno, o que confere capacidade retrátil ao testículo, podendo influenciar o fluxo sanguíneo testicular, pois a artéria testicular atravessa a cápsula. A túnica albugínea e os septos interlobulares compõem a trama de tecido conjuntivo testicular. A túnica albugínea é composta por três camadas de tecido conectivo (fibroblastos, miofibroblastos e mastócitos) com células mesoteliais na superfície, produzindo o líquido da cavidade vaginal. A espessura da camada aumenta com a idade. Na camada mais interna (vasculosa), há vasos sanguíneos e linfáticos. Os septos interlobulares são constituídos por tecido conjuntivo fibroso com vasos sanguíneos suprindo o parênquima testicular, dividindo-o em cerca de 250 lóbulos piramidais.[9] Cada lóbulo contém de dois a quatro túbulos seminíferos e numerosas células de Leydig.[7]

Vasos linfáticos e sanguíneos

O parênquima testicular é irrigado por 9 mL de sangue para cada 100 g de tecido por minuto, porém o fluxo é maior do lado direito.[10] A vascularização testicular e epididimária é derivada de 3 origens: artéria testicular espermática interna, artéria de vaso deferente e artéria espermática externa (cremastérica). A artéria espermática se origina da aorta, abaixo da artéria renal, e se torna um componente do cordão espermático acima do anel inguinal externo, estando associada com trama de veias anastomóticas que formam o plexo pampiniforme, compondo um mecanismo de contracorrente responsável pela menor temperatura testicular (de 2º C a 4º C menor que a temperatura retal).[10] Após deixar o plexo pampiniforme e alcançar o mediastino testicular, a artéria espermática adquire conformação

serpiginosa e entra no testículo (56% das vezes), mantendo conexões com as artérias deferente e espermática internas, entretanto duas dessas artérias (31% das vezes) ou as três (em 13% das vezes) podem penetrar no testículo.[10]

É importante considerar o número de artérias no cordão espermático no nível do cordão inguinal, pois num estudo de dissecção inguinal produzido por Beck em 1992, evidenciou-se a presença de uma artéria em 50% dos pacientes, duas artérias em 30% e três artérias em 20% dos pacientes.[10] No testículo, a artéria forma uma série de ramos centrífugos que penetram o parênquima testicular, formando arteríolas, capilares intertubulares e peritubulares. Cerca de 90% do suprimento sanguíneo deriva da artéria testicular, portanto sua interrupção pode produzir atrofia testicular.[10] O fluxo testicular é constante e influenciado em diversos níveis, inclusive parece haver receptores de LH no endotélio capilar, o que sugere uma função altamente especializada pela microvasculatura testicular.

As veias intratesticulares não acompanham as artérias, as pequenas veias drenam para a superfície ou para o mediastino, juntando-se com as veias deferentes, formando o plexo pampiniforme. A vascularização linfática é proeminente no cordão espermático e se origina dos espaços intertubulares sem penetrar os túbulos seminíferos, observando-se dilatação do interstício, mas não dos túbulos seminíferos quando da obstrução do cordão espermático. Obstrução de linfáticos pode produzir hidrocele.

O testículo é suprido pela artéria testicular que se origina da aorta abdominal.[10] No cordão espermático, a artéria testicular emite dois ou três ramos que penetram obliquamente a túnica albugínea testicular e forma múltiplos ramos que acompanham septos interlobulares do testículo, acompanhando a face posterior do testículo, emitindo ramos transversais no parênquima testicular para a face anterior. Essas artérias centrípetas levam ao mediastino do testículo ou emitem ramos em direção reversa (artérias centrífugas). Na puberdade, essas artérias assumem arquitetura espiralada e desenvolvem ramos adicionais no interstício testicular - arteríolas e capilares - formando o plexo intertubular, por vezes junto à lâmina própria. Há menor quantidade de ramos nas porções lateral e medial do testículo. Em casos de orquidopexia e de biópsia testicular, é importante conhecer a posição das artérias. Dentro da cápsula, o testículo é dividido em compartimentos, onde cada septo contém um túbulo seminífero e uma artéria centrífuga.

Os 2/3 internos do parênquima testicular são drenados pelas veias que seguem os septos interlobulares até o mediastino do testículo (veias centrípetas).[10] O 1/3 externo é drenado pelas veias que levam à túnica albugínea (veias centrífugas). Ambas as veias centrípetas e centrífugas se juntam, formando o plexo pampiniforme, que drena o testículo através do cordão espermático. Vasos linfáticos são pouco desenvolvidos no testículo e limitados à túnica vasculosa e septos interlobulares, acompanhando artérias e veias.

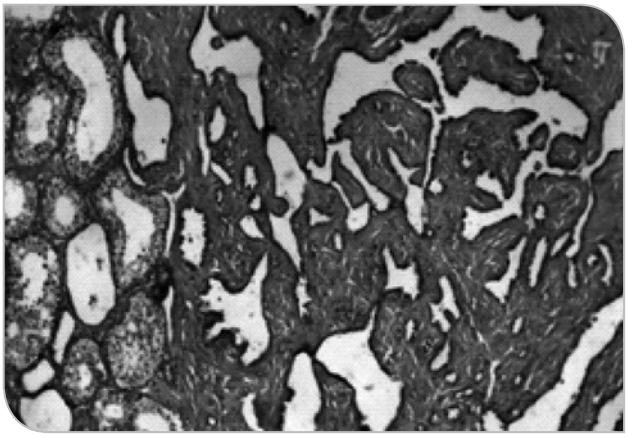
Nervos

A inervação eferente testicular é suprida por neurônios dos gânglios pélvicos, onde ocorrem conexões neurais colaterais e bilaterais.[7] Fibras nervosas pós-ganglionares entram no testículo via nervos pélvicos, estendem-se através da túnica vasculosa e seguem os septos interlobulares para alcançar o interstício. Essas fibras nervosas terminam na parede de artérias, na parede de túbulos seminíferos e células de Leydig. Fibras nervosas adrenérgicas inervam a túnica albugínea e vasos sanguíneos da túnica vasculosa. Terminações nervosas aferentes formam corpúsculos similares aos de Meissner e Paccini na túnica albugínea.[7]

Rete testis

A *rete testis* (Figura 2) é uma trama de canais e cavidades que conectam os túbulos seminíferos com os dutos eferentes. Reconhecemos três porções: septal (interlobular), composta de túbulos retos; mediastinal, composta pela trama de canais interconectados; extratesticular, composta de cavidades dilatadas.

Figura 2. *Corte de testículo (hematoxilina-eosina, 10x) mostra rete testis ao lado de túbulos seminíferos.*



Os túbulos retos são túbulos curtos que conectam túbulos seminíferos com a *rete* mediastinal, apesar de alguns túbulos seminíferos se conectarem diretamente com a *rete* mediastinal. Os túbulos retos são revestidos por epitélio cuboidal, num número aproximado de 1500 túbulos.[7] O epitélio da *rete testis* mediastinal é representado por células planas intercaladas com células colunares, ambas com microvilos e cílios na superfície livre, contendo ceratina e filamentos de vimentina, além de interdigitações. O epitélio está apoiado em lâmina basal, envolvida por uma camada de miofibroblastos, fibroblastos, colágeno e fibras elásticas.[7]

Os canais retos e as cavidades são atravessados pela *rete chordae*, colunas oblíquas de tecido conjuntivo fibroso e fibroblastos revestidos por células planas. A *rete testis* tem função de reduzir a equilibrar a diferença de pressão entre túbulos seminíferos e dúctulos eferentes, reabsorção de proteínas e potássio do fluido tubular e fagocitose de espermatozoides.

Túbulos seminíferos, as células de Sertoli e a espermatogênese

Os túbulos seminíferos adultos têm diâmetro variando de 180 a 200 micrômetros e extensão variando de 30 a 80 cm, com um comprimento combinado total de 540 m (variação de 299-981 m), altamente convolutos e fortemente agrupados, compreendendo cerca de 80% do volume testicular (Figura 3).[9]

Figura 3. Corte corado pela hematoxilina-eosina (40x) de túbulo seminífero mostrando espermatogônia (seta escura reta), espermatócito (seta escura curva) e células de Sertoli (seta cinza).

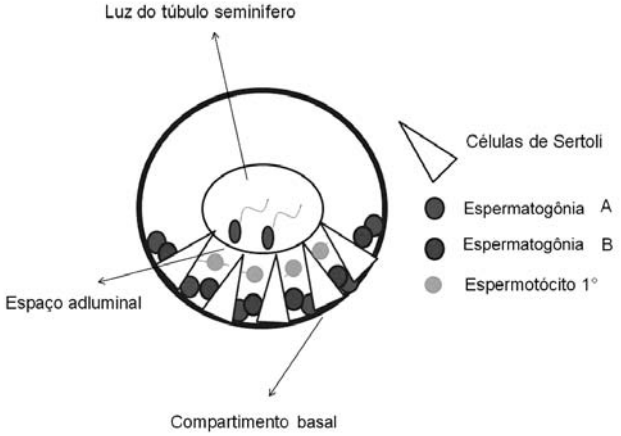
Fonte: http://www.ebah.com.br/content/ABAAAAJVkAK/sistemas-genitais-histologia. Acessado em 13/09/13.

As células de Sertoli são colunares e se estendem da lâmina basal até a luz tubular, num número que varia de 10 a 12 células por corte transversal, apresentam núcleo de forma triangular perto da lâmina basal, com cromatina frouxa, pálida e nucléolo volumoso.[7] A membrana citoplasmática mostra, em nível ultraestrutural, junções entre células de Sertoli e células germinativas. A junção entre as células de Sertoli é a base morfológica para a barreira hematotesticular, propiciando um ambiente imunologicamente isolado do restante do organismo, necessário ao processo de divisão celular. A barreira hematotesticular divide o epitélio seminífero em dois compartimentos: basal (contém espermatogônias e espermatócitos primários) e adluminal (espermatócitos primários meióticos, espermatócitos secundários e espermátides), produzindo um microambiente para cada fase da espermatogênese. A junção entre células germinativas e células de Sertoli persiste desde espermatócitos primários até espermatozoides. As células de Sertoli contêm abundante retículo endoplasmático liso, mitocôndrias, grânulos de glicogênio, microtúbulos, filamentos de vimentina ao redor do núcleo e filamentos de actina nas junções entre as células de Sertoli. O número de células de Sertoli diminui com a idade (de 250 milhões no jovem, até 125 milhões após 50 anos).[10] No adulto, elas produzem fluido testicular e sintetizam múltiplos produtos responsáveis pela nutrição, proliferação e maturação das células germinativas. Também estimulam células de Leydig e células peritubulares. As células de Sertoli sintetizam proteínas associadas com transporte (proteína de ligação do andrógeno, transferrina, ceruloplasmina, etc), com proliferação e diferenciação de células germinativas (inibina, activina), fatores de crescimento (TGFalfa, TGFbeta), metabólitos associados com remodelação da membrana plasmática (uroquinase, colagenases, metaloproteinases), regulação de apoptose, hormônios esteroides, componentes da parede do túbulo seminífero (laminina, colágeno IV) e receptores para diversos fatores que promovem a interação entre células de Sertoli e células germinativas.[7]

A produção de espermatozoides é um processo contínuo de proliferação das células germinativas (espermatogênese) e diferenciação celular terminando na liberação dos espermatozoides do epitélio tubular na sua luz (espermiogênese e espermiação).

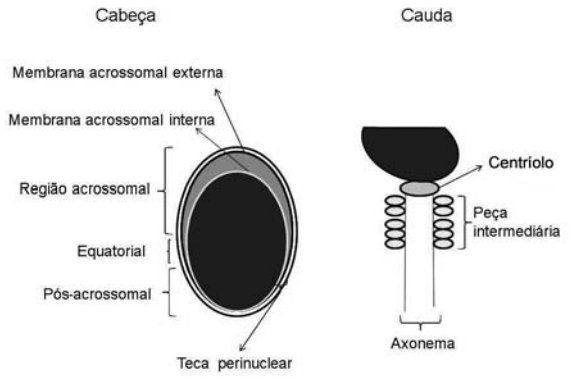
Nos homens a espermatogênese é dividida em seis etapas que acontecem dentro dos túbulos seminíferos, de forma espiralada do compartimento basal em direção à luz do túbulo, divididas em duas fases: proliferativa e de diferenciação.[11] A fase proliferativa acontece no compartimento basal, baseia-se em divisões mitóticas que se iniciam com o tipo A de espermatogônia e termina na renovação do número de espermatogônias tipo A ou a entrada do tipo B na fase de diferenciação que acontece no espaço adluminal, dentro da barreira hematotesticular que se baseia na meiose e termina com a espermiação do espermatozoide na luz tubular (Figura 4).[11]

Figura 4. Representação esquemática da espermatogênese no túbulo seminífero.



A espermiogênese é marcada por acentuada diferenciação e especialização celular que parte de uma espermátide redonda, com características somáticas, porém haploide que tem sua estrutura modificada para formar um espermatozoide. O complexo de Golgi formará o acrossomo, o material genético será condensado num processo de substituição das histonas por protaminas, o centrossomo transforma-se em centríolo, as mitocôndrias na peça intermediária, além da formação da teca perinuclear e do axonema (Figura 5).[11]

Figura 5. Esquema representativo do espermatozoide.



A espermatogênese depende do estímulo do FSH, da testosterona e da integridade das células de Sertoli.[12,13] O equilíbrio entre proliferação, diferenciação e morte celular mantém a estrutura do testículo íntegra e a produção de espermatozoides normal.[12]

As células de Sertoli são as únicas células somáticas nos túbulos seminíferos e exercem a função reguladora e mantenedora da população de espermatogônias sendo o elemento de ligação na barreira hematotesticular, produzindo glicoproteínas com funções-chave na espermatogênese divididas em três categorias: 1- facilitadoras de transporte de hormônios, íons e as bioprotetoras; 2- proteases e inibidoras de proteases e 3- componentes da membrana celular basal que comunicam as células peritubulares às de Sertoli. Entre outras glicoproteínas secretadas ainda estão a inibina, fator inibidor dos dutos Mullerianos, fator de células-tronco (SCF) e fator neurotrófico (GDNF).[12]

O processo de apoptose celular não é bem esclarecido, pois nem todas as células germinativas e da linhagem de diferenciação dos espermatozoides apresentam características típicas de morte celular do processo, mas explica em parte a diminuição da espermatogênese por esse processo que é controlado por fatores de inter-relação incluindo fatores locais (SCF) e hormonais (FSH, testosterona). Nas células de Sertoli existem receptores para FSH e testosterona que atuam como reguladores (diminuindo) da apoptose celular agindo como fatores de manutenção do número de células germinativas.[12]

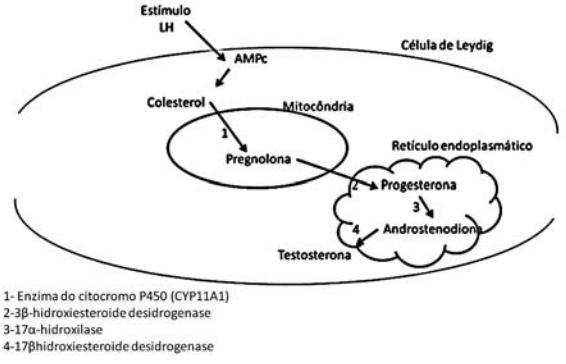
Interstício testicular, células de Leydig e testosterona

O interstício entre os túbulos seminíferos contém células de Leydig, macrófagos, células neurônio-símile, mastócitos, vasos sanguíneos, linfáticos e nervos, correspondendo a 12-20% do volume testicular.[7] As células de Leydig estão isoladas ou em agrupamentos, representando cerca de 3,8% do volume testicular.[7] Estão localizadas principalmente no interstício testicular, mas podem ser encontradas na túnica própria tubular, mediastino testicular, túnica albugínea, epidídimo e cordão espermático. As células de Leydig têm núcleo excêntrico esférico com um ou dois nucléolos e proeminente lâmina nuclear. O citoplasma é abundante, eosinofílico, contêm grânulos de lipofuscina e gotículas lipídicas. Cristaloides de Reinke são encontrados apenas em células de Leydig de adultos, consistindo de trama de filamentos com 5 nm em arranjo triangular. Os citoplasmas desas células também contêm abundante retículo endoplasmático liso, mitocôndrias pleomórficas, lisossomas e peroxissomos.

As células de Leydig dos adultos se originam de células precursoras de fibroblastos na puberdade, sob estímulo do LH. Em estudos experimentais, as células de Leydig adultas se diferenciam de células peritubulares (miofibroblastos e pericitos). As células precursoras de células de Leydig são remanescentes de células-tronco neurais, pois expressam nestina e eventualmente adquirem propriedades de neurônios e células gliais. O testículo humano contém aproximadamente 200 milhões de células de Leydig aos 20 anos; esse número diminui gradativamente pela metade aos 60 anos.

As células de Leydig são as responsáveis pela produção de testosterona e respondem ao estímulo hipotalâmico mediado pelo LH hipofisário.[8] Encontrado de forma isolada ou em agrupamento, o LH secretado na circulação liga-se ao receptor de membrana da célula de Leydig (LHR), que também faz parte da família de receptores acoplados de proteínas G, ativando um sistema mediado pela adenilato ciclase que terminará com a fosforilação de proteínas pela proteíno-quinase A (PKA).[8] A ação imediata mediada pelo LH é a produção de testosterona a partir do colesterol (Figura 6). Já a ação de longo prazo do LH é regular a expressão das enzimas envolvidas na produção de esteroides pela via da adenosina cíclica - 3', 5'- monofosfato (AMPc), de forma que em homens hipofisectomizados ou aqueles que recebem testosterona exógena existe uma diminuição da expressão enzimática da produção de esteroide.[8]

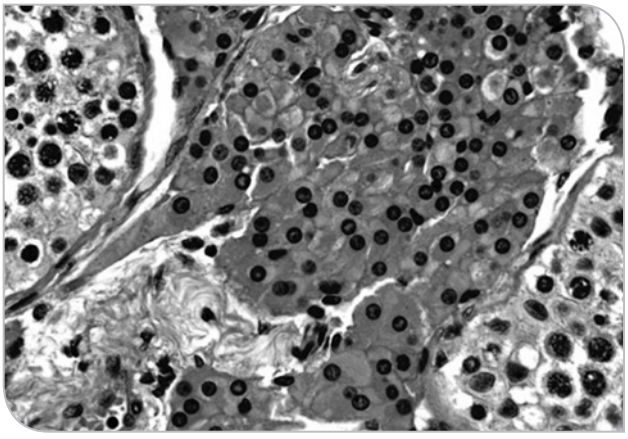
Figura 6. Esquema de produção intracelular da testosterona.



As células de Leydig também secretam numerosos fatores não esteroides, incluindo oxitocina (age em miofibroblastos e estimula contração de túbulos seminíferos), Betaendorfina (inibe proliferação e função de células de Sertoli), EGF (regula espermatogênese) e outros fatores com ação pouco conhecida (angiotensina, pró-opiomelanocortina, etc). Juntamente com as células de Sertoli, cé-

lulas peritubulares e células endoteliais. Células de Leydig produzem óxido nítrico, que tem efeito relaxante na musculatura lisa (Figura 7).[7]

Figura 7. *Corte de testículo corado pela hematoxilina-eosina (40x) mostra agrupamentos de células de Leydig entre os túbulos seminíferos.*



A testosterona em níveis fisiológicos é essencial para a manutenção da espermatogênese, da regulação de glândulas do trato reprodutivo e da libido, além de atuar na homeostase de diversos órgãos do organismo, como ossos, músculos e pele. A testosterona tem as funções de regular a apoptose e promover a adesão das espermatogônias às células de Sertoli papel reforçado pela presença de proteínas carregadoras de testosterona (ABP) com alta afinidade pelo hormônio que contribuem com a alta concentração de testosterona no ambiente de meiose celular. O FSH age possibilitando a adesão de espermátides redondas às células de Sertoli e estimulando a meiose e a extrusão do flagelo tendo sua ação potencializada pela testosterona.[12]

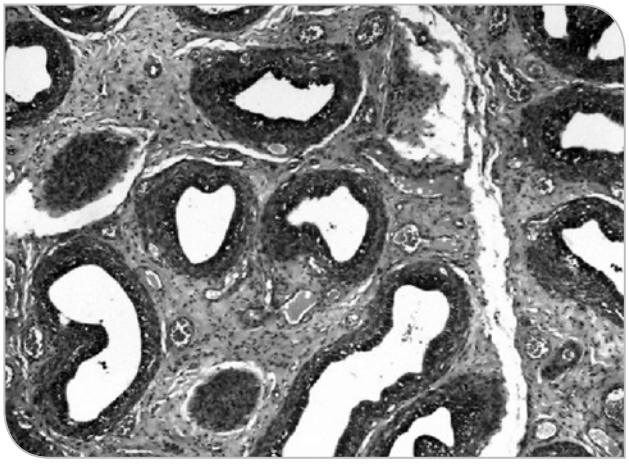
As proteínas da família Bcl-2 são relacionadas ao controle de proliferação e morte celular em diversos tecidos e estão presentes no testículo humano. Diferentes proteínas da família estão relacionadas a manter a população celular ou promover a morte celular.[12] Estudadas em cadáver podemos localizar proteínas dessa família em diferentes compartimentos da espermatogênese, relacionando a presença daquelas ligadas a promover apoptose com uma etapa específica da espermatogênese e sua célula envolvida, mostrando prevalência de expressão para apoptose em espermatócitos primários e espermátides, mapeando a etapa em que preferencialmente ocorre a morte celular.[14]

Epidídimo

Anatomia

O epidídimo é um órgão tubular que se origina da junção dos dutos eferentes, que se enovelam, aumentam o diâmetro luminar até formarem um duto único, o deferente. Nos homens é dividido em três partes: cabeça, corpo e cauda com constituição e epitélio diferentes.[9] Os túbulos são formados por seis diferentes células: principal, basal, clara, estreita, apical e halo. A maior população de células é constituída pelas principais, que são responsáveis pela produção e secreção proteica luminar. As demais participam na regulação do pH intraluminar por meio da secreção de prótons (estreita, apical e claras), tem função imune (halo) ou de manutenção das condições gerais de funcionamento (basais). As porções do epidídimo possuem diferentes tipos de epitélio variando do cuboide baixo nas porções proximais até colunar ciliar nas porções distais (Figura 8).[15] No epidídimo também existe uma barreira anatômica formada por junções celulares entre as bordas das células apicais do epitélio dutal, com a função de isolar imunologicamente os espermatozoides.[15]

Figura 8. *Corte de epidídimo corado pela hematoxilina-eosina (10x) mostra múltiplas lacunas revestidas por epitélio cúbico apoiadas em tecidos conjuntivo e muscular liso.*



Função

O espermatozoide é impelido através do epidídimo em função da pressão hidrostática advinda dos túbulos seminíferos e a contração das células mioides na periferia dos túbulos do epidídimo. Na região da cabeça o gameta não possui motilidade ou capacidade de fertilização do oócito, características adquiridas no período de trânsito pelo epidídimo, que é de dois a seis dias nos humanos.[16] A concentração de espermatozoides na cabeça do epidídimo é pequena e graças ao transporte ativo de sódio para o interstício tubular e a reabsorção de água luminar a viscosidade do líquido seminal e a concentração de espermatozoides aumentam em direção à cauda do epidídimo, região que contém 85% da quantidade de espermatozoides do epidídimo.[15,17]

Apesar de a passagem através do epidídimo ser fundamental para a maturação do espermatozoide, pouco se conhece a respeito dos mecanismos e substâncias envolvidas no processo, uma vez que espécimens de epidídimo íntegro, de homens saudáveis e em idade reprodutiva são raros para estudo e grande parte do conhecimento vem do estudo em animais, cujos resultados nem sempre são extrapoláveis ao ser humano.[17]

Duto deferente

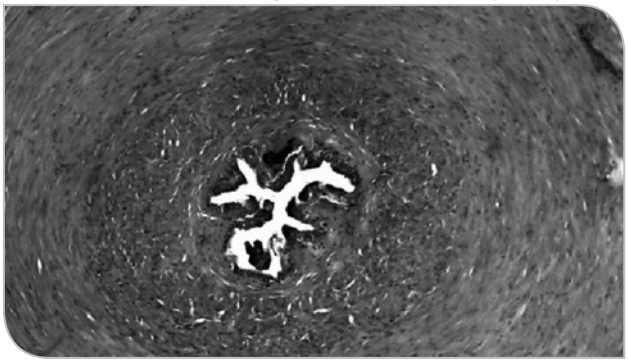
Anatomia

O duto deferente é uma estrutura tubular derivada embriologicamente do duto mesonéfrico (wolffiano). No homem, os dutos deferentes medem entre 30 a 35 cm de comprimento, começando na cauda do epidídimo e terminando no duto ejaculatório, perto da glândula prostática.[10] Pode ser dividido em 5 porções, de acordo com Lich: (1) porção epididimária dentro da túnica vaginal, (2) porção escrotal, (3) porção inguinal, (4) porção pélvica ou retroperitoneal, (5) ampola. No corte transversal, o duto deferente consiste de tecido conjuntivo adventício externo que contém vasos sanguíneos e pequenos nervos, uma camada muscular representada por uma camada circular média, envolta por uma camada longitudinal interna e externa e uma camada mucosa interna epitelial. O diâmetro externo do duto deferente varia de 2 a 3 mm, e à luz do túbulo mede entre 300 a 500 micrometros de diâmetro. O duto deferente recebe suprimento arterial através da artéria deferente, via artéria vesicular inferior e recebe fibras nervosas dos sistemas nervosos simpático e parassimpático.

Citoarquitetura

O duto deferente é revestido por epitélio pseudoestratificado, cuja altura diminui progressivamente ao longo do duto, com pregueamento longitudinal mais simples na porção proximal e mais complexo no segmento distal, e redução gradual da espessura da túnica muscular. O epitélio pseudoestratificado é composto de células basais e três tipos de células colunares altas e delgadas (células principais, células-lápis, células ricas em mitocôndrias), todas com esterocílios e núcleos convolutos irregulares. Abaixo do epitélio, há tecido conjuntivo frouxo com fibras elásticas circunferencialmente distribuídas. A camada muscular é uma estrutura espessa com camadas interna, externa e oblíqua. A massa muscular progressivamente diminui ao atingir a ampola, entretanto a camada interna pode se tornar mais espessa na porção distal (Figura 9).

Figura 9. *Corte transversal de segmento de duto deferente (HE-10X).*



Função

Apresenta a função básica de transporte de espermatozoides para a uretra. Constituído externamente de fibras de musculatura lisa, é responsivo aos estímulos nervosos do nervo hipogástrico que libera adenosina trifosfato (ATP) e noradrenalina, estimulando a contração muscular mediada por entrada de cálcio por agir nos receptores P2X das fibras musculares. Aparentemente simples, esse sistema possui interações mais complexas além da contração muscular, uma vez que o estímulo nervoso age nos receptores epiteliais P2Y e β2 e desencadeia a secreção de íons bicarbonato (HCO_3^-) e liberação de prostaglandina E2 (PGE2) responsáveis pela manutenção de funções espermáticas como a motilidade. Parte desse sistema é modulado pela testosterona, que aumenta a expressão de prostaglandina H sintetase 2 (COX-2). Dessa forma, o duto deferente não representa apenas um tubo de passagem, mas desempenha também uma importante função na manutenção das propriedades dos espermatozoides durante o trajeto até a uretra.[18]

Referências

1. Clarke IJ, Tilbrook, A.J. Gonadotropin, Neural and Hormonal Control. In Larry, R.S eds. Enciclopedia of Neuroscience. Oxford: Academic Press; 2009. p. 259-65.
2. Kraus S, Naor Z, Seger R. Intracellular signaling pathways mediated by the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor. Arch Med Res. 2001 Nov-Dec;32(6):499-509.
3. Tsutsui K, Saigoh E, Ukena K, Teranishi H, Fujisawa Y, Kikuchi M, et al. A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release. Biochem Biophys Res Commun. 2000 Aug 28;275(2):661-7.
4. Tsutsui K, Ubuka T, Bentley GE, Kriegsfeld LJ. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH): discovery, progress and prospect. Gen Comp Endocrinol. 2012 Jul 1;177(3):305-14.
5. Perez-Castro C, Renner U, Haedo MR, Stalla GK, Arzt E. Cellular and molecular specificity of pituitary gland physiology. Physiol Rev. 2012 Jan;92(1):1-38.
6. Mollard P, Hodson DJ, Lafont C, Rizzoti K, Drouin J. A tridimensional view of pituitary development and function. Trends Endocrinol Metab. 2012 Jun;23(6):261-9.
7. Nistal M, Paniagua, R. Non neoplastic disease of the testis. In: Bostwick, D.G, Cheng, L. eds. Urological Surgical Pathology. 2th ed: Mosby Elsevier; 2008.p. 615-756.
8. Midzak AS, Chen H, Papadopoulos V, Zirkin BR. Leydig cell aging and the mechanisms of reduced testosterone synthesis. Mol Cell Endocrinol. 2009 Feb 5;299(1):23-31.
9. Trainer TD. Testis and excertory duct system. In: Mills, S.E eds. Histology for Pathologists. 3TH ed. Philadelphia: Lippincott Willams & Wilkins; 2007.p.943-64.
10. Schlegel PN, Hardy, M.P, Goldstein, M. Male Reproductive Physiology. In: Kavoussi LR, Novick, A.C, Partin, A.W, Peters, C.A, Wein AJ, editor. Cambell's - Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders2007. p. 577-608.
11. Sutovsky Pam G. Mammalian spermatogenesis and sperm structure: anatomical and compartmental analysis. In: De Jonge CJ, Barratt C, eds. The Sperm Cell: Production, Maturation, Fertilization, Regeneration. Cambridge: University Press; 2006. p.1-30.
12. Sofikitis N, Giotitsas N, Tsounapi P, Baltogiannis D, Giannakis D, Pardalidis N. Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2008 Apr;109(3-5):323-30.
13. Nicholls PK, Harrison CA, Walton KL, McLachlan RI, O'Donnell L, Stanton PG. Hormonal regulation of sertoli cell micro-RNAs at spermiation. Endocrinology. 2011 Apr;152(4):1670-83.
14. Oldereid NB, Angelis PD, Wiger R, Clausen OP. Expression of Bcl-2 family proteins and spontaneous apoptosis in normal human testis. Mol Hum Reprod. 2001 May;7(5):403-8.
15. Turner TT. De Graaf's thread: the human epididymis. J Androl. 2008 May-Jun;29(3):237-50.
16. Cornwall GA. New insights into epididymal biology and function. Hum Reprod Update. 2009 Mar-Apr;15(2):213-27.
17. Avellar MC, Cuasnicu PS. Introductory overview of "The epididymis: present progress, future directions" (proceedings of the Fifth International Conference on the Epididymis). J Androl. 2011 Nov-Dec;32(6):551-7.
18. Schultz BD. Purinergic agonists flex vas deferens muscle. J Physiol. 2008 Nov 15;586(Pt 22):5287.

Capítulo 17

Dr. Renato Fraietta

Diagnóstico da infertilidade conjugal

Palavras-chave: infertilidade masculina, infertilidade feminina, análise seminal, sêmen, testículo, espermatozoide, oócito, ovário, reserva ovariana

Introdução

A infertilidade conjugal pode ser definida como a incapacidade de um casal obter uma gestação após um ano de relações sexuais frequentes, desprotegidas e bem distribuídas ao longo do ciclo menstrual.[1,2]

Pode ser primária quando há dificuldade na obtenção do primeiro filho e secundária quando há dificuldade em obter uma nova gravidez.

Doença prevalente, acomete de 15 a 20% dos casais, segundo estatísticas, os quais necessitarão de ajuda médica para a obtenção da tão sonhada gravidez.[3]

Aproximadamente 30% das causas de infertilidade são decorrentes de fatores femininos; 30% são decorrentes de fatores masculinos e 40% são provenientes de fatores mistos. Assim, cada cônjuge contribui com 50% do fator de infertilidade.[3]

O casal deve ser abordado em conjunto, como uma unidade funcional; somente assim, investigações e manipulações desnecessárias serão evitadas, conferindo economia, rapidez e menos sofrimento ao casal. Além disso, a investigação deve ser imediata, assim que o casal se apresenta ao consultório médico, mesmo que ainda não tenha completado um ano de tentativas, e, principalmente, se algum cônjuge já tiver algum fator relevante ou se a esposa tiver mais de 35 anos de idade.[4]

Fator masculino

A avaliação do homem infértil baseia-se na anamnese, no exame físico e nos exames subsidiários, sendo o mais importante, sem sombra de dúvida, o espermograma.

Anamnese

A anamnese deve incluir questões como antecedentes familiares relevantes, paternidade pregressa, duração da infertilidade, frequência de relações sexuais, antecedentes pessoais, fatores ocupacionais, uso de medicamentos, uso de drogas, uso de anabolizantes, estilos de vida.

Paternidade pregressa

O fato de o homem já ter filho(s) de relacionamento anterior é um fator de bom prognóstico, porém não o isenta de investigação complementar.

Duração da infertilidade

Em geral, quanto maior for o tempo de infertilidade, maior será a gravidade da situação, podendo ser decorrente de fator masculino, feminino ou de ambos.

Anomalias congênitas, neoplasias de testículo e torções do cordão espermático

A criptorquidia, mesmo que unilateral, tem associação com infertilidade em 30% das vezes, o que sugere a existência de uma etiologia genética. Quando bilateral, esta associação é da ordem de 50%, mesmo tendo sido corrigida cirúrgica e precocemente.[5] Outro fator importante é a conhecida associação com tumores da linhagem germinativa do testículo, que cursam com alterações seminais mesmo antes de iniciado o tratamento adjuvante.[6]

As torções de cordão espermático, mesmo que unilaterais, também têm associação com futuras alterações seminais na ordem de 30 a 40%, sugerindo que testículos sujeitos a torção demonstram defeito preexistente na espermatogênese.[7-9]

As hipospádias e epispádias mais proximais podem

levar a infertilidade por questões mecânicas (dificuldade de deposição do sêmen na vagina), além de estarem associadas a alterações na biossíntese de testosterona decorrentes de anormalidades endócrinas por uso materno de dietilestilbestrol na vida fetal.[10]

Infecções

Podemos dividir os processos infeciosos com repercussão na fertilidade em virais e bacterianos.

A principal infecção viral que pode levar à orquite é a causada pelo vírus da parotidite. Quando ocorre após a puberdade, mesmo que unilateral, pode resultar em ausência irreversível de espermatozoides no ejaculado, por prováveis mecanismos imunológicos envolvidos.[11]

As infecções bacterianas mais relevantes são doenças sexualmente transmissíveis (DST) sendo a *Chlamydia* a principal causadora. O homem pode apresentar uretrite não gonocócica assintomática (10 a 25% das vezes) ou oligossintomática, o que não leva à infertilidade.[12] Porém, como DST, a infecção é transmitida à parceira, que pode sofrer tardiamente com as sequelas no trato reprodutivo.

Cirurgias pregressas

O paciente pode ter sido submetido a vasectomia no passado e este ser o dado relevante informado na anamnese. Outras cirurgias inguinais ou escrotais como varicocelectomia e hidrocelectomia podem ter importância para o diagnóstico de infertilidade. Herniorrafias inguinais bilaterais principalmente quando realizadas na infância ou com colocação de tela podem produzir lesões iatrogênicas dos deferentes.[13,14] Cirurgias que envolvem o colo vesical podem levar a ejaculação retrógrada, com consequente diminuição do volume ejaculado, suspeitada quando este for menor que 1 mL. Cirurgias retroperitoneais podem afetar a emissão do sêmen.[15]

Fatores ocupacionais

Três são os fatores ocupacionais que podem afetar a fertilidade: aqueles ligados a calor excessivo, radiação ou substâncias tóxicas. Assim, informações sobre a profissão do homem podem contribuir para a identificação do fator de infertilidade. Podem ser aqui incluídos os metalúrgicos, trabalhadores em siderúrgicas, padeiros, pizzaiolos (ligados a calor excessivo), técnicos de raio X, dentistas (ligados a radiação) e agricultores que trabalham com pesticidas como organofosforados (substâncias tóxicas).

Uso de medicamentos

Alguns medicamentos podem afetar a espermatogênese como protetores gástricos (cimetidina)[16], antibióticos (nitrofurantoína), anti-inflamatórios (sulfassalazina)[17,18], antidepressivos[19], neurolépticos, anticonvulsivantes, anti- hipertensivos (bloqueadores de canal de cálcio)[20,21], quimioterápicos.[22]

Estilos de vida

Existe uma grande preocupação, nos dias de hoje, com hábitos ou vícios que fazem parte do estilo de vida e que podem representar fatores de agravo à fertilidade. São eles:

- **tabagismo:** as substâncias da queima do tabaco e seus produtos podem afetar a espermatogênese, levar a alteração dos parâmetros seminais, prejudicar a reação acrossômica, elevar os níveis de prolactina e estradiol, produzir espécies reativas de oxigênio (ERO) e se depositar definitivamente no testículo (como cádmio);[23-25]
- **maconha, cocaína:** também podem afetar a espermatogênese com diminuição da concentração, motilidade e morfologia, e produzir EROs;[26,27]
- **álcool:** controverso quando usado irregularmente; pode levar a diminuição da testosterona circulante por diversos mecanismos;[28,29] parece ter efeito sinérgico deletério para a fertilidade quando em ação conjunta com outro agravo (como tabagismo);
- **anabolizantes:** levam à infertilidade por inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (hipogonadismo hipogonadotrófico secundário), podendo ser reversível ou não a depender da dose, tempo de uso e variação individual;[30,31]
- **obesidade:** a obesidade está se tornando uma epidemia mundial, tanto em países ricos quanto em países emergentes. Está bem estabelecida a relação entre obesidade e infertilidade. Entre os mecanismos fisiopatológicos, podemos citar a hipertermia testicular, a conversão de androgênios em estrogênios no tecido adiposo periférico e até uma possível herança genética.[32] Nessa mesma linha, podemos mencionar situações correlatas como o diabetes e o sedentarismo.

Exame físico

O exame físico deve ser realizado com o paciente na posição ortostática e o examinador sentado, em ambiente bem iluminado e aquecido (temperatura ao redor de 23ºC) para não subdiagnosticar a varicocele.

São dados importantes a avaliar no exame físico:

- peso e altura para cálculo do índice de massa corpórea (IMC)
- **ginecomastia:** presença ou ausência
- **pênis:** presença de hipospádia ou epispádia, cicatriz, placas, nódulos
- **testículos:** presença, localização (tópicos ou ectópicos), posição (alto, baixo, horizontalizado, verticalizado), simetria, consistência (amolecida, normal, endurecida), presença de nódulos, volume (normal maior do que 15 a 20 cm^3 para adultos), dor
- **epidídimos:** presença de cistos cefálicos, irregularidades, ectasias, dor
- **dutos deferentes:** presença uni ou bilateral, espessamentos, afilamentos, irregularidades, descontinuidades, nódulos. A agenesia bilateral de dutos deferentes tem associação com fibrose cística, sendo considerada a expressão genética mais leve da doença. A agenesia unilateral de dutos deferentes é decorrente de falha no desenvolvimento no duto de Wolff, tem associação frequente com agenesia renal ipsilateral[33], mas não costuma levar à infertilidade, pois o lado

contralateral é habitualmente pérvio, sendo muitas vezes detectada durante a realização de vasectomia.

- **escroto:** presença de hérnia, hidrocele
- **região inguinal:** presença de hérnia, cicatriz, linfadenomegalia
- **plexo pampiniforme:** presença de dilatação e, caso presente, se discreta, moderada ou intensa. A identificação de dilatação do plexo pampiniforme e do refluxo de sangue por meio da palpação somente com manobra de Valsalva diagnostica a varicocele grau I; se a dilatação for palpável sem Valsalva, o diagnóstico é de varicocele grau II e se for visível sem a necessidade de palpação, está-se diante de uma varicocele grau III. Em função de sua importância como doença mais comum e tratável que leva à infertilidade masculina, a varicocele terá um capítulo para ser discutido à parte (Capítulo 18).

Análise seminal

Uma análise seminal adequada, seguindo os padrões recomendados pela OMS e realizada por um profissional experiente, fornece uma série de informações a respeito da função testicular do indivíduo. Por exemplo, um espermograma normal evidencia permeabilidade da via seminífera, adequada produção das glândulas sexuais acessórias, boa capacidade ejaculatória e integridade do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

É importante salientar que o espermograma não é um atestado de fertilidade ou infertilidade. Uma análise normal não garante que o homem engravidará sua parceira, assim como uma análise alterada não significa que o casal obrigatoriamente necessitará de ajuda médica para obter a gravidez. O espermograma deve ser encarado como uma avaliação do potencial fértil do homem, mas não é capaz de mensurar questões funcionais intrínsecas do espermatozoide de importantes para a fertilização natural.

Inúmeros fatores afetam os parâmetros seminais, alguns caracterizados a seguir:

- **Abstinência sexual:** o volume ejaculado e a concentração total de espermatozoides se reduzem drasticamente com as ejaculações, retornando a níveis basais com 3 dias de abstinência.[34] A OMS recomenda um período de abstinência de 2 a 7 dias para a realização do exame. Para efeitos comparativos, recomenda-se um intervalo de 3 a 4 dias.
- **Local da coleta:** o exame deve ser feito em área anexa ao laboratório; se coletado na residência, deve ser transportado entre 23 a 37ºC para ser analisado em menos de 60 minutos.
- **Modo de coleta:** o sêmen deve ser colhido por masturbação, com a mão seca e limpa, sem o uso de saliva ou lubrificantes e nunca por coito interrompido.[35,36,37] Se houver dificuldade e for necessário ato sexual, este deverá ser feito com preservativo especial, fornecido pelo laboratório, para não haver contaminantes.
- **Frasco:** deve ser de boca larga, estéril, descartável, com toxicidade testada e fornecido pelo laboratório.
- **Estresse:** pacientes nervosos ou ansiosos podem ter dificuldade para colher, ter consequente diminuição da qualidade e/ou quantidade do ejaculado, ou até mesmo, não conseguir colher. O ideal é que o homem seja bem orientado, familiarizado com o local e o profissional que executará o exame; recomenda-se que colha várias amostras e, se possível, criopreserve algumas para evitar repetições desnecessárias.
- **Condição clínica e variabilidade pessoal:** como a espermatogênese dura 74 dias mais 15 dias de transporte e maturação pelo epidídimo, situações clínicas como febre alta prolongada, doenças agudas, uso de medicamentos ou drogas, podem ser expressas no ejaculado em até 6 meses. Recomenda-se a utilização da média de 2 amostras procurando afastar o agente agressor.

Interpretação do espermograma

Em 2010, a OMS lançou um novo manual com valores de referência dos parâmetros seminais com base em 1953 amostras seminais de 8 estudos envolvendo 7 países em 3 continentes.[38-45] Foi considerado o conceito "time-to-pregnancy" (TTP - tempo até a gravidez) menor do que 12 meses para classificar os indivíduos como férteis. Os valores de referência atuais em comparação com os valores de normalidade até então vigentes estão na tabela 1. Para determinação dos valores de referência, a OMS adotou o percentil 5 (à esquerda) de uma curva de distribuição normal para cada parâmetro obtido a partir dos homens férteis.

Tabela 1. Comparação entre os valores de normalidade dos parâmetros seminais do Manual da OMS de 1999[46] com os valores de referência do Manual de 2010.[47]

Parâmetro	OMS 1999	OMS 2010
Volume (mL)	≥ 2,0	≥ 1,5
Concentração (x10⁶/mL)	≥ 20	≥ 15
Motilidade (a+b)	≥ 50%	≥ 32%
Motilidade (a+b+c)	---	≥ 40%
Vitalidade	≥ 75%	≥ 58%
Morfologia (Kruger)	≥30 (14)%	> 4%
Células redondas (x10⁶/mL)	< 5,0	< 5,0
Neutrófilos (x10⁶/mL)	< 1,0	< 1,0

Assim, um homem adulto deve ejacular pelo menos 1,5 mL de sêmen por ejaculação. Se não houve perda de material e o volume for menor, chama-se **hipospermia**; se menor que 1 mL em amostras repetidas, considera-se grave, sendo complementada a investigação com pesquisa de ejaculação retrógrada e ultrassonografia transretal de próstata. Ausência de ejaculado após orgasmo chama-se **aspermia**.

A concentração esperada de espermatozoides é de 15 milhões ou mais por mL; se menor, é chamada **oligozoospermia**. Se houver ausência de espermatozoides em, pelo menos, 2 amostras, mesmo após centrifugação, o indivíduo

será considerado **azoospérmico**. Se houver espermatozoides somente após centrifugação do material, ele será um **criptozoospérmico**.[48]

Considera-se motilidade adequada quando houver pelo menos 32% de espermatozoides móveis progressivos (a+b) ou 40% ou mais de espermatozoides móveis (a+b+c); abaixo desses valores, considera-se **astenozoospermia**.

Cinquenta e oito por cento é a porcentagem mínima de espermatozoides vivos considerada como referência, abaixo da qual chama-se **necrozoospermia**.

A morfologia normal segundo o critério estrito de Kruger é de mais de 14% de formas ovais normais.[49] Porém, o novo manual da OMS passou a considerar o valor crítico maior de 4% como valor de referência. Se o paciente não atingir este valor, é chamado **teratozoospérmico**.

Um homem pode ter até 1 milhão de neutrófilos por mL no ejaculado. Se tiver 1 milhão ou mais por mL, considera-se **leucocitospermia,** que pode ser decorrente de uma infecção.

Avaliação hormonal

A avaliação hormonal do homem infértil está indicada quando houver alteração seminal, principalmente no parâmetro concentração espermática. São dosados os seguintes hormônios: FSH, LH, testosterona e estradiol. Se houver queixa de diminuição da libido, disfunção erétil ou ginecomastia, ou se a dosagem de testosterona for baixa, é mandatória a dosagem de prolactina. Se a relação testosterona total/estradiol for inferior a 10, o paciente poderá se beneficiar da administração de inibidores de aromatase, por provável conversão de androgênios em estrogênios, o que acontece frequentemente em homens obesos.[50]

Avaliação genética

As anormalidades genéticas podem levar a alterações na produção ou no transporte dos espermatozoides.

Alterações na produção espermática

Quando o homem apresenta menos de 5 milhões de espermatozoides por mL de concentração até azoospermia não obstrutiva de causa desconhecida, está indicada a realização do cariótipo e da pesquisa de microdeleção do cromossomo Y.

Sete por cento dos homens inférteis apresentam cariótipo alterado e esta chance é maior quanto menor for a concentração espermática.[51-53]

A síndrome de Klinefelter é a aberração cromossômica mais frequente sendo responsável por 2/3 dos resultados de cariótipos alterados.[54] Corresponde a um hipogonadismo hipergonadotrófico primário com testículos pequenos e endurecidos ao exame físico.

As microdeleções do cromossomo Y são responsáveis por 10 a 15% das oligozoospermias graves e azoospermias não-obstrutivas.[55,56] A região mais estudada é a Azoospermia Factor (AZF) sendo a deleção da região AZFc, felizmente, a mais frequente (60%) por apresentar o melhor prognóstico.[57,58] A deleção da região AZFb inteira ou AZFa representa o pior prognóstico, pois o indivíduo é azoospérmico e não há descrição de achado de espermatozoides nem mesmo em produto de biópsia testicular.[59]

Alterações no transporte espermático

A agenesia bilateral dos dutos deferentes tem associação com mutações do gene da fibrose cística, doença autossômica recessiva de penetrância e expressão variáveis que acomete 1 a cada 1600 indivíduos caucasianos. Indivíduos afetados podem apresentar obstrução de glândulas sudoríparas, respiratórias e pancreáticas até a forma letal da doença precocemente na infância. Identificável em 2/3 das vezes, existem mais de 1000 mutações reconhecidas nos dias de hoje relacionadas ao gene que codifica a proteína da condutância transmembrânica da fibrose cística (CFTR) localizada no braço longo do cromossomo 7, sendo a F508 a mutação mais frequente (aproximadamente 70% das mutações).[60]

Como a parceira pode ser portadora em 4% das vezes e trata-se de uma doença autossômica recessiva com possibilidade de transmissão da forma letal para a prole, é fundamental a pesquisa da mutação na mulher, antes da realização de processos assistidos.[61]

Testes espermáticos

Outras provas podem ser utilizadas com o objetivo de procurar avaliar melhor a função espermática e obter mais informações do que a análise seminal pode oferecer. Incluem-se nesta categoria provas de mensuração de fragmentação de DNA espermático, atividade mitocondrial e integridade do acrossoma. É também possível dosar diretamente no sêmen a quantidade de EROs. Tais ferramentas são úteis, porém não são recomendadas na avaliação rotineira do homem infértil. Em situações específicas, podem ajudar no diagnóstico, na indicação terapêutica ou como fator preditivo de sucesso num processo assistido, porém, em geral, têm pouca utilidade clínica.[62]

Mais recentemente, novos testes têm surgido no campo das "ômicas" em Reprodução Humana com a esperança de identificar marcadores que possam diagnosticar e indicar tratamento precoce e apropriado como a proteômica em varicocele.[63]

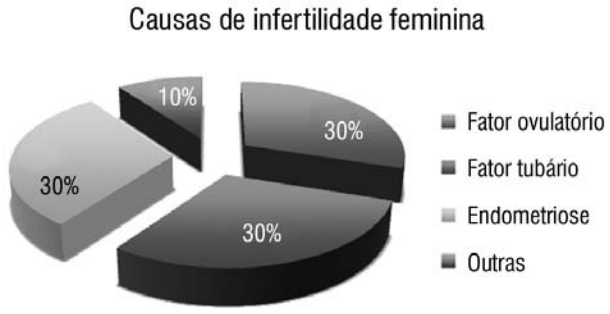
Fator feminino

Assim como no homem, a investigação da mulher infértil compreende as mesmas etapas de anamnese, exame físico e exames complementares. A anamnese deve incluir questões como antecedentes familiares, antecedentes pessoais como doenças com possível repercussão na fertilidade, cirurgias pregressas, uso de medicamentos, drogas, estilos de vida, antecedentes ginecológicos como menarca, periodicidade e duração do fluxo menstrual, métodos prévios de contracepção, presença de dismenorreia e/ou dispareunia e antecedentes obstétricos.

Causas da infertilidade feminina

Diferentemente do homem, as causas de infertilidade feminina podem ser didaticamente divididas em: 30% por fator ovulatório, 30% por fator tubário, 30% por endometriose (que também pode levar a fator tubário) e 10% por outras causas como genéticas, malformações mullerianas e idiopáticas (Gráfico 1).

Gráfico 1. *Gráfico mostrando a distribuição aproximada das causas de infertilidade feminina.*



Fator ovulatório

O fator ovulatório de infertilidade é decorrente de um comprometimento anatômico ou funcional do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

Segundo a Organização Mundial da Saúde[1],é dividido em 3 grupos:

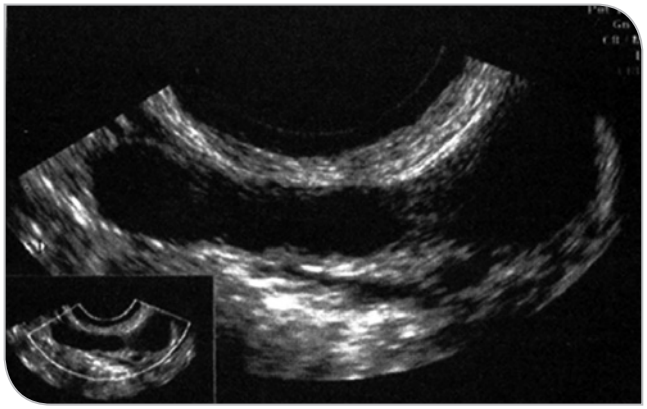
- **Grupo I** – Falência Hipotalâmica Hipofisária: que é o hipogonadismo hipogonadotrófico como, por exemplo, a Síndrome de Kallmann;
- **Grupo II** – Disfunção Hipotalâmica Hipofisária: cujo principal representante é a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), porém, pode-se incluir a obesidade, o ganho ou perda de peso, a prática de exercícios extenuantes, a disfunção tireoidiana e a hiperprolactinemia;[64] e
- **Grupo III** – Falência Ovariana: que é o hipogonadismo hipergonadotrófico ou menopausa.

Fator tubário

O fator tubário (ou tuboperitoneal) pode ser decorrente de processos infecciosos, inflamatórios e/ou aderenciais.

As infecções tubárias (ou salpingites) são adquiridas por via canalicular ascendente por uma doença sexualmente transmissível (DST) sendo a *Chlamydia* o micro -organismo mais frequentemente envolvido nos dias de hoje, tendo sido o gonococo o patógeno mais relevante no passado. Podem levar à infertilidade, gestação ectópica e abortamentos. Quando a tuba uterina fica dilatada, cheia de líquido em seu interior e visível à ultrassonografia transvaginal, é chamada hidrossalpinge (Figura 1).

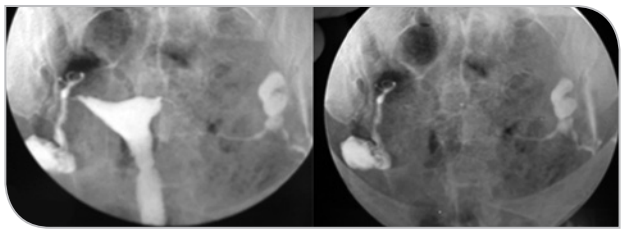
Figura 1. *Imagem ultrassonográfica transvaginal evidenciando formação alongada hipoecoica anexial compatível com hidrossalpinge.*



Os processos aderenciais são provenientes de infecções, endometriose, cirurgias pélvicas prévias e doenças inflamatórias intestinais.

O principal exame para diagnóstico de fator tubário é a histerossalpingografia (Figuras 2 e 3).

Figuras 2 e 3. *Imagens de histerossalpingografia evidenciando tubas ectasiadas, com alteração do pregueado mucoso (3) e Retencionistas à prova de Cotté (prova de esvaziamento) (4). Nota-se também obstrução tubária à direita.*



Endometriose

A endometriose pode ser classificada em estádios I, II, III e IV, respectivamente mínima, leve, moderada e grave segundo os critérios da American Fertility Society (AFS), hoje Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) ou, mais atualmente, dividida em superficial e profunda. É importante causa de infertilidade e dor pélvica. Pode levar a desvios uterinos, encurtamento de ligamentos, aderências pélvicas e alterações da arquitetura pélvica até "pelve congelada", obstruções ou disfunções tubárias, formação de cistos ovarianos, prejuízos na qualidade oocitária e invasão de órgãos adjacentes. Quando acomete o miométrio é chamada adenomiose.

O diagnóstico padrão ouro da endometriose se faz por meio da videolaparoscopia com exame antomopatológico.[65]

Outras causas

Fatores cervicais como malformações congênitas (estenose, hiperplasia), neoplasias (leiomioma, pólipo), infecções, cirurgias (amputações, conizações, estenoses, sinéquias) e fatores imunológicos correspondem a 3% dos fatores de infertilidade feminina. Outros 3% correspondem a fatores ute-

rinos que comprometem a migração dos gametas, implantação embrionária e evolução da gestação como malformações, leiomiomas, adenomiose, pólipos, sinéquias, hiperplasias endometriais e endometrites. Podem ser diagnosticadas por ultrassonografia transvaginal, histerossalpingografia, histeroscopia ou videolaparoscopia.[66]

Avaliação da reserva ovariana

Importância da avaliação da reserva ovariana

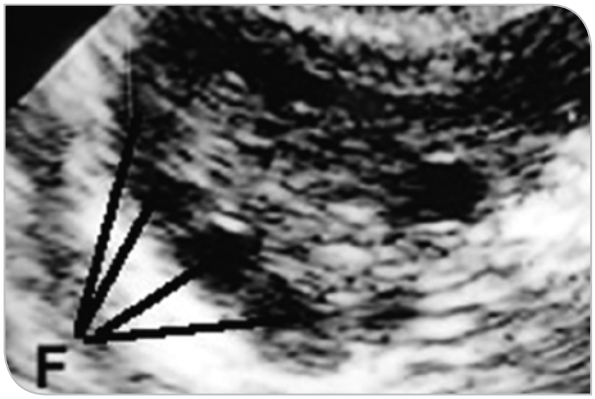
A avaliação da reserva ovariana tem como objetivos:

1. Diagnóstico da infertilidade
2. Avaliação do potencial fértil da mulher
3. Avaliação prognóstica de sucesso nos diversos tratamentos assistidos.[67,68]
4. Escolha do melhor protocolo de estimulação ovariana nos processos assistidos

Existem várias maneiras de avaliar a reserva ovariana. As mais frequentemente utilizadas são:

- **Idade:** a idade da mulher representa um importante e prático medidor de reserva ovariana. Apesar de pouco sensível, reflete mais a qualidade do que a quantidade dos óvulos da paciente. É a principal referência para se estimar as taxas de gravidez, mesmo que haja fator masculino envolvido. Como não há produção de óvulos ao longo da vida, a idade da mulher – e, portanto, dos óvulos – é inversamente proporcional à taxa de gravidez e diretamente proporcional ao risco de abortamento e aneuploidias.
- **FSH basal:** a dosagem de FSH entre o 2º e o 4º dia do ciclo menstrual mensura, indiretamente, a reserva ovariana. A deficiência na produção de estradiol e inibina B pelos ovários sem o subsequente feedback negativo leva a aumento da secreção de FSH pela hipófise.[69,68]
- **Contagem de folículos antrais:** a contagem de folículos antrais representa um teste simples e pouco invasivo para predizer a resposta à estimulação controlada dos ovários e a probabilidade de gravidez na reprodução assistida (Figura 4). É um teste mais sensível do que o FSH basal.[70,71]

Figura 4. Imagem ultrassonográfica transvaginal evidenciando os folículos antrais de um ovário (F).



- **Dosagem de hormônio antimulleriano:** apesar de diretamente não predizer qualidade oocitária, é o teste de maior correlação com a reserva ovariana. Sintetizado pelas células da granulosa dos folículos pré-antrais, tem a vantagem de poder ser dosado em qualquer dia do ciclo menstrual, mesmo nas mulheres em uso de contraceptivo hormonal.[70]

Na prática diária, a utilização de todos esses avaliadores, por serem pouco invasivos, pode levar a uma avaliação mais fiel da reserva ovariana propiciando embasamento para um real prognóstico e a seleção do melhor caminho a ser seguido para o sucesso do tratamento assistido.

Propedêutica feminina básica

Perfil hormonal basal (do 2º ao 4º dia do ciclo)

FSH, LH, prolactina, estradiol

Outros: TSH, T4 livre

Se a mulher tiver ciclos irregulares: SDHEA, androstenediona, testosterona livre e total, 17-alfa-hidroxiprogesterona, teste oral de tolerância a glicose.

Ultrassonografia transvaginal pré-ovulatória (ao redor do 12º dia do ciclo)

Histerossalpingografia (do 8º ao 12º dia do ciclo)

Outros

Colpocitologia oncótica

Mamografia

Sorologias (HIV, hepatites B e C, lues para ambos e rubéola para a mulher)

Recomendações básicas para o casal

Abandono do tabagismo

Perda de peso

Suplementação de ácido fólico para a mulher.

Referências

1. OMS www.who.int – Acesso em 02/09/2013
2. ASRM 2008. Practice Committee bof American Society for Reproductive M. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2008; 90: S60.
3. Thonneau P, et al. Incidence and main causes of infertility in a residente population (1.850.000) of three French regions (1988-1989). Hum Reprod 1991; 6: 811.
4. Sharlip ID, et al. Best practice policies for male infertility. Fertil Steril 2002; 77: 873.
5. Lee PA. Fertility in cryptorchidism: does treatment make a difference? Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 11: 111.
6. Fraietta R, Spaine DM, Bertolla RP, Ortiz V, Cedenho AP. Individual and seminal characteristics of patients with testicular germ cell tumors. Fertil Steril 2010; 94: 2107.
7. Bartsch G, et al. Testicular torsion: Late results with special regard to fertility and endocrine function. J Urol 1980; 124: 375.
8. Anderson JB, Williamson RC. Fertility after torsion of the spermatic cord. Br J Urol 1990; 65: 225.
9. Hadziselimovic F, et al. Testicular histology in children with unilateral testicular torsion. J Urol 1986; 136: 208.
10. Klip H, et al. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: A cohort study. Lancet 2002; 359: 1102.
11. Werner CA. Mumps orchitis and testicular atrophy, occurrence. Ann Intern Med 1950; 32: 1066
12. Karam GH, et al. Assymptomatic Chlamydia trachomatis infections among sexually active men. J Infect Dis 1986; 154: 900.

13. Pollack R, Nyhus LM. Complications of groin hernia repair. Surg Clin North Am 1983; 63: 1363.
14. Wantz GE. Complications of inguinal hernia repair. Surg Clin North Am 1984; 64: 278.
15. Kedia KR, Markland C, Fraley EE. Sexual function following high retroperitoneal lymphadenectomy. J Urol 1975; 114: 237.
16. Van Thiel DH, et al. An evaluation of the anti-androgen effects associated with H2 antagonist therapy. Scand J Gastroenterol Suppl 1987; 136: 24.
17. Delaere KP, Strijbos WE, Meuleman EJ. Sulphasalazin-induced reversible male infertility. Acta Urol Belg 1989; 57: 29.
18. Fukushima T, et al. Effects of sulfasalazine on sperm acrosome reaction and gene expression in the male reproductive organs of rats. Toxicol Sci 2005; 85: 675.
19. Porter RJ, Mulder RT, Joyce PR. Baseline prolactin and L-tryptophan availability predict response to antidepressant treatment in major depression. Psychopharmacology (Berl) 2003; 165: 216.
20. Endres G. Clinical approaches to male infertility with a case report of possible nifedipine-induced sperm dysfunction. J Am Board Fam Pract 1997; 10: 131.
21. Aaberg RA, et al. Effects of extracellular ionized calcium, diltiazem and cAMP on motility of human spermatozoa. J Urol 1989; 141: 1221.
22. Howell SJ, Shalet SM. Testicular function following chemotherapy. Hum Reprod Update 2001; 7: 363.
23. Sofikitis N, et al. Effects on smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. J Urol 1995; 154: 1030.
24. Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, Gozzo FC, Pilau EJ, Fraietta R, Bertolla RP, Andreoni C, Cedenho AP. Effect of smoking on the functional aspects of sperm and seminal plasma protein profiles in patients with varicocele. Hum Reprod 2012a; 27: 3140.
25. www.obid.senad.gov.br
26. Kolodny RC, et al. Depression of plasma testosterone levels after chronic intense marijuana use. N Engl J Med 1974; 290: 872.
27. Bracken MB, et al. Association of cocaine use with sperm concentration, motility, and morphology. Fertil Steril 1990; 53: 315.
28. Emanuele MA, Emanuele NV. Alcohol's effect on male reproduction. Alcohol Health Res World 1998; 22: 195.
29. Kucheria K, Saxena R, Mohan D. Semen analysis in alcohol dependence syndrome. Andrologia 1985; 17: 558.
30. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. World J Urol 2003; 21: 341.
31. Jarow JP, Lipshultz LI. Anabolic steroid-induced hypogonadotropic hypogonadism. Am J Sports Med 1990; 18: 429.
32. Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, Cedenho AP, Bertolla RP, Fraietta RF. Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity. BJU Int 2012b; 110: 863.
33. Schlegel PN, Shin D, Goldstein M. Urogenital anomalies in men with congenital abscence of the vas deferens. J Urol 1996; 155: 1644.
34. Oldereid NB, Gordeladze JO, Kirkhus B, Purvis K. Human sperm characteristics during frequente ejaculation. J Reprod Fertil 1984; 71: 135.
35. Goldenberg RL, White R. The effect of vaginal lubricants on sperm motility in vitro. Fertil Steril 1975; 26: 872.
36. Tagatz GE, Okagaki T, Sciarra JJ. The effect of vaginal lubricants on sperm motility and viability in vitro. Am J Obstet Gynecol 1972; 113: 88.
37. Tulandi T, Plouffe L Jr, McInnes RA. Effect of saliva on sperm motility and activity. Fertil Steril 1982; 38: 721.
38. Stewart TM, Liu DY, Garrett C, Jørgensen N, Brown EH, Baker HWG. Associations between andrological measures, hormones and semen quality in fertile Australian men: inverse relationship between obesity and sperm output. Hum Reprod 2009; 24(7): 1561–8.
39. Slama R, Eustache F, Ducot B, et al. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. Hum Reprod 2002; 17(2): 503–15.
40. Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, et al. Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males. Environ Health Perspect 2003; 111(4): 414–20.
41. Jensen TK, Slama R, Ducot B, et al. Regional differences in waiting time to pregnancy among fertile couples from four European cities. Hum Reprod 2001; 16(12): 2697–704.
42. Haugen TB, Egeland T, Magnus O. Semen parameters in Norwegian fertile men. J Androl 2006; 27(1): 66–71.
43. Auger J, Eustache F, Andersen AG, et al. Sperm morphological defects related to environment, lifestyle and medical history of 1001 male partners of pregnant women from four European cities. Hum Reprod 2001; 16(12): 2710–7.
44. Jørgensen N, Andersen AG, Eustache F, etal. Regional differences in semen quality in Europe. Hum Reprod 2001; 16(5):1012–9.
45. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. Lancet 1998; 352(9122): 1172–7.
46. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction, 4th edn. New York: Cambridge University Press, 1999.
47. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 2010. Available at: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/index.html. Last accessed May 24, 2012.
48. Odival T Jr, Cedenho AP, Spaine DM, Buttingnol MH, Fraietta R, Ortiz V, Srougi M. Search and identification of spermatozoa and spermatids in the ejaculate of non-obstructive azoospermic patients. Int Braz J Urol 2005; 31: 42.
49. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. Fertil Steril 1988; 49: 112.
50. Gregoriou O, Bakas P, Grigoriades C, Creatsa M, Hassiakos D, Creatsas G. Changes in hormonal profile and seminal parameters with use of aromatase inhibitors in management of infertile men with low testosterone to estradiol ratios. Fertil Steril 2012; 98: 48.
51. Chandley AC. The chromosomal basis of human infertility. Br Med Bull 1979; 35: 181.
52. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al. Cytogenetics of infertile men. Hum Reprod 1996; 11(Suppl 4): 1.
53. Ravel C, Berthaut I, Bresson JL, Siffroi JP, Genetics Commission of the French Federation of C. Prevalence of chromosomal abnormalities in phenotypically normal and fertile adult males: large-scale survey of over 10,000 sperm donor karyotypes. Hum Reprod 2006; 21: 1484.
54. de Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. Hum Reprod 1991; 6: 245.
55. Pryor JL, et al. Microdeletions in the Y-chromosome of infertile men. N Engl J Med 1997; 336: 534.
56. SãoPedro SL, Fraietta R, Spaine D, Porto CS, Srougi M, Cedenho AP, Avellar MC. Prevalence of Y chromosome deletions in a Brazilian population of nonobstructive azoospermic and severely oligozoospermic men. Braz J Med Biol Res 2003; 36: 787.
57. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y-chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. Endocr Rev 2001; 22: 226.
58. Vogt PH. Molecular genetics of human male infertility: from genes to new therapeutic perspectives. Curr Pharm Des 2004; 10: 471.
59. Hopps CV, et al. Detection of sperm in men with Y-chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. Hum Reprod 2003; 18: 1660.
60. www.genet.sickkids.on.ca/cftr
61. AUA & ASRM 2004. The Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association, and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on evaluation of the azoospermic male. Fertil Steril 2004; 82 (Suppl): 131.
62. ASRM 2012a. The Practice Committee of American Society forReproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Fertil Steril 2012; 98: 294.
63. Zylbersztejn DS, Andreoni C, Del Giudice PT, Spaine DM, Borsari L, Souza GH, Bertolla RP, Fraietta R. Proteomic analysis of seminal plasma in adolescents with and without varicocele. Fertil Steril 2013; 99: 92.
64. ASRM 2012b. The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril 2012; 98: 302.
65. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2010; 20(1): CD001398.
66. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. Fertil Steril 2000; 73: 406.
67. Sharara FI, Scott RT Jr, Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 804.
68. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Update 2006; 12: 685.
69. Buyalos RP, Daneshmand S, Brzechffa PR. Basal estradiol and follicle-stimulating hormone predict fecundity in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction therapy. Fertil Steril 1997; 68: 272.
70. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? BJOG 2005; 112: 1384.
71. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle stimulating-hormone level. Fertil Steril 2005; 83: 291.

Capítulo 18

Dr. Daniel Suslik Zylbersztejn

Varicocele

Palavras-chave: varicocele, hipertermia testicular, estresse oxidativo, varicocelectomia, dor testicular, azoospermia, varicocele em adultos, varicocele em adolescentes, espermatogênese, infertilidade masculina

Introdução

Para a maior parte da população mundial a gravidez é naturalmente alcançada, entretanto, para cerca de 15% dos casais em idade reprodutiva, a fertilidade torna-se um verdadeiro desafio a ser vencido. Anormalidades genéticas, infecções, agentes ambientais tóxicos, desejo tardio de concepção, mudanças nas relações sociais e doenças específicas são fatores de agravo que, de forma isolada ou conjunta, prejudicam o estabelecimento da fertilidade conjugal. Muitos desses fatores que dificultam a obtenção da gravidez pelo casal podem ser prevenidos ou até mesmo modificados.[1]

A infertilidade é classicamente definida como a falha do casal em obter uma gestação após um ano de intercurso sexual frequente, bem distribuído ao longo do ciclo menstrual e sem o uso de métodos contraceptivos. Observa-se a participação do fator masculino em até 50% dos casos totais de infertilidade.[2,3] Embora alguns percebam esta condição apenas como um componente da qualidade de vida do casal, a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva e a Organização Mundial da Saúde abordam a infertilidade como uma doença.

A varicocele é a principal causa de infertilidade masculina observada nos consultórios de urologistas e em clínicas de reprodução humana assistida. Nota-se que a palavra varicocele é um termo híbrido derivado do latim *Varix* (vaso sanguíneo tortuoso) e do grego *Kele* (edema), sendo, portanto, definida como uma dilatação anormal das veias testiculares que formam o plexo pampiniforme.[4]

A prevalência de varicocele clínica é classicamente descrita em 15% da população geral. Entretanto, estudos recentes realizados com adolescentes mostram que a prevalência pode chegar a 25% da população masculina.[5,6] Em adultos a varicocele é responsável por 40% dos homens com diagnóstico de infertilidade primária, chegando a 80% dos homens que apresentam infertilidade secundária.[7,8] Com base na prevalência de 15% de infertilidade na população geral, estima-se que aproximadamente 20% dos homens com varicocele tenham infertilidade comprovada, enquanto a maioria (80%) seja fértil.[9] Esta forte relação existente torna a varicocele a mais frequente e importante causa tratável de infertilidade masculina.[10]

As suspeitas do impacto prejudicial da varicocele no potencial fértil masculino iniciaram-se no século 19, quando Curling e Barwell reportaram que os testículos afetados pela varicocele apresentaram tanto uma redução no "poder de secreção da glândula" quanto na redução do volume e consistência do parênquima testicular.[11,12]

Apesar desses relatos, foi apenas com a publicação de Tulloch em 1955, que a relação entre varicocele e infertilidade foi finalmente decretada, cujo citado autor mostrou uma série de sucesso de homens inférteis com varicocele submetidos a correção cirúrgica.[13] A partir de então, numerosos estudos na literatura foram e continuam sendo realizados com diversos objetivos: melhor entendimento do mecanismo pelo qual a varicocele traz prejuízo à espermatogênese, a técnica e o momento mais apropriados para a correção da varicocele e, por fim, quais homens se beneficiariam da indicação do tratamento.

Este capítulo tem como objetivo prover os leitores de uma revisão crítica e atualizada a respeito de todos os as-

pectos da varicocele, promovendo uma melhor compreensão da sua estreita relação com a infertilidade masculina e as perspectivas futuras das novas abordagens diagnósticas que se desenham para esta prevalente doença.

Etiologia

O surgimento da varicocele ocorre no período peripuberal, sendo de raro diagnóstico em meninos abaixo de 10 anos de idade.[14,15] Caracteriza-se como uma doença tempo-dependente, atuando de forma progressiva a partir da adolescência. Sua etiologia tem sido atribuída a diferentes fatores: aumento da pressão venosa, incompetência ou até mesmo ausência congênita valvar e variação anatômica da drenagem venosa espermática.[16,17] Alguns estudos tentam comprovar o aparecimento da varicocele como uma característica genética herdada. Gokçe et al. estudaram a existência da transmissão genética da varicocele, mostrando um aumento significativo na prevalência da dilatação da veias testiculares em parentes de primeiro grau de homens comprovadamente com varicocele.[18]

Já anteriormente definida como dilatação anormal das veias testiculares, a varicocele costuma afetar os testículos bilateralmente em até 70 - 80% dos casos, embora por uma questão anatômica o lado esquerdo seja mais proeminente.[5,19,20] Portanto, a bilateralidade da varicocele é a regra e não exceção no diagnóstico clínico. O plexo pampiniforme direito afetado de forma isolada não é comumente encontrado na prática clínica, devendo-se sempre pensar em anormalidades no retroperitônio que possam produzir efeito de massa.[4,21]

Clinicamente a dilatação do plexo venoso à esquerda é mais exuberante que o lado contralateral em decorrência de uma somação de fatores anatômicos e físicos. A veia espermática interna esquerda drena em um ângulo de 90º graus na veia renal esquerda, num percurso de cerca de 10 cm de comprimento maior que a veia espermática interna direita. Quanto maior essa distância, maior será a pressão hidrostática em todo sistema venoso testicular, principalmente durante a posição ortostática, acarretando uma sobrecarga em todo o mecanismo valvular venoso esquerdo. Essa alta pressão hidrostática contínua sobrepõe a capacidade valvular venosa, gerando um fluxo retrógrado e, de forma insidiosa e paulatina, a dilatação das veias que compõem o plexo pampiniforme esquerdo.

Outro fator que pode contribuir para o aumento de pressão do sistema venoso esquerdo é o fenômeno conhecido como "efeito quebra-noz", uma alteração anatômica na qual a artéria mesentérica superior e a aorta fazem um pinçamento da veia renal esquerda a cada movimento sistólico.[17] Salienta-se ainda, a ausência congênita das válvulas venosas, uma condição anatômica reportada por Ahlberg et al. que acarreta a incompetência de todo o sistema de drenagem venosa.[22] Não raro, pacientes com diagnóstico de varicocele também apresentam varizes de membros inferiores e doença hemorroidária, caracterizando o caráter sistêmico da insuficiência venosa. Além de todos esses fatores descritos, tem-se também a evolução do homem para uma postura bípede e a provável exacerbação na pressão venosa retrógrada, sobrepujando os mecanismos valvulares antirrefluxo. A veia espermática interna direita, por sua vez, drena num ângulo oblíquo junto à veia cava, protegendo o plexo da alta pressão venosa. Como resultado dessa característica anatômica evidencia-se em geral um grau menor de dilatação do plexo pampiniforme direito quando comparado com o lado esquerdo.

Fisiopatologia

Diversos estudos objetivam descobrir por quais mecanismos a varicocele afetaria a espermatogênese. Estudos experimentais com modelos animais auxiliaram no melhor entendimento dos efeitos da varicocele, mas apresentam limitações no seu uso. Nos últimos anos muito se avançou em pesquisas utilizando dados humanos, comparando parâmetros seminais em homens com e sem varicocele, submetidos ou não a correção cirúrgica. Várias teorias foram propostas, como o fluxo retrógrado de metabólitos tóxicos provenientes das veias renais e adrenais, disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, estase venosa e aumento da temperatura intratesticular.

Refluxo de metabólitos renal e adrenal

A teoria da presença desses metabólitos surgiu pela constatação do aumento do refluxo venoso para a veia espermática interna proveniente da veia renal esquerda documentada pela venografia nas décadas de 60 e 70, do século passado. A hipótese baseava-se na ideia de que o refluxo de metabólitos presente em altas concentrações em homens com varicocele geraria uma vasoconstrição crônica e uma toxicidade para o parênquima testicular, prejudicando sua função.[23] A partir desta teoria muitos estudos daquela época em modelos animais surgiram. Substâncias diversas como catecolaminas, cortisol, serotonina e prostaglandinas foram estudadas, porém todas apresentaram resultados negativos ou inconclusivos.[24-27] Dessa maneira, o refluxo dos metabólitos provenientes da adrenal e do rim não parece desempenhar um papel negativo para o funcionamento testicular.

Disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal

Esta teoria foi apresentada após alguns estudos antigos em homens inférteis com varicocele mostrarem uma redução nos níveis de testosterona sérica.[28,29] Sabe-se que a testosterona intratesticular, dentro de uma faixa fisiológica, é imprescindível para a manutenção apropriada da espermatogênese. A hipótese sugerida seria a disfunção das células de Leydig gerada pela dilatação do plexo pampiniforme, reduzindo a produção do principal hormônio masculino. Referida diminuição na síntese de testosterona levaria à hiperplasia reativa das células de Leydig encontradas na histologia de alguns testículos com varicocele.[30] Recentemente novas pesquisas com outras metodologias mostraram melhor a relação entre a varicocele e a disfunção na esteroidogênese testicular.[31,32] Estudos controversos e sem resultados convincentes tentaram mostrar que a estimulação com GnRH

poderia predizer aqueles pacientes com varicocele que se beneficiariam da cirurgia.[23] Embora a varicocele possa estar associada a um sutil desequilíbrio do eixo, ainda não se sabe se essa alteração é derivada do efeito da varicocele na função testicular ou se é esse desequilíbrio o responsável pelo efeito da varicocele na espermatogênese.[33]

Estase e pressão venosa

A estase venosa é uma consequência natural do refluxo venoso gerado pelo aumento de pressão ocasionado pela varicocele. Essa teoria acredita que o aumento da pressão venosa em todo o sistema pampiniforme-testicular poderia afetar o suprimento sanguíneo e a microvasculatura por meio da redução do influxo arterial para a manutenção da homeostase e da pressão intratesticular.[34] A vasoconstrição crônica dos pré-capilares poderia acarretar prejuízo para o suporte nutricional testicular e, por consequência, impactar negativamente na espermatogênese. Além do prejuízo no aporte nutricional, o incremento da pressão venosa alteraria as pressões oncóticas e hidrostáticas intratesticulares, modificando as ações parácrinas dos hormônios no microambiente, afetando a produção de espermatozoides.[23]

Hipertermia testicular

A maioria dos mamíferos requer uma temperatura testicular mais baixa para a manutenção de uma espermatogênese normal. Em humanos essa temperatura pode chegar até 3ºC abaixo da temperatura corpórea.[35,36] Em 1941, MacLeod e Hotchkiss foram os primeiros a relatar o prejuízo na produção de espermatozoides em decorrência da elevação da temperatura testicular em humanos.[33] A partir de então, inúmeros estudos se sucederam tanto em homens quanto em modelos animais, estabelecendo definitivamente o prejuízo à espermatogênese gerado pela hipertermia testicular.[37,38] Em humanos estima-se que a cada 1ºC de aumento na temperatura testicular possa levar a perda de até 40% na concentração de espermatozoides no ejaculado.[39]

Goldstein e Eid, em 1989, realizaram um estudo em homens com o objetivo de comprovar o aumento da temperatura testicular na presença da varicocele. Nesse estudo foi aferida a temperatura intratesticular por um termistor por meio de uma agulha de 29 gauge inserida 1 cm dentro do parênquima testicular. Uma temperatura testicular bilateral significativamente maior (34-35ºC *versus* 32ºC) foi identificada em indivíduos com varicocele unilateral.[40] A partir daí, inúmeros estudos sobre a relação entre varicocele, temperatura escrotal e impacto à espermatogênese têm sido publicados na literatura internacional.

Para prover melhor a compreensão do prejuízo da espermatogênese gerado pela hipertermia é necessário primeiro entender os meios pelos quais nosso organismo dispõe para manter a temperatura escrotal de forma fisiológica abaixo da corpórea em até 2-3ºC. A anatomia do plexo pampiniforme, caracterizada pelo enovelamento das veias testiculares ao redor da artéria gonadal, talvez seja o principal mecanismo envolvido na manutenção da temperatura testicular mais baixa. A complexa anatomia do cordão espermático permite o resfriamento do sangue arterial na sua chegada ao testículo pelo mecanismo conhecido como contracorrente. Para um melhor entendimento desse fenômeno, faz-se uma analogia com a serpentina de um barril de chope. O líquido do barril em temperatura ambiente ao descer pela serpentina, que está em baixa temperatura, é resfriado à temperatura ideal (±2ºC) durante o seu trajeto até a chegada ao copo. Na presença de um plexo pampiniforme competente, a relação anatômica das veias com a artéria testicular permite um resfriamento da temperatura arterial até a sua chegada ao testículo em função da troca de calor existente, tal qual acontece no barril de chope.

Além do mecanismo já descrito, o formato pendular do escroto em conjunto com a musculatura do dartos e do cremáster mantém os testículos na distância ideal do abdômen de acordo com a temperatura corporal e do ambiente. Em dias mais frios a tendência é que os testículos estejam mais próximos do abdômen, o contrário acontecendo em dias quentes. A existência de uma grande quantidade de glândulas sudoríparas na bolsa testicular também auxilia na manutenção de uma temperatura apropriada para a espermatogênese.[35]

A presença da estase venosa decorrente da varicocele prejudica todo o sistema de resfriamento do sangue arterial, mantendo a temperatura testicular próxima ou igual à corpórea.[41] A hipertemia gonadal, instalada pela perda da capacidade termorregulatória escrotal, gera uma elevação do metabolismo celular, porém não acompanhada de um aumento do aporte sanguíneo testicular. Desse modo, a ausência de oxigenação celular adequada induz a hipóxia crônica acarretando dano direto à célula germinativa, aumento da apoptose em fases específicas e mais suscetíveis da espermatogênese, bem como a geração em excesso de espécies reativas de oxigênio (EROs).[35,42,43]

Hipóxia e estresse oxidativo

As espécies reativas de oxigênio desempenham um importante papel fisiológico em concentrações específicas, como desencadeamento dos processos iniciais de reação do acrossoma e de fusão entre o espermatozoide e o oócito. Entre as espécies reativas de oxigênio, as mais importantes são o radical hidroxila (OH^-), o ânion superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o óxido nítrico (NO^-).[44] A pouca quantidade de citoplasma do espermatozoide e a presença de uma grande quantidade de ácidos graxos poliinsaturados na membrana espermática tornam essa célula mais suscetível aos danos do estresse oxidativo gerado pela presença excessiva das EROs.[45,46]

Para auxiliar na neutralização das ações prejudiciais das EROs, o plasma seminal possui um sistema de antioxidantes enzimáticos como a superóxido dismutase (SOD), a glutationa peroxidase/glutationa redutase (GPx/GRD) e a catalase (CAT), além dos não enzimáticos, entre eles as vitaminas E e C.[47,48]

Tanto o aquecimento testicular, quanto a hipóxia crônica levam ao desequilíbrio entre a produção das EROs e os antioxidantes seminais, principalmente pelo aumento da produção e liberação do ânion superóxido (O_2^-) produzido nas mitocôndrias.[49] O sistema mitocondrial é o principal sistema de geração de EROs, sendo responsável pelo início de toda a cascata oxidativa e seus efeitos deletérios ao espermatozoide.[43,50] Esse aumento na produção das EROs, não acompanhada pelos sistemas antioxidantes, gera uma série de efeitos prejudiciais (estresse oxidativo), os quais podem ser demonstrados pelas seguintes ações: aumento da peroxidação lipídica na membrana do espermatozoide - ocasionando uma perda da fluidez e alteração da permeabilidade, redução na motilidade, prejuízo da reação do acrossoma, diminuição da atividade mitocondrial, aumento na fragmentação de DNA e aumento da apoptose celular.[49,51-56]

A fertilização é um processo complexo, em que o gameta masculino deve estar em perfeitas condições estruturais e funcionais. Apresentar uma adequada motilidade para alcançar o oócito; reconhecer e liberar as enzimas acrossomais para a capacitação e fusão com a zona pelúcida; fusão das membranas celulares e a existência de um DNA íntegro e estável são características fundamentais para que ocorra uma gravidez.

A integridade do DNA espermático é uma condição essencial para a transmissão precisa do material genético, atualmente considerada um relevante parâmetro do potencial fértil masculino, tanto *in vivo* quanto *in vitro*.[49] A varicocele é uma importante causa de fragmentação de DNA, podendo ocorrer pelo estresse oxidativo, apoptose abortiva e falha da compactação da cromatina.[51,56-58]

A compactação da cromatina ocorre durante o processo de protaminação, no qual as histonas são substituídas por protaminas. A deficiência na expressão da protamina e consequentemente a ocorrência de falhas na compactação do material genético pelo espermatozoide têm sido associadas com a infertilidade masculina, sugerindo dano à integridade do DNA espermático e redução da sua capacidade reprodutiva.[59]

Durante a espermatogênese, a apoptose é um fenômeno natural e necessário para que haja a correta seleção e manutenção de uma quantidade apropriada de células germinativas para serem maturadas pelas células de Sertoli. A varicocele tem a capacidade de alterar esse processo fisiológico, levando à apoptose abortiva. Dessa forma, células com DNA danificado, e portanto, mais suscetíveis ao estresse oxidativo e com menor potencial fértil, são lançadas no ejaculado, prejudicando toda a qualidade seminal.[60,61]

Por fim, pode-se dizer que não existe apenas um mecanismo específico capaz de ocasionar todo o dano à espermatogênese observada em pacientes com varicocele, mas, sim, uma somação de fatores e eventos. Todavia, atualmente deve-se considerar a hipertermia testicular como o principal evento pelo qual ocorre o estresse oxidativo testicular e todo o impacto negativo à espermatogênese proveniente do excesso na produção de espécies reativas de oxigênio.

Diagnóstico

Exame físico

Todo homem em investigação de infertilidade deve ter sua bolsa testicular visibilizada e palpada. Em 1978, Dubin e Amelar cunharam a expressão "bolsa de vermes" para descrever a aparência física de uma varicocele exuberante, conforme a figura 1.[62] Esses mesmos autores propuseram a classificação que ainda hoje é utilizada na rotina da avaliação da varicocele (Tabela 1).

***Figura 1**. Imagem de varicocele grau III.*

***Tabela 1.** Classificação de varicocele e relevância clínica.*

Classificação	Diagnóstico	Relevância clínica
Subclínica	Ultrassom Doppler colorido	Não
Grau I	Não visível. Palpável apenas com a manobra de Valsalva	Não
Grau II	Não visível. Palpável sem a necessidade de manobra de Valsalva	Sim
Grau III	Visível e palpável sem a necessiade de manobra de Valsalva	Sim

A inspeção e a palpação cuidadosa da bolsa testicular são os meios para o diagnóstico correto. A sala do exame físico deve estar com uma temperatura controlada e adequada (> 22ºC e < 25ºC), permitindo a correta avaliação do grau de varicocele. Sabe-se que uma sala fria produz além do encurtamento reflexo da bolsa testicular, uma vasoconstrição do plexo pampiniforme, prejudicando, assim, o diagnóstico de varicocele.[33] O uso de uma luz branca direcionada ao escroto facilita a visibilização dos vasos durante a palpação da bolsa testicular. A varicocele é mais facilmente identificada com o paciente em posição ortostática e executando a manobra de Valsalva conforme figura 2. Durante esse aumento de pressão, as veias varicosas tor-

nam-se mais ingurgitadas e proeminentes. Uma gentil tração da bolsa testicular juntamente com uma suave elevação das estruturas do cordão contra a bolsa testicular auxiliam na identificação de varizes discretas, conforme indicado na figura 3. Caso ainda haja dúvida, pede-se para o paciente ser examinado na posição supina – decúbito dorsal. Nesse momento a descompressão da varicocele é percebida e o diagnóstico firmado. Caso haja persistência, diagnósticos diferenciais deverão ser aventados, como hérnia inguinal, lipoma de cordão ou, mais raramente, tumor retroperitoneal.[33]

Figura 2. *Examinador e paciente em posição correta para detecção de varicocele. Luz branca e temperatura controlada são importantes para o correto diagnóstico.*

Figura 3. *Examinador suspendendo a bolsa testicular com o dedo médio para melhor palpação e visibilização do plexo pampiniforme.*

Exames diagnósticos

Embora o exame físico seja considerado suficiente para a detecção de varicocele, em algumas situações a dúvida diagnóstica pode ocorrer. Varicocelectomia prévia, procedimentos cirúrgicos na própria bolsa testicular, hidrocele e hipersensibilidade do paciente na região são algumas situações que prejudicam o exame apropriado. O exame de ultrassonografia com Doppler colorido (US Doppler) é o exame subsidiário mais realizado nessas situações.[33] O diagnóstico de varicocele apenas pelo exame de US e não confirmado clinicamente é conhecido como varicocele subclínica, sem relevância para o manejo da doença.[33]

A venografia, outro exame para verificação de varicocele, no presente momento é apenas realizada em estudos de pesquisa ou concomitante a procedimento de embolização venosa para tratamento. Apesar de mostrar uma boa sensibilidade, resultados falso-positivos frequentes são inerentes à técnica do estudo. A indicação máxima de venografia ocorre na persistência da varicocele após sua correção cirúrgica, podendo ser diagnóstica e também terapêutica caso realizada de forma simultânea a oclusão da veia refluxiva.[63]

Outras duas técnicas de imagem também têm sido utilizadas para o diagnóstico, como a termografia da bolsa testicular e a cintilografia. A primeira técnica consiste em detectar a alta temperatura testicular proveniente da varicocele captada através do escroto, porém necessita de mais evidência clínica para utilização em larga escala.[64] O segundo exame envolve a injeção venosa de radioisótopo, ocorrendo um acúmulo junto ao plexo pampiniforme dilatado na existência de varicocele. Apesar da alta sensibilidade, alta especificidade e baixos níveis de radiação (em comparação com a venografia), este método diagnóstico é raramente utilizado.[33]

Importante ressaltar que nenhum dos métodos diagnósticos descritos acima devem ser realizados para detecção de varicocele subclínica em pacientes com ausência de doença palpável (ausência de varicocele clínica).[65]

Tratamento

Indicações de correção da varicocele

Poucos assuntos dentro da urologia despertam tanta controvérsia quanto o tratamento da varicocele. Esta situação acontece em função da existência de poucos estudos clínicos prospectivos de qualidade, randomizados e controlados para vieses. O próprio advento da técnica de reprodução assistida de injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), no início da década de 90, fez com que as pesquisas sobre infertilidade masculina sofressem um arrefecimento por parte da comunidade científica, retomadas apenas no início deste século.

Varicocele e infertilidade

A indicação mais comum para o tratamento de varicocele ainda é a infertilidade masculina. Tanto a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM), quanto a Sociedade Americana de Urologia (AUA) recomendam a correção na presença simultânea das seguintes condições: varicocele palpável, alteração da análise seminal e potencial feminino preservado para gravidez natural.[2,65] Esta indicação baseia-se na comprovação científica de que a varicocelectomia melhora os parâmetros seminais de concentração, morfologia e motilidade progressiva e total, além de reduzir a fragmentação de DNA por meio da diminuição do estresse oxidativo.[66] O

diagnóstico ultrassonográfico de varicocele subclínica bem como o de varicocele grau I no exame físico não parecem comprometer a espermatogênese quando achados isoladamente e, portanto, não necessitam de tratamento.[33,36] Contudo, na presença concomitante de varicocele clínica (grau II e III), estudos sugerem que a varicocele subclínica de grau I pode ter um papel na patogênese da infertilidade masculina, devendo ser corrigidos no mesmo tempo cirúrgico.[67,68]

Porém, ainda restam questionamentos quanto à efetividade do reparo da varicocele no aumento das taxas de gravidez espontânea. Essa dúvida reside principalmente em função da existência de apenas quatro grandes ensaios clínicos publicados com o desfecho primário visando a taxa de gravidez natural. Destes, apenas dois mostraram benefícios e o restante foi considerado falho em decorrência de vieses de seleção de pacientes, classificação de varicocele e incertezas quanto aos dados da análise seminal.[69-72] Marmar et al. em uma meta-análise mostraram uma taxa de gravidez natural de 33% em homens submetidos a varicocelectomia, contra 15,5% no grupo controle (sem cirurgia).[73] Çayan et al. em outra meta-análise reportaram 39% de gravidez espontânea após a correção da varicocele, independentemente da técnica empregada.[74] Mesmo quando a correção da varicocele não promove a normalização da espermatogênese, novos estudos mostram que pode haver redução na complexidade da técnica de reprodução assistida e uma melhora nos parâmetros funcionais, gerando assim, melhores chances de sucesso para o casal que necessita de tratamento de fertilização *in vitro* (FIV).[75-77]

No passado recente, a varicocelectomia para infertilidade em adultos era apenas indicada na presença de comprovação de alteração no espermograma. O consenso sobre varicocele da ASRM de 2008 passou a considerar as alterações nas provas funcionais do espermatozoide (fragmentação de DNA, atividade mitocondrial e reação do acrossoma) uma indicação formal de correção cirúrgica, mesmo na presença de análise seminal normal.[65]

Após a correção cirúrgica da varicocele, tradicionalmente as análises seminais devem ser realizadas num intervalo de 3 meses pelo período de 1 ano e o paciente deve ser acompanhado até a comprovação da gravidez.[65]

Varicocele e dor escrotal

A dor escrotal não é um sintoma comumente relacionado à presença de varicocele (incidência estimada em 2 a 10%) e, portanto, outras causas devem ser pesquisadas e excluídas, como: cálculo renal, hérnia inguinal, epididimite, orquite, dor de origem neurológica, dor proveniente do trato gastrointestinal e tumores. Dessa forma, medidas conservadoras como analgésicos, anti-inflamatórios, suspensório escrotal a até acupuntura podem ser tentadas antes de proceder a varicocelectomia. A verdadeira dor relacionada à varicocele não costuma melhorar com medidas conservadoras.[78] A varicocelectomia microcirúrgica costuma gerar resolução completa da dor em até 85% dos casos, enquanto as técnicas não microcirúrgicas apresentam uma média de 70% de cura. Atualmente não existe consenso na literatura sobre fatores preditivos de sucesso de resolução total da dor pós-cirurgia. O sucesso está relacionado à correta indicação da varicocelectomia, devendo ser proposta para casos com dor persistente há mais de 3 meses, sem alívio com as medidas conservadoras e associada com a presença de varicocele palpável.[78,79]

Varicocele e azoospermia não obstrutiva

A azoospermia, até alguns anos atrás, era vista como contraindicação para a realização de varicocelectomia. Recentemente alguns estudos mostraram que mesmo na presença de azoospermia alguns pacientes podem ter benefícios ao serem submetidos à varicocelectomia microcirúrgica. O primeiro benefício seria o aparecimento de espermatozoides móveis no ejaculado, evitando-se o TESE (*Testicular Sperm Extraction*) para a realização do ICSI (*Intracytoplasmic Sperm Injection*). Mesmo que o aparecimento de espermatozoides no ejaculado não ocorra, a cirurgia seria capaz de melhorar o ambiente gonadal pela redução do estresse oxidativo, beneficiando, assim, a espermatogênese e aumentando não só as chances de sucesso de encontrar espermatozoides na biópsia testicular, mas também de produzir embriões de melhor qualidade. Alguns estudos, incluindo uma meta-análise, indicaram que o benefício da cirurgia está intimamente relacionado com o padrão histológico testicular. Testículos com padrão predominante de hipoespermatogênese e parada da maturação tardia mostraram uma chance maior de recuperação de espermatozoides após a cirurgia, ao contrário daqueles com parada de maturação precoce e aplasia de células germinativas (síndrome de células de Sertoli).[80-82]

Estudos prospectivos, randomizados e controlados necessitam ainda ser realizados em homens com azoospermia não obstrutiva para melhor entendimento da função da varicocelectomia na espermatogênese, além de confirmar a verdadeira importância do valor preditivo do padrão histológico testicular nesses pacientes.[82,83] Porém, mesmo que haja aparecimento de espermatozoides no ejaculado, esses pacientes dificilmente deixarão de necessitar do uso de técnicas de reprodução assistida.

Varicocele e testosterona

A presença de testosterona intratesticular é imprescindível para a manutenção da espermatogênese. Vários trabalhos mostram diferentes hipóteses para comprovar a disfunção da produção da testosterona pelas células de Leydig em homens com varicocele.[30,84-86] Os trabalhos realizados para identificar o papel da varicocelectomia na melhora dos níveis de testosterona sempre foram contraditórios e alvos de muitas críticas. Apesar disso, uma meta-análise publicada em 2011 concluiu que a varicocele realmente gera uma redução na produção de testosterona e que a varicocelectomia é capaz de aumentar significativamente os níveis hormonais.[87] Três novos estudos publicados em 2011 e que não fizeram parte dessa meta-análise trouxeram conclusões mais específicas para o assunto: i) varicocelectomia não gera au-

mento de testosterona em homens normogonádicos e ii) varicocelectomia aumenta significativamente os níveis de testosterona em homens com hipogonadismo e infertilidade.[88] Apesar desses achados, todos os estudos envolvendo varicocelectomia e níveis de testosterona devem ser avaliados criticamente, especialmente pela grande variabilidade dos níveis hormonais encontrados em cada indivíduo. Mais pesquisas devem ser realizadas para um melhor entendimento do papel da varicocelectomia na regulação da testosterona, especialmente em pacientes hipogonádicos e inférteis.

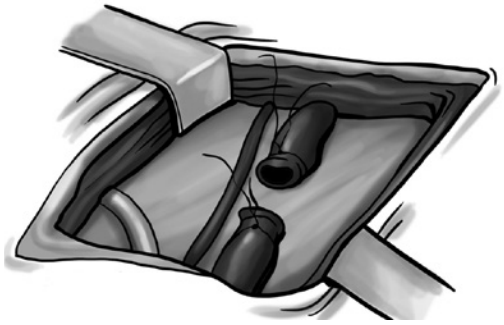
Tratamento cirúrgico

O objetivo da correção cirúrgica da varicocele é a ligadura das veias varicosas, porém com a preservação dos vasos linfáticos, da artéria espermática interna e de todo o compartimento posterior do cordão espermático, compreendendo o vaso deferente, artéria e veia deferenciais. Várias técnicas cirúrgicas são empregadas para esse objetivo, como a radiologia, laparoscopia e a via aberta, cada uma com sua particularidade. As técnicas que empregam o uso de microscópio (inguinal e subinguinal) requerem uma sala cirúrgica com temperatura controlada para evitar vasoconstrição do plexo pampiniforme pelo frio, o que pode resultar em prejuízo ao resultado final do procedimento cirúrgico.

Abordagem retroperitoneal

Conhecida como cirurgia de Palomo, nessa técnica os vasos são expostos no retroperitônio por meio de uma incisão abdominal transversa medial à espinha ilíaca anterossuperior no nível do anel inguinal interno. Referida cirurgia envolve a ligadura da veia e da artéria espermática na saída do canal inguinal. Quando ocorre a preservação da artéria, essa técnica passa a ser denominada de Bernardi.[66] Essa abordagem retroperitoneal apresenta como principal desvantagem a ausência de identificação da veia espermática externa, contribuindo para uma elevada taxa de recorrência – estimada entre 11 e 15% –, além de 8% de formação de hidrocele. Essa técnica parece ser vantajosa em casos com cirurgia inguinal prévia, minimizando riscos de lesão para a artéria testicular e o nervo ilioinguinal. Este procedimento cirúrgico é utilizado com frequência pelos cirurgiões pediátricos[74,89] (Figura 4).

Figura 4. *Abordagem retroperitoneal. A veia espermática interna está ligada, com preservação da artéria testicular.*



Desenho modificado de Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger C. Infertility in the male. 4ª ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2009.

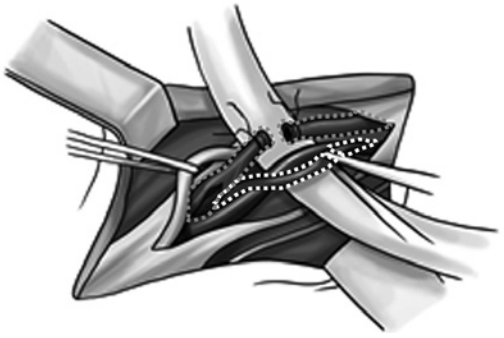
Abordagem laparoscópica

Sua essência é a mesma da técnica de Palomo, porém traz a vantagem da magnificação e menor incidência de hidrocele. Assim como a técnica de Palomo, novamente a veia espermática externa não é abordada. É considerada uma cirurgia muito invasiva para um procedimento que pode ser realizado em ambiente ambulatorial. Apresenta riscos de lesões intestinais e de grandes vasos em decorrência da colocação da agulha de Verres e dos trocartes. Requer, ainda, maior tempo de treinamento pelas dificuldades inerentes à técnica laparoscópica e um custo mais elevado. Uma recente meta-análise apresentou uma taxa de 7,6% de complicações graves em pacientes submetidos ao procedimento laparoscópico, além de uma recorrência de 4,3%.[74,90]

Abordagem inguinal

Conhecida como cirurgia de Ivanissevich, essa técnica necessita de abertura da aponeurose do músculo oblíquo externo e, portanto, um período maior para convalescença. Referido método cirúrgico, assim como a subinguinal, deve ser realizado com auxílio do microscópio. O local desta abordagem tem a vantagem de apresentar um menor número de veias testiculares e vasos de maior calibre, simplificando a complexidade da cirurgia e reduzindo o tempo operatório. Çayan et al. publicaram uma taxa de 2,11% de recorrência e de 0,69% de formação de hidrocele.[91] Esse mesmo grupo publicou, em 2009, resultados com abordagem inguinal macroscópica, mostrando taxas de 2,63% de recorrência e de 7,3% de formação de hidrocele[74] (Figura 5).

Figura 5*. Abordagem inguinal – Técnica de Ivanissevich. A aponeurose do obliquo externo está aberta. A artéria testicular (pontilhado branco) e o deferente estão reparados. Uma veia espermática interna 9 (pontilhado cinza) está seccionada e ligada com fio não absorvível.*



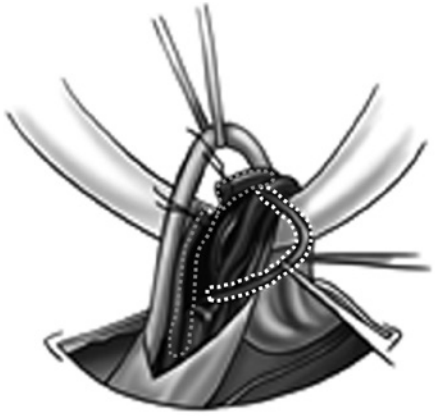
Desenho modificado de Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger C. Infertility in the male. 4ª ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2009.

Abordagem subinguinal

Esta abordagem microcirúrgica, conhecida como técnica de Marmar, é a mais utilizada por urologistas especializados em reprodução humana. Uma incisão oblíqua ou transversa é realizada na altura do anel inguinal externo, incisando-se apenas o tecido subcutâneo, preservando a fáscia e o plano muscular. Dessa maneira, proporciona-se ao paciente menor morbidade e reduzido tempo de recuperação. Apresenta como

principal característica o uso do microscópio, permitindo, com segurança, a preservação de linfáticos e artérias do cordão espermático. Essa técnica é associada à presença de um maior número de veias quando comparada com a abordagem inguinal, característica que exige do cirurgião maior habilidade para a ligadura de todas as veias varicosas, sem comprometer a irrigação arterial testicular e a drenagem linfática. Embora a cirurgia de Marmar seja tecnicamente mais difícil e requeira um aprendizado específico pelo urologista, ela é considerada procedimento de eleição. A taxa de recorrência com o uso desta abordagem é de 1,05%, com apenas 0,44% de formação de hidrocele[33,74] (Figura 6).

Figura 6. *Abordagem subinguinal – Técnica de Marmar. Incisão abaixo do anel inguinal externo. Um dreno de Penrose é utilizado para suspender o cordão espermático. Artéria testicular (pontilhado branco) e o deferente estão reparados. A veia espermática interna (pontilhado cinza) está seccionada e ligada com fio não absorvível.*



Desenho modificado de Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger C. Infertility in the male. 4ª ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2009.

Abordagem radiológica

O cateterismo seletivo e embolização das veias gonadais usando agentes esclerosantes, tecidos oclusivos e espirais metálicas tornou-se, nos últimos anos, uma alternativa para o tratamento da varicocele. Essa abordagem minimamente invasiva pode ser realizada sob anestesia local e leve sedação, reduzindo o tempo de recuperação total para 48 a 72 horas. Entretanto, existem riscos inerentes à técnica, como, por exemplo, a trombose do plexo pampiniforme, a alergia ao contraste e a radiação envolvida na realização do procedimento. A recente meta-análise realizada por Çayan et al. mostrou uma falha de 13% com a embolização.[91] Cassidy et al. fizeram um estudo retrospectivo com 158 homens submetidos a embolização de varicocele uni ou bilateral.[92] No total, 56% dos homens foram submetidos a embolização bilateral, com uma taxa de falha de 21,6%. Tanto a meta-análise de Çayan et al., quanto o estudo de Cassidy et al., apontam a abordagem microcirúrgica como a técnica de maior efetividade para o tratamento da varicocele clínica bilateral. A embolização apresenta-se como uma boa alternativa nos casos de recidiva da varicocele, especialmente após o emprego prévio da técnica microcirúrgica e na presença de uma árvore venosa anômala.

As taxas de gravidez espontânea a as complicações inerentes a cada técnica estão descritas na tabela 2 segundo a meta-análise de Çayan et al.

Tabela 2. *Taxas de gravidez e complicações inerentes a cada técnica.*

Técnica	Taxa de gravidez	Recorrência	Hidrocele	Preservação da artéria testicular
Microcirúrgica	42%	1%	0,4%	Sim
Inguinal macroscópica	36%	3%	7%	Não
Palomo	38%	15%	8%	Não
Laparoscópica	30%	4%	3%	Sim
Radiológica	33%	13%	0%	Sim

Modificado de Çayan et al, 2009.

Varicocele e adolescentes

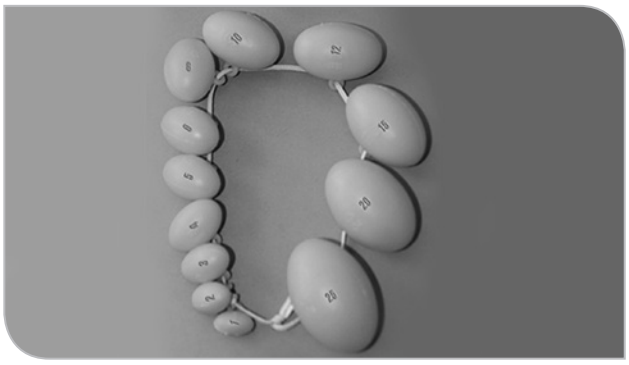
Conforme já observado, nos homens adultos há o consenso de que a varicocele clínica deve ser corrigida cirurgicamente na existência de uma alteração comprovada na análise seminal ou em provas funcionais, melhorando a espermatogênese e possivelmente aumentando as taxas de gravidez, seja de forma natural ou por meio de técnicas de fertilização *in vitro*. Entretanto, esse mesmo consenso sobre indicação cirúrgica não se aplica quando a varicocele clínica é detectada em adolescentes. A imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-testículo no período da adolescência torna o espermograma um exame pouco confiável nessa fase da vida.

Cedenho et al. foram os primeiros autores a publicar o impacto negativo da varicocele no potencial reprodutivo do adolescente ao demonstrarem um prejuízo na ligação do espermatozoide na zona pelúcida.[53] Mori et al. demonstraram, ao estudar 360 adolescentes, o impacto negativo da varicocele clínica tanto no volume testicular, quanto na qualidade seminal. Ao analisar o grupo com varicocele grau III, os autores mostraram uma redução significativa do número de espermatozoides móveis do ejaculado.[5]

O exame físico anual de adolescentes para a detecção de varicocele clínica e a aferição do volume testicular por meio de orquidômetro de Prader (Figura 7) ou ultrassom de bolsa testicular, assumem importante função para a avaliação do dano testicular, bem como para a indicação de varicocelectomia.[65,93] Atualmente, adolescentes com varicocele clínica e redução do volume testicular com diferença acima de 20% em relação ao testículo contralateral apresentam indicação para a correção cirúrgica, preferencialmente pela técnica de Marmar.[65,94] Já está bem consolidado que a recuperação do volume testicular afetado pela varicocele pode ser esperada em até 80% dos adolescentes submetidos à varicocelectomia microcirúrgica, em um efeito denominado "*catch-up growth*".[95,96] Além da recuperação quantitativa, estudos recentes demonstraram que a correção cirúrgica tem a capacidade de

recuperar a integridade do DNA e a atividade mitocondrial, melhorando a qualidade funcional do espermatozoide.[97,98]

Figura 7. *Orquidômetro de Prader para aferição do volume testicular.*



Atualmente a comunidade científica ainda busca critérios mais objetivos para indicação da correção cirúrgica da varicocele em adolescentes. A impossibilidade de obtenção de amostras seminais de adolescentes e a dificuldade de assumir que os valores normais de adultos possam ser aplicados aos púberes – pela imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-testículo – fazem com que bons estudos nesse grupo sejam difíceis e escassos.

Sabe-se que nem todos os adolescentes com varicocele clínica apresentarão perda de seu potencial fértil no futuro, porém muitos outros poderão ter sua espermatogênese gravemente prejudicada. Portanto, questiona-se quais adolescentes se beneficiariam de um tratamento cirúrgico precoce. Além do mais, quais adolescentes com varicocele graus II e III apresentam indicação de correção cirúrgica? Conforme já descrito anteriormente, o espermograma na adolescência ainda não é um exame confiável para avaliação da varicocele, sendo um critério clínico atual para a indicação do tratamento cirúrgico pouco satisfatório, já que o retardo de crescimento testicular seria a comprovação do estabelecimento do dano à espermatogênese.

Assim, a procura de um marcador bioquímico no plasma seminal, indicador precoce de prejuízo à espermatogênese, poderia possibilitar a indicação da correção de varicocelectomia antes da sua expressão clínica observada no espermograma ou na redução do volume no testículo afetado. A descoberta de um possível marcador específico poderia, no futuro, ser utilizada em exames laboratoriais e fazer parte da avaliação clínica em adolescentes com varicocele.

Alguns estudos deram o primeiro passo para a obtenção da identificação desses marcadores. Lima et al. estudaram em adolescentes a proteína HSPA2 (*heat shock protein A2*), responsável por um dos mecanismos de proteção à espermatogênese na presença de estresse térmico. Esse grupo encontrou uma significativa redução do nível de expressão da proteína HSPA2 em adolescentes com varicocele e oligozoospermia em relação ao grupo controle.[99]

Recentemente, a pesquisa do perfil proteico do plasma seminal tem sido utilizada para o estudo da varicocele e seus efeitos no potencial fértil do homem. Essa nova abordagem é mais conhecida como proteômica, um novo campo de estudo e tecnologia que se propõe a analisar de forma global o conjunto de proteínas expressas em uma célula ou tecido.[100] Essa expressão proteica é dinâmica, podendo variar de acordo com as condições que o meio impõe em um dado momento. Por conseguinte, o estudo das proteínas pode gerar informações importantes, como: quais proteínas são expressas, seus níveis de expressão, o momento em que estão sendo produzidas e as respostas celulares em relação às diferentes situações ou tratamentos.

Nesse contexto, Pilch et al. identificaram mais de 900 proteínas no plasma seminal por meio da análise proteômica.[101] A partir daí, algumas proteínas têm sido reconhecidas como possíveis marcadores bioquímicos para identificação de adolescentes com varicocele que poderiam se beneficiar de uma correção cirúrgica precoce.

O estudo de análise proteômica no plasma seminal em adolescentes realizado por Zylbersztejn et al. mostrou diferentes proteínas expressas nos grupos: controle (sem varicocele); grupo varicocele com sêmen normal (VSN) e varicocele com sêmen alterado (VSA).[6] O grupo VSN mostrou expressão aumentada de proteínas relacionadas com a promoção da espermatogênese, enquanto o grupo VSA mostrou hiperexpressão de proteínas ligadas à apoptose. Além do mais, os autores concluíram que algumas dessas proteínas poderiam ser possíveis marcadores bioquímicos no futuro para indicação de varicocelectomia em adolescentes sem a necessidade de aguardar por alterações no volume testicular.[6]

Conclusão

Apesar de várias serem as hipóteses que tentam explicar o dano da espermatogênese pela varicocele, atualmente deve-se considerar o estresse oxidativo proveniente da hipertermia testicular como o principal mecanismo envolvido. A varicocele clínica (Graus II e III) deve merecer atenção médica na presença de infertilidade masculina, pois a correção cirúrgica comprovadamente traz benefícios para todos os parâmetros seminais, além de melhorar a qualidade funcional do espermatozoide. A varicocelectomia microcirúrgica à Marmar deve ser a técnica de escolha empregada no tratamento dos pacientes. Mesmo que poucos estudos clínicos controlados, prospectivos e randomizados estejam disponíveis para comprovar a efetividade da correção cirúrgica para obtenção da gravidez natural, a varicocelectomia ainda é o principal meio disponível para a melhora do potencial fértil masculino.

Perspectivas futuras

Em um futuro próximo, a avaliação clássica de adolescentes com varicocele realizada por meio do espermograma e do volume testicular poderá receber a companhia dos estudos de genômica e proteômica para a melhor caracterização das proteínas do plasma seminal, auxiliando na escolha do adolescente

que poderá se beneficiar de uma cirurgia precoce de correção da varicocele.[102] Ainda há muito a avançar no entendimento da varicocele e suas consequências para a infertilidade. Por caracterizar uma doença tempo-dependente, o estudo e a melhor compreensão das varizes escrotais na adolescência podem trazer respostas que levem à modificação da indicação do tratamento nessa fase da vida, trazendo repercussões benéficas ao potencial fértil futuro desses homens.

Referências

1. Macaluso M, Wright-Schnapp TJ, Chandra A, Johnson R, Satterwhite CL, Pulver A, et al. A public health focus on infertility prevention, detection, and management. Fertil Steril. 2010 Jan;93(1):16 e1-0.
2. Jarow JP, Sharlip ID, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, et al. Best practice policies for male infertility. J Urol. 2002 May;167(5):2138-44.
3. Macleod J. Semen quality in 1000 men of known fertility and in 800 cases of infertile marriage. Fertil Steril. 1951 Mar-Apr;2(2):115-39.
4. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gornish M. Varicocele: a bilateral disease. Fertil Steril. 2004 Feb;81(2):424-9.
5. Mori MM, Bertolla RP, Fraietta R, Ortiz V, Cedenho AP. Does varicocele grade determine extent of alteration to spermatogenesis in adolescents? Fertil Steril. 2008 Nov;90(5):1769-73.
6. Zylbersztejn DS, Andreoni C, Del Giudice PT, Spaine DM, Borsari L, Souza GH, et al. Proteomic analysis of seminal plasma in adolescents with and without varicocele. Fertil Steril. 2012 Oct 1.
7. Gorelick JI, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. Fertil Steril. 1993 Mar;59(3):613-6.
8. Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: a progressive or static lesion? Urology. 1993 Nov;42(5):541-3.
9. Sigman M. There is more than meets the eye with varicoceles: current and emerging concepts in pathophysiology, management, and study design. Fertil Steril. 2011 Dec;96(6):1281-2.
10. Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. Fertil Steril. 1970 Aug;21(8):606-9.
11. Curling T. A Practical Treatise on the Disease of the Testis and of the Spermatic Cord ans Scrotum. Philadelphia, PA: Blanchard & Lea; 1856.
12. Barwell R. 100 cases of varicocele treated by the subcutaneous wire loop. Lancet. 1885;1:978.
13. Tulloch WS. Varicocele in subfertility; results of treatment. Br Med J. 1955 Aug 6;2(4935):356-8.
14. Oster J. Varicocele in children and adolescents. An investigation of the incidence among Danish school children. Scand J Urol Nephrol. 1971;5(1):27-32.
15. Steeno O, Knops J, Declerck L, Adimoelja A, van de Voorde H. Prevention of fertility disorders by detection and treatment of varicocele at school and college age. Andrologia. 1976;8(1):47-53.
16. Robinson SP, Hampton LJ, Koo HP. Treatment strategy for the adolescent varicocele. Urol Clin North Am. 2010 May;37(2):269-78.
17. Shafik A, Moftah A, Olfat S, Mohi-el-Din M, el-Sayed A. Testicular veins: anatomy and role in varicocelogenesis and other pathologic conditions. Urology. 1990 Feb;35(2):175-82.
18. Gokce A, Davarci M, Yalcinkaya FR, Guven EO, Kaya YS, Helvaci MR, et al. Hereditary behavior of varicocele. J Androl. 2010 May-Jun;31(3):288-90.
19. Trussell JC, Haas GP, Wojtowycz A, Landas S, Blank W. High prevalence of bilateral varicoceles confirmed with ultrasonography. Int Urol Nephrol. 2003;35(1):115-8.
20. Siegel Y, Gat Y, Bacher GN, Gornish M. A proposed anatomic typing of the right internal spermatic vein: importance for percutaneous sclerotherapy of varicocele. Cardiovasc Intervent Radiol. 2006 Mar -Apr;29(2):192-7.
21. Amelar RD, Dubin L. Therapeutic implications of left, right, and bilateral varicocelectomy. Urology. 1987 Jul;30(1):53-9.
22. Ahlberg NE, Bartley O, Chidekel N. Right and left gonadal veins. An anatomical and statistical study. Acta Radiol Diagn (Stockh). 1966 Nov;4(6):593-601.
23. Naughton CK, Nangia AK, Agarwal A. Pathophysiology of varicoceles in male infertility. Hum Reprod Update. 2001 Sep-Oct;7(5):473-81.
24. Hudson RW, Perez-Marrero RA, Crawford VA, McKay DE. Hormonal parameters of men with varicoceles before and after varicocelectomy. Fertil Steril. 1985 Jun;43(6):905-10.
25. Steeno O, Koumans J, De Moor P. Adrenal cortical hormones in the spermatic vein of 95 patients with left varicocele. Andrologia. 1976;8(2):101-4.
26. Eliasson R. Prostaglandins and reproduction: a general survey. J Reprod Fertil Suppl. 1973 Jul;18:127-32.
27. Ito H, Fuse H, Minagawa H, Kawamura K, Murakami M, Shimazaki J. Internal spermatic vein prostaglandins in varicocele patients. Fertil Steril. 1982 Feb;37(2):218-22.
28. Ghosh PK, York JP. Changes in testicular testosterone and acid and alkaline phosphatase activity in testis and accessory sex organs after induction of varicocele in Noble rats. J Surg Res. 1994 Mar;56(3):271-6.
29. Rajfer J, Turner TT, Rivera F, Howards SS, Sikka SC. Inhibition of testicular testosterone biosynthesis following experimental varicocele in rats. Biol Reprod. 1987 May;36(4):933-7.
30. Sirvent JJ, Bernat R, Navarro MA, Rodriguez Tolra J, Guspi R, Bosch R. Leydig cell in idiopathic varicocele. Eur Urol. 1990;17(3):257-61.
31. Luo DY, Yang G, Liu JJ, Yang YR, Dong Q. Effects of varicocele on testosterone, apoptosis and expression of StAR mRNA in rat Leydig cells. Asian J Androl. 2011 Mar;13(2):287-91.
32. Zheng YQ, Zhang XB, Zhou JQ, Cheng F, Rao T, Yao Y. The effects of artery-ligating and artery-preserving varicocelectomy on the ipsilateral testes in rats. Urology. 2008 Nov;72(5):1179-84.
33. Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger C. Infertility in the male. 4ª ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2009.
34. Sweeney TE, Rozum JS, Gore RW. Alteration of testicular microvascular pressures during venous pressure elevation. Am J Physiol. 1995 Jul;269(1 Pt 2):H37-45.
35. Setchell BP. The Parkes Lecture. Heat and the testis. J Reprod Fertil. 1998 Nov;114(2):179-94.
36. Zorgniotti AW, Macleod J. Studies in temperature, human semen quality, and varicocele. Fertil Steril. 1973 Nov;24(11):854-63.
37. Brito LF, Silva AE, Barbosa RT, Kastelic JP. Testicular thermoregulation in Bos indicus, crossbred and Bos taurus bulls: relationship with scrotal, testicular vascular cone and testicular morphology, and effects on semen quality and sperm production. Theriogenology. 2004 Jan 15;61(2-3):511-28.
38. Kastelic JP, Cook RB, Coulter GH, Saacke RG. Insulating the scrotal neck affects semen quality and scrotal/testicular temperatures in the bull. Theriogenology. 1996 Apr 1;45(5):935-42.
39. Hjollund NH, Storgaard L, Ernst E, Bonde JP, Olsen J. The relation between daily activities and scrotal temperature. Reprod Toxicol. 2002 May-Jun;16(3):209-14.
40. Goldstein M, Eid JF. Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. J Urol. 1989 Sep;142(3):743-5.
41. Dahl EV, Herrick JF. A vascular mechanism for maintaining testicular temperature by counter-current exchange. Surg Gynecol Obstet. 1959 Jun;108(6):697-705.
42. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. Am J Med. 1991 Sep 30;91(3C):14S-22S.
43. Yin Y, Hawkins KL, DeWolf WC, Morgentaler A. Heat stress causes testicular germ cell apoptosis in adult mice. J Androl. 1997 Mar -Apr;18(2):159-65.
44. Halliwell B. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. Br J Exp Pathol. 1989 Dec;70(6):737-57.
45. Aitken RJ. A free radical theory of male infertility. Reprod Fertil Dev. 1994;6(1):19-23; discussion -4.
46. de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species and human spermatozoa. I. Effects on the motility of intact spermatozoa and on sperm axonemes. J Androl. 1992 Sep-Oct;13(5):368-78.
47. Alvarez JG, Touchstone JC, Blasco L, Storey BT. Spontaneous lipid peroxidation and production of hydrogen peroxide and superoxide in human spermatozoa. Superoxide dismutase as major enzyme protectant against oxygen toxicity. J Androl. 1987 Sep-Oct;8(5):338-48.
48. Lewis SE, Boyle PM, McKinney KA, Young IS, Thompson W. Total antioxidant capacity of seminal plasma is different in fertile and infertile men. Fertil Steril. 1995 Oct;64(4):868-70.
49. Agarwal A, Sharma RK, Desai NR, Prabakaran S, Tavares A, Sabanegh E. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility. Urology. 2009 Mar;73(3):461-9.
50. Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. Urology. 1996 Dec;48(6):835-50.
51. Blumer CG, Fariello RM, Restelli AE, Spaine DM, Bertolla RP, Cedenho AP. Sperm nuclear DNA fragmentation and mitochondrial activity in men with varicocele. Fertil Steril. 2008 Nov;90(5):1716-22.

52. Blumer CG, Restelli AE, Giudice PT, Soler TB, Fraietta R, Nichi M, et al. Effect of varicocele on sperm function and semen oxidative stress. BJU Int. 2011 May 18.
53. Cedenho AP, Spaine DM, Barradas V, Srougi M, Oehninger S. Adolescents with varicocele have an impaired sperm-zona pellucida binding capacity. Fertil Steril. 2002 Dec;78(6):1339-40.
54. Kodama H, Yamaguchi R, Fukuda J, Kasai H, Tanaka T. Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. Fertil Steril. 1997 Sep;68(3):519-24.
55. Restelli AE, Bertolla RP, Spaine DM, Miotto A, Jr., Borrelli M, Jr., Cedenho AP. Quality and functional aspects of sperm retrieved through assisted ejaculation in men with spinal cord injury. Fertil Steril. 2009 Mar;91(3):819-25.
56. Sakkas D, Alvarez JG. Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin, impact on reproductive outcome, and analysis. Fertil Steril. 2010 Mar 1;93(4):1027-36.
57. Bertolla RP, Cedenho AP, Hassun Filho PA, Lima SB, Ortiz V, Srougi M. Sperm nuclear DNA fragmentation in adolescents with varicocele. Fertil Steril. 2006 Mar;85(3):625-8.
58. Sakamoto Y, Ishikawa T, Kondo Y, Yamaguchi K, Fujisawa M. The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele. BJU Int. 2008 Jun;101(12):1547-52.
59. Zini A, Gabriel MS, Zhang X. The histone to protamine ratio in human spermatozoa: comparative study of whole and processed semen. Fertil Steril. 2007 Jan;87(1):217-9.
60. Rodriguez I, Ody C, Araki K, Garcia I, Vassalli P. An early and massive wave of germinal cell apoptosis is required for the development of functional spermatogenesis. EMBO J. 1997 May 1;16(9):2262-70.
61. Sakkas D, Seli E, Bizzaro D, Tarozzi N, Manicardi GC. Abnormal spermatozoa in the ejaculate: abortive apoptosis and faulty nuclear remodelling during spermatogenesis. Reprod Biomed Online. 2003 Oct-Nov;7(4):428-32.
62. Dubin L, Amelar R. The varicocele and infertility. In: Amelar RD, Dubin L, Walsh PC, eds. Male infertility. Philadelphia, PA: Saunders; 1977.
63. Kim J, Shin JH, Yoon HK, Ko GY, Gwon DI, Kim EY, et al. Persistent or recurrent varicocoele after failed varicocoelectomy: outcome in patients treated using percutaneous transcatheter embolization. Clin Radiol. 2012 Apr;67(4):359-65.
64. Kulis T, Kolaric D, Karlovic K, Knezevic M, Antonini S, Kastelan Z. Scrotal infrared digital thermography in assessment of varicocele--pilot study to assess diagnostic criteria. Andrologia. 2012 May;44 Suppl 1:780-5.
65. Report on varicocele and infertility. Fertil Steril. 2008 Nov;90(5 Suppl):S247-9.
66. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. Eur Urol. 2011 Oct;60(4):796-808.
67. Elbendary MA, Elbadry AM. Right subclinical varicocele: how to manage in infertile patients with clinical left varicocele? Fertil Steril. 2009 Dec;92(6):2050-3.
68. Scherr D, Goldstein M. Comparison of bilateral versus unilateral varicocelectomy in men with palpable bilateral varicoceles. J Urol. 1999 Jul;162(1):85-8.
69. Abdel-Meguid TA, Al-Sayyad A, Tayib A, Farsi HM. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. Eur Urol. 2011 Mar;59(3):455-61.
70. Krause W, Muller HH, Schafer H, Weidner W. Does treatment of varicocele improve male fertility? results of the 'Deutsche Varikozelenstudie', a multicentre study of 14 collaborating centres. Andrologia. 2002 Jun;34(3):164-71.
71. Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. Fertil Steril. 1995 Jan;63(1):120-4.
72. Nieschlag E, Hertle L, Fischedick A, Abshagen K, Behre HM. Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. Hum Reprod. 1998 Aug;13(8):2147-50.
73. Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S, et al. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. Fertil Steril. 2007 Sep;88(3):639-48.
74. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioglu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. J Androl. 2009 Jan-Feb;30(1):33-40.
75. Esteves SC, Oliveira FV, Bertolla RP. Clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection in infertile men with treated and untreated clinical varicocele. J Urol. 2010 Oct;184(4):1442-6.
76. McIntyre M, Hsieh TC, Lipshultz L. Varicocele repair in the era of modern assisted reproductive techniques. Curr Opin Urol. 2012 Nov;22(6):517-20.
77. Al Bakri A, Lo K, Grober E, Cassidy D, Cardoso JP, Jarvi K. Time for improvement in semen parameters after varicocelectomy. J Urol. 2012 Jan;187(1):227-31.
78. Shridharani A, Lockwood G, Sandlow J. Varicocelectomy in the treatment of testicular pain: a review. Curr Opin Urol. 2012 Nov;22(6):499-506.
79. Altunoluk B, Soylemez H, Efe E, Malkoc O. Duration of preoperative scrotal pain may predict the success of microsurgical varicocelectomy. Int Braz J Urol. 2010 Jan-Feb;36(1):55-9.
80. Esteves SC, Glina S. Recovery of spermatogenesis after microsurgical subinguinal varicocele repair in azoospermic men based on testicular histology. Int Braz J Urol. 2005 Nov-Dec;31(6):541-8.
81. Abdel-Meguid TA. Predictors of sperm recovery and azoospermia relapse in men with nonobstructive azoospermia after varicocele repair. J Urol. 2012 Jan;187(1):222-6.
82. Weedin JW, Khera M, Lipshultz LI. Varicocele repair in patients with nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. J Urol. 2010 Jun;183(6):2309-15.
83. Mehta A, Goldstein M. Varicocele repair for nonobstructive azoospermia. Curr Opin Urol. 2012 Nov;22(6):507-12.
84. Ando S, Giacchetto C, Colpi G, Panno ML, Beraldi E, Lombardi A, et al. Plasma levels of 17-OH-progesterone and testosterone in patients with varicoceles. Acta Endocrinol (Copenh). 1983 Mar;102(3):463-9.
85. Weiss DB, Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Steinberger E. Leydig cell function in oligospermic men with varicocele. J Urol. 1978 Oct;120(4):427-30.
86. Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff JS, Lee RK, Nelson CJ, Mulhall JP. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. BJU Int. 2011 Nov;108(9):1480-4.
87. Li F, Yue H, Yamaguchi K, Okada K, Matsushita K, Ando M, et al. Effect of surgical repair on testosterone production in infertile men with varicocele: a meta-analysis. Int J Urol. 2012 Feb;19(2):149-54.
88. Fisch H, Hyun G. Varicocele repair for low testosterone. Curr Opin Urol. 2012 Nov;22(6):495-8.
89. Niedzielski J, Paduch DA. Recurrence of varicocele after high retroperitoneal repair: implications of intraoperative venography. J Urol. 2001 Mar;165(3):937-40.
90. McManus MC, Barqawi A, Meacham RB, Furness PD, 3rd, Koyle MA. Laparoscopic varicocele ligation: are there advantages compared with the microscopic subinguinal approach? Urology. 2004 Aug;64(2):357-60; discussion 60-1.
91. Cayan S, Kadioglu TC, Tefekli A, Kadioglu A, Tellaloglu S. Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicocelectomy in the treatment of varicocele. Urology. 2000 May;55(5):750-4.
92. Cassidy D, Jarvi K, Grober E, Lo K. Varicocele surgery or embolization: Which is better? Can Urol Assoc J. 2012 Aug;6(4):266-8.
93. Sakamoto H, Saito K, Ogawa Y, Yoshida H. Testicular volume measurements using Prader orchidometer versus ultrasonography in patients with infertility. Urology. 2007 Jan;69(1):158-62.
94. Kass EJ, Stork BR, Steinert BW. Varicocele in adolescence induces left and right testicular volume loss. BJU Int. 2001 Apr;87(6):499-501.
95. Culha M, Mutlu N, Acar O, Baykal M. Comparison of testicular volumes before and after varicocelectomy. Urol Int. 1998 Aug;60(4):220-3.
96. Kass EJ, Belman AB. Reversal of testicular growth failure by varicocele ligation. J Urol. 1987 Mar;137(3):475-6.
97. Lacerda JI, Del Giudice PT, da Silva BF, Nichi M, Fariello RM, Fraietta R, et al. Adolescent varicocele: improved sperm function after varicocelectomy. Fertil Steril. 2011 Mar 1;95(3):994-9.
98. Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JL, Weber RF, Dohle GR. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. J Urol. 2010 Jan;183(1):270-4.
99. Lima SB, Cenedeze MA, Bertolla RP, Filho PA, Oehninger S, Cedenho AP. Expression of the HSPA2 gene in ejaculated spermatozoa from adolescents with and without varicocele. Fertil Steril. 2006 Dec;86(6):1659-63.
100. Wilkins MR, Pasquali C, Appel RD, Ou K, Golaz O, Sanchez JC, et al. From proteins to proteomes: large scale protein identification by two-dimensional electrophoresis and amino acid analysis. Biotechnology (N Y). 1996 Jan;14(1):61-5.
101. Pilch B, Mann M. Large-scale and high-confidence proteomic analysis of human seminal plasma. Genome Biol. 2006;7(5):R40.
102. Marmar JL. What proteomic analysis of semen can tell us? Fertil Steril. 2012 Nov 29.

Capítulo 19

Dr. Marcello Cocuzza
Dr. Bruno Tiseo
Dr. Ricardo Saade

Correção cirúrgica da azoospermia obstrutiva (reversão da vasectomia; vasoepididimoanastomose; correção da obstrução do duto ejaculatório)

Palavras-chave: azoospermia, azoospermia obstrutiva, infertilidade masculina, vasectomia, vasovasostomia, vasoepididimostomia

Introdução

Azoospermia é definida como a ausência de espermatozoides no ejaculado sendo identificada em aproximadamente 1% dos homens na população geral e em até 15% dos homens inférteis.[1] No passado, homens com azoospermia eram classificados como definitivamente inférteis e a doação de esperma ou adoção eram consideradas as únicas opções.

O advento da fertilização in vitro (FIV), divulgado ao mundo inicialmente por Palermo et al.[2], em 1992, incorporou inúmeros benefícios à reprodução humana, possibilitando a paternidade aos homens com infertilidade decorrente de causas graves, modificando principalmente a abordagem dos pacientes azoospérmicos.[3] Assim sendo, a possibilidade de se obter gestação com um único espermatozoide estimulou o desenvolvimento de modernas técnicas de obtenção de espermatozoide em pacientes com azoospermia, tanto obstrutiva, quanto não obstrutiva.[3,4] Nesse sentido, a recente introdução das técnicas microcirúrgicas em andrologia, além de melhorar os resultados dos procedimentos permitiu a diminuição das complicações precoces e tardias de cirurgias anteriormente realizadas sem magnificação ou microcirurgia.

Durante a realização do diagnóstico de azoospermia é necessária uma avaliação sistemática do paciente, procurando estabelecer uma etiologia e orientar as opções adequadas de tratamento.[5] De modo geral, as etiologias da azoospermia podem ser divididas em pré-testicular, testicular e pós-testicular.[5] As causas testiculares envolvem distúrbios intrínsecos da espermatogênese sendo geralmente irreversíveis e as taxas de gravidez são significativamente baixas.[5]

As causas pré-testiculares e pós-testiculares são geralmente tratáveis, permitindo potencialmente o restabelecimento da fertilidade do homem. As causas pós-testiculares incluem a obstrução do sistema dutal em qualquer local do trato reprodutivo masculino incluindo a realização de vasectomia, obstrução do duto ejaculatório ou processos infecciosos. Neste capítulo serão descritas em detalhes as técnicas de reconstrução do trato reprodutivo por meio de vasovasostomia e vasoepididimostomia desenvolvidas para transpor obstruções no trato genital masculino, suas indicações e resultados atuais. Além disso, iremos descrever as principais causas de obstrução do duto ejaculatório, a técnica cirúrgica detalhada e seus resultados, tanto nos parâmetros seminais, quanto nas taxas de gravidez.

Reconstrução do trato reprodutor masculino em azoospermia obstrutiva

Reconstrução microcirúrgica no tratamento da infertilidade masculina causada por obstrução, embora seja geralmente utilizada durante a reversão de vasectomia, pode ser indicada em outras situações incluindo lesão iatrogênica ou infecção do trato genital por *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia ou Mycoplasma tuberculosis*.[6]

Aproximadamente 750.000 vasectomias são realizadas nos Estados Unidos anualmente, sendo que entre 2% a 6% desses homens solicitarão reversão do procedimento.[7,8] Embora na maioria das vezes a reversão seja motivada por um novo relacionamento ou mudança nos planos de vida, infelizmente também pode ser requisitada após a trágica e inesperada perda de um filho.[6,9] A demanda pela reversão de vasectomia aumentou nos últimos anos pela crescente aceitação da vasectomia como um método seguro e eficaz na contracepção, além do aumento das separações matrimoniais em idade reprodutiva.[8,10]

A reversão de vasectomia é realizada há muitas décadas, no entanto, a utilização das técnicas microcirúrgicas somente foi publicada após a década de 70.[6] Os principais resultados e conceitos relativos à reversão de vasectomias provêm do "*The vasovasostomy study group*", publicado em 1991.[11] Os principais fatores que influenciam o sucesso do procedimento são o intervalo entre a obstrução e a reversão, técnica microcirúrgica, experiência do cirurgião e a qualidade do fluido seminal avaliado do coto epididimário.[11] O achado de espermatozoides inteiros em pelo menos um dos cotos deferênciais durante o procedimento significa sucesso na permeabilidade da anastomose superior a 90%.[12]

O fator isolado mais importante como prognóstico pré-operatório a ser considerado é o tempo de obstrução desde a vasectomia.[11] Apesar disso, resultados satisfatórios podem ser obtidos com intervalos de obstrução acima de 15 anos.[13-15] Além disso, a idade da parceira não representa fator limitante isolado mesmo quando a mulher está acima de 35 anos.[16]

Qual a melhor conduta na azoospermia obstrutiva: reconstrução ou fertilização *in vitro*?

A seleção da melhor opção aos casais cujo marido apresenta azoospermia obstrutiva pode ser um desafio.[6] A aspiração microcirúrgica de espermatozoides do epidídimo (MESA) e a subsequente utilização destes para fertilização *in vitro* (FIV) oferece uma possibilidade imediata de gravidez com resultados relativamente satisfatórios.[16] Apesar disso, essa conduta transfere para a mulher as consequências do estímulo hormonal e potenciais complicações do ciclo de FIV, incluindo aquelas relacionadas à multiparidade. Além disso, existem as complicações relacionadas a crianças geradas por meio de FIV.[17,18] De maneira contrária, a realização da reconstrução do sistema reprodutor oferece a possibilidade de restituição do potencial de fertilidade do casal permitindo a chance da gravidez espontânea diminuindo significativamente as complicações da gestação.

Alguns estudos analisaram o custo-benefício da reconstrução do trato reprodutivo masculino em comparação com a realização de FIV.[19-22] Esses modelos de estudo não são simples de serem realizados, pois devem incluir, além dos custos do procedimento cirúrgico e do ciclo completo de FIV, as complicações e custos relativos à prematuridade e ao primeiro ano de vida da(s) criança(s).[17,19] Os resultados mostram que os custos diretos da FIV relacionados aos hormônios e procedimentos de estímulo, captação e transferência são altos, mas os custos indiretos, relacionados às condições neonatais e gastos com a multiparidade são extremamente superiores.[23] Assim, a grande maioria dos autores aconselha que a reconstrução cirúrgica seja utilizada como método inicial a ser oferecido aos casais, independentemente do tempo de obstrução e idade da esposa, permitindo a chance de uma gravidez espontânea de feto único.[13,20,24]

Escolha da técnica de reconstrução: vasovasostomia ou vasoepididimostomia?

A escolha do tipo de reconstrução depende de diversos fatores, incluindo o tempo de intervalo de obstrução, experiência do cirurgião e principalmente da qualidade do fluido do coto epididimário durante a cirurgia. A Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (em inglês: *American Society for Reproductive Medicine* – ASRM), classificou a avaliação microscópica desse fluido em alguns graus descritos na tabela 1.[25] A associação desses graus com as características de transparência, quantidade e fluidez podem definir o tipo de reconstrução mais correto a ser realizado.

Tabela 1. *Análise microscópica do líquido proveniente do coto epididimário durante reversão de vasectomia.*

Grau	Característica microscópica	Tipo de anastomose
Grau 1	Maioria espermatozoides móveis	Vasovasoanastomose
Grau 2	Maioria espermatozoides imóveis	Vasovasoanastomose
Grau 3	Maioria apenas cabeças de espermatozoides, mas também com cauda	Vasovasoanastomose
Grau 4	Somente cabeças de espermatozoides	Vasovasoanastomose / Vasoepididimoanastomose
Grau 5	Sem espermatozoides	Vasoepididimoanastomose

Quando os achados microscópicos são do grau 1 até o grau 3, a vasovasoanastomose deve ser realizada. Apesar de a visibilização apenas de cabeças de espermatozoides (Grau 4) apresentar resultados razoáveis com a vasovasoanastomose, alguns cirurgiões experientes preferem a realização de vasoepididimoanastomose nessa situação.[11] Quando não são encontrados espermatozoides a visualização direta do epidídimo com magnificação tem grande importância. O achado de uma área endurecida com mudança abrupta da coloração associada à presença de túbulos epididimários dilatados seguidos de túbulos colapsados evidenciam a presença de obstrução; sendo assim, a vasoepididimoanastomose é o procedimento mais indicado. A causa mais provável desse achado é a ruptura dos túbulos epididimários induzida pela pressão retrógrada aumentada no epidídimo causando extravasamento e formação de obstrução local. Nessa situação, a vasoepididimoanastomose é capaz de ultrapassar o ponto de obstrução. No entanto, mesmo quando não são encontrados espermatozoides, mas o fluido é claro e abundante, as taxas de permeabilidade são de 44%, e gravidez

de 31%.[11] Esses resultados enfatizam a importância das características do fluido no momento da escolha da técnica a ser empregada. Quanto mais espesso o fluido no deferente, mais improvável que se encontre espermatozoides, sendo mais provável a realização de vasoepididimoanastomose.

Considerações gerais sobre os procedimentos

A reversão microcirúrgica de vasectomia é um procedimento extremamente delicado devendo ser realizado com o paciente sob anestesia geral.[26] O adequado posicionamento do paciente durante o procedimento é importante já que uma vasovasoanastomose sem complicações dura cerca de 2 a 3 horas, enquanto uma vasoepididimoanastomose bilateral pode se estender até 5 horas. Os pontos de pressão no corpo do paciente devem ser acolchoados além de manter os membros superiores abduzidos a um ângulo menor do que 45° para minimizar o risco de lesão no plexo braquial. Sistemas de compressão sequencial dos membros inferiores também podem ser empregados para prevenir trombose venosa profunda.

A incisão cirúrgica é realizada sobre a localização da vasectomia, sendo as incisões longitudinais que permitem o acesso a um segmento mais longo do vaso deferente, principalmente em casos de longos defeitos do deferente ou quando reconstrução anterior já foi realizada. A incisão normalmente é realizada com aproximadamente 3 cm sendo os cotos deferenciais expostos pela incisão. Nos casos de vasoepididimoanastomose uma incisão maior é realizada estendendo-se no sentido do anel inguinal externo ipsilateral.

A patência do coto inguinal deferencial até a uretra prostática deve ser testada por meio da introdução de um gelco 24G e injeção lenta de 5 a 10 mL de solução fisiológica com cuidado. Quando o líquido não fluir adequadamente durante a tentativa de injeção, a introdução de um fio de prolene 2-0 no coto inguinal poderá ajudar a definir o local da obstrução existente no deferente. Nesses casos, a vasografia anterógrada poderá ser útil e deverá ser realizada por meio da injeção de 5 a 10 mL de solução de contraste a 50% seguida de radiografia ou fluoroscopia para demonstrar a patência do deferente até a uretra ou o local de parada do contraste. Usualmente deve-se suspeitar de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos na região inguinal durante a infância e que possam ter apresentado dificuldade para a concepção antes da vasectomia.[27]

A realização de uma anastomose com sucesso depende de alguns princípios microcirúrgicos. A anastomose, independentemente de ser uma vasovaso ou uma vasoepidídimo, deve ser realizada somente após mobilização adequada dos cotos deferenciais (epididimário e inguinal), evitando-se que seja realizada com tensão. O vaso deferente deve ser mobilizado junto com seu pedículo vascular para minimizar o risco de estenose por isquemia da anastomose. A anastomose não deve permitir nenhum vazamento, pois qualquer quantidade de líquido que extravase no pós-operatório poderá ocasionar a formação de granuloma ao redor da anastomose e posterior estenose.

Técnica de vasovasoanastomose

O procedimento é realizado por meio de uma incisão escrotal, conforme descrito acima. Eletrocautério bipolar é utilizado para hemostasia minimizando a lesão dos tecidos vizinhos. Após adequada mobilização do deferente, a área da vasectomia prévia é ressecada. A fim de prevenir a chance de estenose, a região dos deferentes que será utilizada para anastomose deverá estar com boa vascularização e sem tecido cicatricial. O fluido do coto proximal é examinado em microscópio confirmando a indicação da técnica. Quando são identificados espermatozoides móveis em líquido claro abundante, o fluido pode ser criopreservado para posterior FIV no caso de insucesso da reconstrução, caso seja desejo do casal.

Os resultados quanto à permeabilidade das anastomoses microcirúrgicas e taxas de gestação são substancialmente melhores do que os procedimentos realizados no passado, sem a utilização da microcirurgia e magnificação.[6,11]

Duas das técnicas microcirúrgicas são mais utilizadas atualmente, a anastomose modificada em uma camada, e a realizada em duas camadas, sendo descritas em detalhes abaixo. Não há diferenças estatísticas nas taxas de permeabilidade ou gestação ao se realizar uma vasovasostomia modificada em uma camada ou em dois planos.[11,20,25,28] A escolha dentre essas técnicas depende da experiência e preferência do cirurgião.

Vasovasostomia modificada em 1 camada

Antes da realização da anastomose aplicamos um ponto hemostático com prolene 6-0 periadventício proximamente à região distal dos cotos deferenciais, evitando sangramento no interior da luz da anastomose. A anastomose é realizada com 4 a 6 pontos de espessura total com nylon 9-0 propiciando aproximação acurada das margens mucosas da luz do deferente (Figura 1). A seguir, outros pontos intercalados devem ser realizados no tecido seromuscular entre os pontos de espessura total também com nylon 9-0. Esses últimos pontos não devem passar na luz do deferente, pois podem incluir a parede posterior ocluindo a anastomose.

Figura 1. *Visualização com magnificação de um ponto total microcirúrgico com fio de nylon 9.0 durante reversão de vasectomia. Anastomose realizada em plano único com 8 pontos totais e 6 pontos de reforço muscular externo.*

Vasovasostomia tradicional em 2 camadas

Esta técnica, inicialmente difundida por Silber, em 1977, deve ser realizada por cirurgiões mais experientes em microcirurgia. Os cotos deferenciais são preparados da mesma maneira que na técnica de anastomose em 1 camada. Para manter os cotos posicionados, pontos às 5 e 7 horas, com nylon 9-0, são posicionados na serosa garantindo que a sutura gire durante o procedimento. Seis a oito pontos com nylon 10-0 são realizados somente na mucosa e parcialmente à parede do vaso deferente aproximando com perfeição a mucosa dos cotos. As pontas dos fios devem ser cortadas rentemente aos nós para diminuir o risco de extrusão para a anastomose. Na segunda camada, 6 a 8 pontos, com nylon 9-0, são realizados na seromuscular, sobre a anastomose da mucosa terminando o procedimento.

Apesar de não existir diferença estatística comprovada nos resultados, a anastomose em duas camadas tem sua principal indicação quando existir uma diferença grande de diâmetro dos cotos, sendo o proximal dilatado e o coto distal menor. Assim, com a primeira camada, ocorre uma melhor distribuição e coaptação das bordas mucosas.

Resultados da vasovasostomia

Após uma vasovaso microcirúrgica, em geral, espermatozoides são encontrados no ejaculado em 85 a 90% dos homens, e 50 a 70% das esposas engravidarão.[25,29] Os casais devem ser avisados que o tempo médio de gravidez após o procedimento é de aproximadamente 12 meses.[11] No entanto, em função da falta de uniformidade dos estudos quanto ao intervalo de obstrução, avaliação de fator feminino e diferenças nos critérios utilizados na definição de técnica empregada, é complexa a análise dos resultados de vasovasostomia e vasoepididimostomia. O "*Vasovasostomy Study Group*" é o maior e mais completo estudo sobre os resultados com uma revisão de 1469 homens operados.[11] Nesse estudo foi definida uma relação evidente entre menor intervalo de obstrução e sucesso da reversão (Tabela 2).

***Tabela 2**. Relação entre tempo de obstrução (anos), permeabilidade e taxas de gestação para a vasovasoanastomose microcirúrgica.*

Intervalo entre vasectomia e a reversão	Permeabilidade	Taxa de gestação
< 3 anos	97%	76%
3-8 anos	88%	53%
9-14 anos	79%	44%
> 15 anos	71%	30%

Dados de Belker AM, Thomas AJ, Fuchs EF, et al. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. J. Urol., 145: 505-511, 1991.

Técnica de vasoepididimoanastomose

Vasoepididimostomia é um procedimento meticuloso e desafiador, mesmo para um cirurgião experiente. Aproximadamente 48% das falhas de reversão de vasectomia ocorrem pela não-identificação de obstrução epididimária, onde a correta técnica a ser utilizada deveria ser a anastomose no epidídimo.[30] Existem fórmulas para calcular a chance de necessidade de utilização da anastomose vasoepididimária, evitando que cirurgiões não preparados para a realização desse procedimento realizem uma técnica inadequada. Essas fórmulas utilizam a idade do paciente e o tempo de obstrução, tendo aproximadamente 85% de sensibilidade na identificação de pacientes que poderão precisar de vasoepididimoanastomose.[31,32]

Esse procedimento necessita de magnificação de aproximadamente 30x a fim de conseguir uma adequada visualização do diâmetro luminal do túbulo epididimário que mede 150-250 micrometros, medida que é aproximadamente metade do túbulo deferencial diâmetro luminal de 300-400 micrometros.

Geralmente pode-se observar a região de obstrução epididimária facilmente onde o calibre dos túbulos diminuiu abruptamente. O coto distal do deferente é mobilizado da mesma maneira que na vasovasostomia, mas em uma extensão maior para aproximar-se sem dificuldade do epidídimo. O microscópio é utilizado para realização de toda dissecção do deferente e inspeção do epidídimo, onde antes da realização da anastomose deve-se identificar um túbulo proximal à obstrução que esteja dilatado e com coloração clara, quase transparente. Assim, utiliza-se o bisturi bipolar com baixa tensão para evitar sangramento na abertura do epidídimo e isolamento do túbulo. A dissecção do túbulo deve ser feita com muita delicadeza sem que se abra, pois caso isso ocorra, perde-se os parâmetros para separação dos túbulos adjacentes. Esse túbulo deve ser aberto e o fluido deve ser examinado; a anastomose somente deverá ser realizada quando encontrados espermatozoides móveis, diferente da vasovaso, em que somente é necessária visualização de espermatozoides imóveis ou até mesmo partes deles.

Existem três técnicas mais difundidas para realizar a vasoepididimoanastomose: terminoterminal, terminolateral e intussuscepção terminolateral. Descreveremos abaixo cada técnica.

Vasoepididimostomia terminoterminal

Técnica descrita por Silber, a qual envolve a dissecção de um único túbulo epididimário, sua secção completa e anastomose com o deferente.[33] Inicialmente duas suturas de nylon 9-0 são realizadas às 5 e 7 horas na seromuscular do vaso deferente para mantê-lo próximos à túnica do epidídimo. Realiza-se então quatro pontos com nylon 10-0 com duas agulhas em cada quadrante entre a mucosa do túbulo epididimário e o vaso deferente. Esses pontos não são amarrados até que todos os pontos estejam realizados. No final, pontos unindo a seromuscular do deferente com a túnica do túbulo epididimário são realizados para aproximação com nylon 9-0.

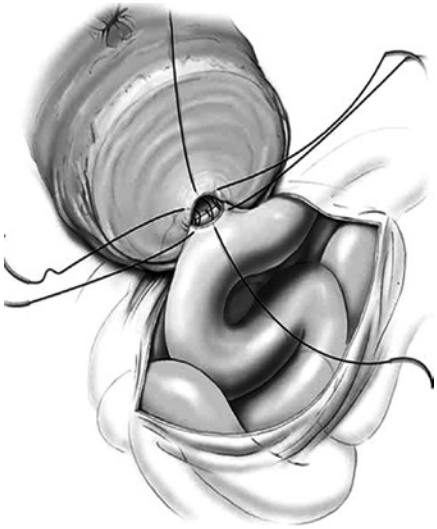
Vasoepididimostomia terminolateral

Nesta técnica popularizada por Thomas, o vaso deferente é fixado à túnica epididimária com pontos de nylon 9-0.[34] Em vez da secção transversal do túbulo epididimário,

é realizada uma secção parcial do túbulo abrindo apenas sua parede anterior. O túbulo somente pode ser aberto após seu completo isolamento e preparação para anastomose, pois após a abertura ele se esvazia e perde sua sustentação, causando colapso das suas paredes e dificultando a passagem dos pontos na luz do túbulo. Após o túbulo aberto, a presença de espermatozoides móveis é confirmada e a anastomose é realizada com fios de nylon 10-0 sendo aplicados quatro a seis pontos entre as mucosas do deferente e túbulo epididimário (Figuras 2 e 3). Completa-se a anastomose com pontos entre a túnica epididimária e a camada seromuscular do vaso deferente com nylon 9-0. Adicionalmente pontos de nylon 9-0 são realizados para ancorar o deferente à camada parietal da túnica vaginal. Esses pontos têm como finalidade prevenir que a anastomose sofra tensão e são realizados longe da região da anastomose.

***Figura 2**. Visualização com magnificação de vasoepididimoanastomose terminolateral do coto do deferente no túbulo epididimário. Anastomose realizada com fio de nylon 10.0 com 5 pontos na mucosa do deferente e no túbulo epididimário e reforço externo com nylon 9.0 .*

***Figura 3.** Desenho esquemático dos 6 pontos passados na anastomose terminolateral.*



Vasoepididimostomia em intussuscepção terminolateral

Introduzida por Berger alguns anos mais tarde, esta técnica foi posteriormente modificada por outros autores.[35] Com ela, objetiva-se permitir a precisão da anastomose terminolateral, mas com a simplificação e diminuição das suturas microcirúrgicas. Em vez da aproximação direta do túbulo ao deferente, nesse método ocorre a introdução do túbulo epididimário na luz do vaso deferente. Como nas técnicas anteriores, dois pontos seromusculares são realizados para ancorar o vaso deferente à túnica epididimária. Ao contrário das outras técnicas, o túbulo apenas é aberto após a passagem dos pontos com nylon 10-0 com duas agulhas em forma de triângulo. Os pontos passados no túbulo ainda intacto são muito mais fáceis pelo fato de os túbulos ainda estarem estruturados e cheios (Figura 3). O túbulo é então seccionado delicadamente no centro do triângulo. Sendo confirmada a presença de espermatozoides no fluido, os pontos são passados de dentro para fora no vaso deferente. Os pontos então são amarrados criando uma invaginação do túbulo na luz do vaso deferente. Ao final, pontos de nylon 9-0 são realizados para aproximar a camada seromuscular do vaso deferente à túnica epididimária (Figura 4).

***Figura 4.** Desenho esquemático dos 3 pontos passados no túbulo epididimário cheio ainda fechado. Linha pontilhada no centro do túbulo demarcando o local de abertura do túbulo. Sutura realizada com nylon 10-0 com duas agulhas.*

Resultados da vasoepididimostomia

Os resultados da vasoepididimoanastomose é significativamente inferior à vasovasoanastomose.[20] Os resultados têm uma grande variação conforme a habilidade e experiência do cirurgião, técnica empregada, nível da obstrução epididimária e a capacidade reprodutiva da parceira. Após uma vasoepididimoanastomose, em geral, espermatozoides são encontrados no ejaculado aproximadamente 65% dos homens, e entre 20 e 40% das esposas engravidarão após 12 meses de tentativas por meio de relação sexual.[25,36,37] Importante lembrar que nessa técnica o aparecimento dos

espermatozoides no ejaculado pode demorar mais de 6 meses. Além disso, aproximadamente 20% das anastomoses podem sofrer obstrução tardia ao procedimento, sendo prudente a criopreservação dos espermatozoides após o retorno inicial ao ejaculado.[36] Os resultados da técnica de intussuscepção terminolateral parecem ser discretamente superiores às técnicas terminoterminal ou terminolateral.[38]

Obstrução do duto ejaculatório

A obstrução dos dutos ejaculatórios (ODE) é um diagnóstico especialmente importante por seu potencial de tratamento. Descrita inicialmente em 1973, a ODE está relacionada à infertilidade masculina em até 5% dos casos.[39,40] O conhecimento da anatomia e fisiologia dos dutos ejaculadores é essencial no manejo da ODE. Anatomicamente, o duto ejaculador é uma estrutura tubular, bilateral, que se inicia na junção dos dutos deferentes e das vesículas seminais percorrendo caminho através da próstata para desembocar na uretra prostática na região do *verumontanum*. O duto apresenta três regiões: uma proximal extraprostática, uma mediana intraprostática e um pequeno segmento distal dentro do *verumontanum* próxima à uretra prostática. Contrariamente ao conhecimento popular, não existe um "esfíncter" muscular responsável pela "continência" da ejaculação ou por evitar o refluxo de urina. Esses fenômenos fisiológicos acontecem pelo ângulo agudo gerado entre a inserção da região distal do duto e a uretra prostática.[41]

A etiologia da ODE pode ser congênita (atresia congênita dos dutos, cisto prostático de linha média de origem do duto Mülleriano (utricular) e duto de Wolffian (diverticular) ou adquirida (pós-cirúrgica, cálculo originado na vesícula seminal, processos infecciosos e inflamatórios.[41,42] Apesar de cistos prostáticos serem encontrados em 5% dos homens em exames de rotina, a frequência chega a 17% quando da realização de ultrassom transretal (UTR) em homens com infertilidade.[43] Nos casos de estenose ou atresia congênita, deve ser realizado aconselhamento genético, principalmente efetuando-se a pesquisa de mutações do gene da fibrose cística onde a prevalência dessas mutações pode chegar a 50% dos casos.[44]

Diagnóstico

Clinicamente a ODE pode se apresentar por meio de hematospermia, dor à ejaculação ou desconforto pélvico.[45] No entanto, a apresentação pode ser assintomática em homens com infertilidade. O toque retal não apresenta alterações na maioria dos casos, embora as vesículas seminais possam ser palpáveis. Os deferentes são sempre palpáveis bilateralmente, sendo que a ausência ou dificuldade de palpação deve chamar atenção para uma possível associação com algum espectro fenotípico das mutações do gene da fibrose cística.

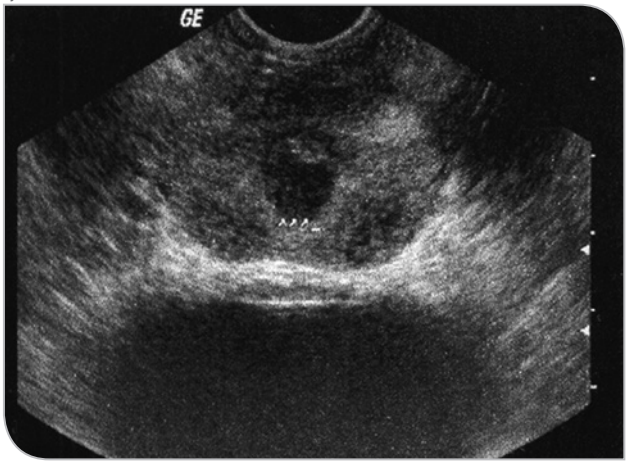
Apesar de não existir um padrão patognomônico dos parâmetros seminais, a obstrução completa dos dutos ejaculatórios causa azoospermia com baixo volume seminal (< 1,5 mL); ausência de frutose e pH seminal ácido podem sugerir tal diagnóstico. A característica típica da obstrução distal é a concomitância do baixo volume seminal associado ao baixo pH, isto ocorre pelo volume ejaculado ser composto, em sua maior parte, pelo líquido básico proveniente das vesículas seminais. Importante lembrar que a frutose é um exame que auxilia na investigação, mas não é essencial, podendo o diagnóstico ser feito apenas com as outras informações da análise seminal. Embora originalmente tenha sido descrita em pacientes azoospérmicos, atualmente é reconhecido que os parâmetros seminais apresentem variações, incluindo oligozoospermia ou astenozoospermia, nas obstruções parciais, conforme demonstrado na tabela 3.[41]

Tabela 3. *Classificação da obstrução dos dutos ejaculatórios segundo os parâmetros seminais.*

Parâmetros seminais	Obstrução completa dos dutos ejaculatórios	Obstrução parcial dos dutos ejaculatórios
Volume Seminal	Baixo	Baixo ou normal
Concentração seminal	Ausente	Baixo
Motilidade espermática	Ausente	Baixo
Frutose no ejaculado	Ausente	Ausente ou baixa

Na última década, o ultrassom transretal (UTR) substituiu a vasografia como principal ferramenta no diagnóstico. As excelentes informações fornecidas pelo UTR fazem deste método um recurso altamente sensível e claramente facilita o diagnóstico dessa condição. Largura da vesícula seminal superior a 1,5 cm ou diâmetro do duto ejaculador superior a 2,3 mm, especialmente associado à presença de cisto ou calcificação ao longo dos dutos, enfatiza o diagnóstico de ODE (Figura 5). Apesar disso, o UTR isolado não é um método muito específico, sendo responsável por alguns falsos-positivos nos quais não são evidenciados benefícios clínicos do tratamento.[46] Além disso, o UTR apresenta limitações importantes nos casos de obstruções funcionais ou obstruções parciais.

Figura 5. *Ultrassonografia transretal mostrando cisto prostático de linha média em paciente com azoospermia obstrutiva por obstrução dos dutos ejaculadores.*



Nos casos altamente suspeitos com achados negativos ou duvidosos ao UTR, a realização da ressonância pélvica magnética com imagens em T2, principalmente utilizando *probe* endoretal, pode fornecer excelente resolução na detecção de pequenos cistos, apesar de não visualizar possíveis calcificações (Figuras 6A e 6B).[47,48]

Figura 6. *Ressonância magnética de pelve em T2 mostrando cisto prostático de linha média de 0,8 cm causando obstrução dos dutos ejaculadores. A. Corte Axial e B. Corte sagital.*

A cistoscopia não acrescenta informações importantes ou auxilia no diagnóstico. As dosagens séricas hormonais de função testicular (FSH, testosterona) são normais, tendo em vista que os pacientes possuem volume testicular normal e espermatogênese preservada. A biópsia testicular, apesar da não diagnosticar a causa ou local da obstrução, evidencia espermatogênese normal e fecha o diagnóstico de azoospermia obstrutiva. Esse procedimento, no entanto, não é realizado de rotina, pois o volume testicular e dosagens séricas da função testicular substituem esse procedimento de forma não invasiva.[49] Importante lembrar que a punção epididimária não deve ser realizada para não causar obstrução do epidídimo.

A punção e aspiração da vesícula seminal guiadas por UTR faz o diagnóstico quando evidencia espermatozoides, nos casos de azoospermia ou na presença de espermatozoides móveis, nos casos de completa astenozoospermia prévia. Apesar disso, esse procedimento é invasivo e geralmente é realizado em ambiente cirúrgico, com anestesia, com estrutura e preparo para realização do tratamento cirúrgico imediatamente após a punção.

Tratamento

O tratamento-padrão consiste na ressecção transuretral utilizando alça de ressecção 24-F combinada com a UTR em tempo real. O procedimento é realizado com o paciente em posição de litotomia e com anestesia locorregional ou geral. Inicialmente deve-se realizar UTR para identificação do cisto e vesículas seminais dilatadas. A seguir, uma punção da vesícula seminal é realizada com agulha fina e aspiração do conteúdo deve anteceder a injeção de 2 a 3 mL de azul de metileno diluído em solução fisiológica, tendo confirmação da entrada do líquido por meio da imagem ultrassonográfica. A injeção de contraste pode ser realizada por meio da punção dos dutos deferentes, sendo descrita como um método sem complicações, apesar disso, os autores desse capítulo recomendam a punção das vesículas seminais.[50]

O ressector é introduzido na uretra e posicionado na loja prostática, proximal do *verumontanum* (Figura 7). A ressecção é guiada pelo UTR e geralmente o cisto localiza-se proximalmente ao *verumontanum* e distalmente ao colo vesical. A ressecção deve ser realizada de forma cautelosa retirando-se poucos fragmentos de tecido prostático até que a região superior do cisto seja removida e a desobstrução seja confirmada com a saída do azul de metileno na uretra. Pressão nas vesículas seminais com o *probe* do ultrasom pode ajudar na identificação do duto ejaculador aberto aumentando a saída do corante (Figura 8). Cauterização da área de ressecção devem ser evitadas, diminuindo as chances de cicatrização e retrações com recidiva da obstrução.

Figura 7. *Desenho esquemático mostrando anatomia do duto ejaculador e esquema de ressecção transuretral dos dutos ejaculadores com ressector 24Fr.*

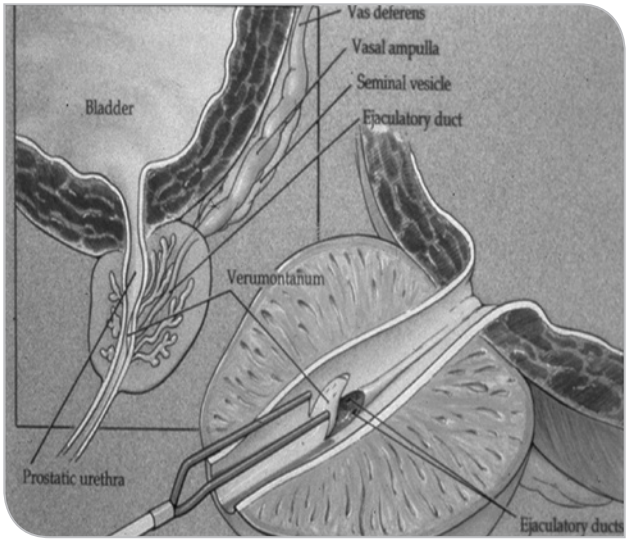
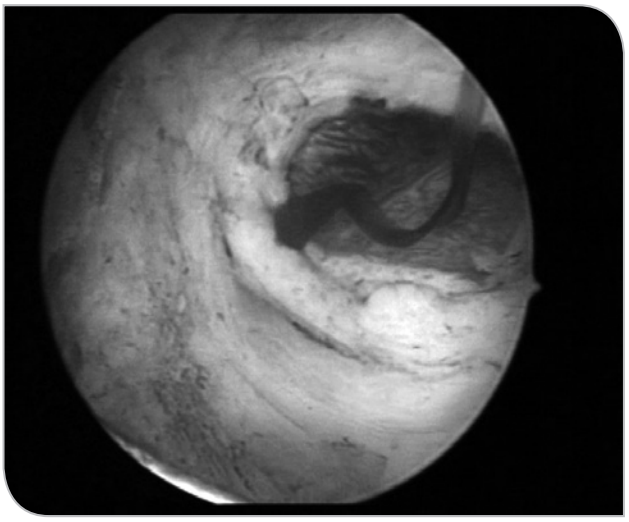


Figura 8. *Imagem durante ressecção transuretral mostrando cisto prostático após ressecção da parte superior e duto ejaculatório direito desobstruído com saída de corante durante pressão da vesícula seminal pelo probe transretal.*



Uma alternativa de tratamento à ressecção, menos invasiva, é a dilatação do duto ejaculatório. Esse procedimento é realizado por meio da canulação do duto seguida da dilatação com balão até aproximadamente 4 mm.[50]

A maioria desses pacientes são indivíduos jovens que não apresentam volumes prostáticos grandes, devendo-se tomar cuidados durante a ressecção pela proximidade do reto. Na ausência de cistos evidentes ou calcificações como parâmetros anatômicos, a ressecção fica ainda mais delicada. Nesses casos é essencial a realização de UTR no intraoperatório para guiar o local e profundidade da ressecção. De modo contrário, os grandes cistos facilitam o procedimento.

Sondagem vesical deve ser mantida por um período de 24 horas. O paciente pode ser orientado a retornar atividade sexual em 5 dias e análise seminal solicitada com 2 semanas do procedimento. A complicação mais comum após a ressecção dos dutos é sangramento, sendo preferencialmente tratado por meio de irrigação contínua com soro fisiológico, evitando ao máximo a cauterização do local. Além disso, o aparecimento de leucocitospermia pode ocorrer pelo refluxo urinário para dutos ejaculatórios após a ressecção.

Após a realização do procedimento descrito acima o aparecimento de espermatozoides no ejaculado acontece em 50 a 75% dos homens previamente azoospérmicos.[51] Os melhores resultados são encontrados após ressecções de grandes cistos ou obstruções parciais podendo atingir 80% dos casos.[52] Apesar disso, a gravidez somente ocorre em 25% dos casais.[41,49] O restante dos homens podem proporcionar a realização de inseminação intrauterina ou fertilização *in vitro.* Antes da realização desses procedimentos é importante pesquisar, por meio de testes específicos, a presença de leucocitospermia ou cultura positiva no ejaculado.

Referências

1. Jarow, J. P., Espeland, M. A., Lipshultz, L. I.: Evaluation of the azoospermic patient. J Urol, 142: 62, 1989.
2. Palermo G., Joris H., Devroey P., Van Steirteghem A. - Pregnancies after intracytoplasmatic sperm injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet, 340: 17-18, 1992.
3. Schlegel, P. N.: Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Hum Reprod, 14: 131, 1999.
4. Silber, S. J., Van Steirteghem, A. C., Liu, J. et al.: High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. Hum Reprod, 10: 148, 1995.
5. Schlegel, P. N.: Causes of azoospermia and their management. Reprod Fertil Dev, 16: 561, 2004.
6. Kolettis, P. N.: Restructuring reconstructive techniques--advances in reconstructive techniques. Urol Clin North Am, 35: 229, 2008.
7. Potts, J. M., Pasqualotto, F. F., Nelson, D. et al.: Patient characteristics associated with vasectomy reversal. J Urol, 161: 1835, 1999.
8. Marquette, C. M., Koonin, L. M., Antarsh, L. et al.: Vasectomy in the United States, 1991. Am J Public Health, 85: 644, 1995.
9. Sheynkin, Y. R., Hendin, B. N., Schlegel, P. N. et al.: Microsurgical repair of iatrogenic injury to the vas deferens. J Urol, 159: 139, 1998.
10. Pile, J. M., Barone, M. A.: Demographics of vasectomy--USA and international. Urol Clin North Am, 36: 295, 2009.
11. Belker, A. M., Thomas, A. J., Jr., Fuchs, E. F. et al.: Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. J Urol, 145: 505, 1991.
12. Goldstein, M., Li, P. S., Matthews, G. J.: Microsurgical vasovasostomy: the microdot technique of precision suture placement. J Urol, 159: 188, 1998.
13. Fuchs, E. F., Burt, R. A.: Vasectomy reversal performed 15 years or more after vasectomy: correlation of pregnancy outcome with partner age and with pregnancy results of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril, 77: 516, 2002.
14. Boorjian, S., Lipkin, M., Goldstein, M.: The impact of obstructive interval and sperm granuloma on outcome of vasectomy reversal. J Urol, 171: 304, 2004.
15. Kolettis, P. N., Sabanegh, E. S., D'Amico A, M. et al.: Outcomes for vasectomy reversal performed after obstructive intervals of at least 10 years. Urology, 60: 885, 2002.
16. Kolettis, P. N., Sabanegh, E. S., Nalesnik, J. G. et al.: Pregnancy outcomes after vasectomy reversal for female partners 35 years old or older. J Urol, 169: 2250, 2003.
17. Bonduelle, M., Joris, H., Hofmans, K. et al.: Mental development of 201 ICSI children at 2 years of age. Lancet, 351: 1553, 1998.
18. Bonduelle, M., Wennerholm, U. B., Loft, A. et al.: A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. Hum Reprod, 20: 413, 2005.
19. Pavlovich, C. P., Schlegel, P. N.: Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. Fertil Steril, 67: 133, 1997
20. Lee, R., Li, P. S., Schlegel, P. N. et al.: Reassessing reconstruction in the management of obstructive azoospermia: reconstruction or sperm acquisition? Urol Clin North Am, 35: 289, 2008.
21. Kolettis, P. N., Thomas, A. J., Jr.: Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. J Urol, 158: 467, 1997.
22. Aboulghar, M. A., Mansour, R. T., Serour, G. I. et al.: Fertilization and pregnancy rates after intracytoplasmic sperm injection using ejaculate semen and surgically retrieved sperm. Fertil Steril, 68: 108, 1997.
23. Bergh, T., Lundkvist, O.: Clinical complications during in-vitro fertilization treatment. Hum Reprod, 7: 625, 1992.
24. Nalesnik, J. G., Sabanegh, E. S., Jr.: Vasovasostomy: multiple children and long-term pregnancy rates. Curr Surg, 60: 348, 2003.
25. Vasectomy reversal. Fertil Steril, 82 Suppl 1: S194, 2004
26. Silber, S. J.: Microscopic vasectomy reversal. Fertil Steril, 28: 1191, 1977.

27. Matsuda, T., Horii, Y., Yoshida, O.: Unilateral obstruction of the vas deferens caused by childhood inguinal herniorrhaphy in male infertility patients. Fertil Steril, 58: 609, 1992.
28. Lee, H. Y.: A 20-year experience with vasovasostomy. J Urol, 136: 413, 1986.
29. Silber, S. J.: Pregnancy after vasovasostomy for vasectomy reversal: a study of factors affecting long-term return of fertility in 282 patients followed for 10 years. Hum Reprod, 4: 318, 1989.
30. Chawla, A., O'Brien, J., Lisi, M. et al.: Should all urologists performing vasectomy reversals be able to perform vasoepididymostomies if required? J Urol, 172: 1048, 2004.
31. Parekattil, S. J., Kuang, W., Kolettis, P. N. et al.: Multi-institutional validation of vasectomy reversal predictor. J Urol, 175: 247, 2006.
32. Parekattil, S. J., Kuang, W., Agarwal, A. et al.: Model to predict if a vasoepididymostomy will be required for vasectomy reversal. J Urol, 173: 1681, 2005.
33. Silber, S. J.: Microscopic vasoepididymostomy: specific microanastomosis to the epididymal tubule. Fertil Steril, 30: 565, 1978.
34. Thomas, A. J., Jr.: Vasoepididymostomy. Urol Clin North Am, 14: 527, 1987.
35. Berger, R. E.: Triangulation end-to-side vasoepididymostomy. J Urol, 159: 1951, 1998.
36. Matthews, G. J., Schlegel, P. N., Goldstein, M.: Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. J Urol, 154: 2070, 1995.
37. Silber, S. J.: Results of microsurgical vasoepididymostomy: role of epididymis in sperm maturation. Hum Reprod, 4: 298, 1989.
38. Schiff, J., Chan, P., Li, P. S. et al.: Outcome and late failures compared in 4 techniques of microsurgical vasoepididymostomy in 153 consecutive men. J Urol, 174: 651, 2005.
39. Farley, S., Barnes, R.: Stenosis of ejaculatory ducts treated by endoscopic resection. J Urol, 109: 664, 1973.
40. Porch, P. P., Jr.: Aspermia owing to obstruction of distal ejaculatory duct and treatment by transurethral resection. J Urol, 119: 141, 1978.
41. Smith, J. F., Walsh, T. J., Turek, P. J.: Ejaculatory duct obstruction. Urol Clin North Am, 35: 221, 2008.
42. Cornel, E. B., Dohle, G. R., Meuleman, E. J.: Transurethral deroofing of midline prostatic cyst for subfertile men. Hum Reprod, 14: 2297, 1999.
43. Kim, E. D., Onel, E., Honig, S. C. et al.: The prevalence of cystic abnormalities of the prostate involving the ejaculatory ducts as detected by transrectal ultrasound. Int Urol Nephrol, 29: 647, 1997.
44. Jarvi, K., Zielenski, J., Wilschanski, M. et al.: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and obstructive azoospermia. Lancet, 345: 1578, 1995.
45. Ilie, C. P., Mischianu, D. L., Pemberton, R. J.: Painful ejaculation. BJU Int, 99: 1335, 2007.
46. Purohit, R. S., Wu, D. S., Shinohara, K. et al.: A prospective comparison of 3 diagnostic methods to evaluate ejaculatory duct obstruction. J Urol, 171: 232, 2004.
47. Engin, G., Kadioglu, A., Orhan, I. et al.: Transrectal US and endorectal MR imaging in partial and complete obstruction of the seminal duct system. A comparative study. Acta Radiol, 41: 288, 2000.
48. Ahmad, I., Krishna, N. S.: Hemospermia. J Urol, 177: 1613, 2007.
49. Hopps, C. V., Goldstein, M., Schlegel, P. N.: The diagnosis and treatment of the azoospermic patient in the age of intracytoplasmic sperm injection. Urol Clin North Am, 29: 895, 2002.
50. Xu, B., Niu, X., Wang, Z. et al.: Novel methods for the diagnosis and treatment of ejaculatory duct obstruction. BJU Int, 108: 263.
51. Jarow, J. P.: Diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction. Tech Urol, 2: 79, 1996.
52. Kadioglu, A., Cayan, S., Tefekli, A. et al.: Does response to treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men vary with pathology? Fertil Steril, 76: 138, 2001.

Capítulo 20

Dr. Sandro C. Esteves
Dr. Daniel S. Zylbersztejn

Técnicas de obtenção de espermatozoides no homem azoospérmico

Palavras-chave: azoospermia obstrutiva, azoospermia não obstrutiva, técnicas de captação de espermatozoides, fertilização *in vitro*, microcirurgia, PESA, TESA, TESE, Micro-TESE, injeção intracitoplasmática do espermatozoide

Introdução

A partir de 1978, com a criação da técnica de fertilização *in vitro* (FIV) clássica por Patrick Steptoe e Robert Edwards, os casais outrora inférteis passaram a ter uma real oportunidade de constituírem sua família.[1] Entretanto, casais com diagnóstico de infertilidade por fator masculino grave, caracterizado por alterações importantes na quantidade e qualidade seminal, continuavam a ter grande dificuldade de alcançar a gravidez apesar da aquisição da FIV.[2] Até um passado recente, esses homens inférteis de forma frequente precisavam utilizar sêmen de doador ou até mesmo partir para adoção para conquistar, de forma definitiva, a paternidade.

Essa situação veio a se modificar a partir de 1992 com o advento da fertilização *in vitro* usando a técnica de injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI).[3] A referida técnica beneficiou não só os homens com oligozoospermia grave, mas também aqueles com diagnóstico de azoospermia. A azoospermia, encontrada em até 3% da população masculina e em até 10% dos homens inférteis, é definida como ausência completa de espermatozoides no ejaculado após centrifugação de todo o material. O diagnóstico definitivo de azoospermia é obtido somente após dois exames repetidos verificarem ausência total de espermatozoides depois de centrifugação e análise cuidadosa de todo o material colhido pelo paciente.[4] Portanto, o urologista deve ter uma atenção especial com o diagnóstico de azoospermia quando o espermograma não relatar que todo o material analisado foi submetido previamente a centrifugação. Por sua vez, a azoospermia é ainda classificada em obstrutiva e não obstrutiva (Tabela 1) e, assim, com prognósticos diferentes tanto para a aquisição de espermatozoides, quanto para a obtenção de uma gravidez.

A azoospermia obstrutiva (AO) é, por definição, a ausência total de espermatozoides no ejaculado após centrifugação de todo o material coletado, em consequência de obstrução bilateral dos dutos seminais. Ela pode ser classificada como congênita ou adquirida, sendo muitas vezes reversível cirurgicamente nos casos de vasectomia ou lesão iatrogênica dos dutos deferentes. Nos casos em que a desobstrução dos deferentes não é indicada ou ainda impossível em função da natureza da lesão (infecções, obstruções congênitas), os espermatozoides devem ser buscados preferencialmente no epidídimo, embora também possam ser colhidos no testículo. A azoospermia não obstrutiva (ANO), por sua vez, é consequência da falência da espermatogênese, seja ela por alteração hormonal, genética ou ainda adquirida. Apesar disso, um homem azoospérmico não obstrutivo não implica necessariamente a definição de esterilidade. No testículo pode haver ilhas intactas expressando os mais variados níveis de espermatogênese, que embora não produzam espermatozoides suficientes para aparecer no ejaculado, podem ser captados cirurgicamente e utilizados nas técnicas de reprodução assistida. Exceto nos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico, os homens com ANO devem ser submetidos a procedimentos cirúrgicos no testículo para a captação de espermatozoides, com chances de sucesso variando entre 30 a 70%.[5]

***Tabela 1**. Candidatos para obtenção de espermatozoides de acordo com o tipo e etiologia da azoospermia.*

Azoospermia obstrutiva	Azoospermia não obstrutiva
Obstrução dutal congênita: Ausência bilateral dos vasos deferentes Síndrome de Young (tríade clínica de sinusite crônica, bronquiectasia e azoospermia obstrutiva) Atresia ou estenose dos dutos ejaculatórios Cisto de próstata de linha média (cistos mülleriano e utricular) Cisto de duto ejaculatório Cisto de vesicular seminal	Falência testicular congênita: Disgenesia testicular/ criptorquidia Anormalidades genéticas (Síndrome de Klinefelter, microdeleção do cromossomo Y*) Aplasia de células germinativas (Síndrome de células de Sertoli) Parada de maturação da espermatogênese
Obstrução dutal adquirida: Pós-infecção (epididimite, prostatite, vesiculite) Pós-cirúrgico (cisto de epidídimo) Pós-vasectomia Pós-cirúrgico (hérnia, cirurgia escrotal, cirurgia de colo vesical, prostatectomia) Iatrogênica (instrumentação endoscópica urológica)	Falência testicular adquirida: Trauma Torção testicular Pós-inflamatório (ex: orquite pós-caxumba) Fatores exógenos (medicamentos esteroides, drogas citotóxicas, irradiação, calor) Doenças sistêmicas (cirrose hepática, insuficiência renal) Tumor testicular Varicocele Pós-cirúrgico (cirurgias que podem comprometer a vascularização testicular, resultando em atrofia gonadal)
Idiopático: Obstrução epididimária idiopática	Idiopático (etiologia desconhecida)

**A probabilidade de obtenção de espermatozoides pelas técnicas de aquisição é virtualmente nula quando o paciente é portador de microdeleção de cromossomo Y em AZFa e/ou AZFb.*

O progresso tecnológico adquirido após o advento da ICSI permitiu a sofisticação das técnicas de captação dos espermatozoides. Vários são os métodos existentes, mas a escolha ocorrerá em razão do tipo de azoospermia, além da preferência e da experiência do urologista (Tabela 2).[6] Independentemente do tipo de técnica empregada, alguns objetivos devem ser visados pelo urologista: (i) aquisição de um adequado número de espermatozoides para uso a fresco e para criopreservação; (ii) aquisição de espermatozoides com a melhor qualidade possível; e (iii) redução ao máximo de dano ao trato reprodutivo, mantendo a funcionalidade do tecido e preservando-o para futuras abordagens caso necessário.[7]

Este capítulo tem como objetivo prover os leitores de uma revisão crítica e atualizada sobre as diferentes técnicas cirúrgicas de obtenção de espermatozoides em homens azoospérmicos, mostrando as indicações, características, vantagens e desvantagens de cada procedimento.

***Tabela 2.** Técnicas de obtenção de espermatozoides, acrônimos e as respectivas indicações.*

Técnica	Acrônimo	Indicação
Aspiração percutânea de sptz epididimários	PESA	Somente em AO
Aspiração microcirúrgica de sptz epididimários	MESA	Somente em AO
Aspiração de sptz testiculares	TESA; TEFNA[1]	Falha da PESA/MESA na AO Agenesia epididimária Histologia testicular favorável na ANO[2]
Extração de sptz testiculares	TESE	Falha da PESA/MESA ou da TESA na AO Casos de ANO
Extração microcirúrgica de sptz testiculares	MicroTESE	Somente casos de ANO

AO: azoospermia obstrutiva; ANO: azoospermia não obstrutiva; sptz: espermatozoides
[1] Aspiração testicular por agulha fina (TEFNA) é uma variante técnica da TESA
[2] Hipoespermatogênese

Avaliação do homem azoospérmico prévio à cirurgia

Ao indicar a cirurgia para a obtenção dos espermatozoides em homens azoospérmicos, alguns cuidados prévios importantes ao procedimento cirúrgico necessitam ser observados pelo urologista.

A identificação do tipo de azoospermia é de fundamental importância para a realização do procedimento mais adequado para o paciente. A história clínica, o exame físico, o perfil hormonal e a análise seminal são os principais exames que em até 90% das vezes indicarão ao urologista o tipo de azoospermia a ser tratado.[8]

Independentemente do tipo de azoospermia ou da técnica empregada para a obtenção dos espermatozoides, exames pré-operatórios nos homens acima de 40 anos deverão ser solicitados, como: raio X de tórax, eletrocardiograma, hemograma e coagulograma. Todos os pacientes candidatos às técnicas de reprodução assistida devem ser pesquisados quanto a presença de agentes infecciosos (HIV, HTLV, Hepatites B e C, sífilis), para que sejam evitados riscos de contaminação da equipe médica, do laboratório e do próprio embrião. É importante ressaltar que homens com sorologia positiva deverão ter o material manipulado nos laboratórios preparados para esse fim, e no caso de criopreservação, os espermatozoides deverão ser estocados em tanques separados de acordo com o tipo de infecção diagnosticada.[6]

Azoospermia obstrutiva (AO)

Homens com azoospermia obstrutiva (AO) caracterizam-se, na maioria das vezes, por apresentar a espermatogênese intacta, testículos de volumes normais e perfil hormonal inalterado (FSH e testosterona). No exame físico pode-se constatar os epidídimos ectasiados na palpação da bolsa testicular,

bem como ausência dos dutos deferentes, cistos ou aumento da vesícula seminal por meio do toque retal.[9]

Nos casos de AO adquirida por vasectomia ou lesões iatrogênicas dos deferentes, é recomendada ao infertileuta a avaliação da esposa para o melhor entendimento do potencial existente de gravidez natural do casal. Quando as condições para uma gravidez natural existirem, será sugerida a cirurgia de recanalização do deferente como primeira opção de tratamento oferecida ao casal.

A ausência congênita bilateral dos vasos deferentes (ACBD) e obstrução dos dutos ejaculadores (ODE), tradicionalmente, apresentam uma análise seminal com baixo volume (<1,0 mL) e um pH ácido (<7,0). O diagnóstico diferencial entre as duas condições é a presença dos dutos deferentes na ODE. O infertileuta deverá ter especial atenção nos casos de diagnóstico de ACBD, síndrome de Young (caracterizada por sinusite crônica, bronquiectasia e AO) e causas idiopáticas de obstrução, pois esses homens têm um grande risco de serem portadores de mutações do gene da fibrose cística. Falha na identificação do gene mutado da fibrose cística não significa necessariamente ausência de doença, mas talvez uma incapacidade do exame em detectar as mais de 1.000 mutações existentes. Antes de proceder o tratamento de reprodução assistida, as esposas desses homens necessitam, de forma obrigatória, ser pesquisadas para mutações desses genes, já que a mutação heterozigota do referido gene é encontrada em até 4% da população brasileira.[10] Dessa forma, evita-se que a prole desses homens afetados pela fibrose cística tenha a mesma doença ou ainda formas clínicas mais graves, como o acometimento pulmonar e pancreático.

Azoospermia não obstrutiva (ANO)

Homens com ANO podem também apresentar volume testicular e perfil hormonal normais, porém o espermograma usualmente mostrará um volume acima de 1,5 mL e pH >7,0. Entretanto, na clínica médica é comum a falência testicular ser acompanhada por uma elevação do FSH, sem necessariamente haver modificação nos níveis de testosterona. Alguns autores preconizam a biópsia testicular, pois, além de um diagnóstico definitivo pela histologia, apresenta um valor preditivo para encontrar espermatozoides de acordo com o padrão constatado. O diagnóstico histológico de hipoespermatogênese e parada de maturação tardia apresentam maiores chances de que sejam encontrados espermatozoides do que os padrões conhecidos como parada de maturação precoce e síndrome de células de Sertoli (aplasia de células germinativas). No caso da hipoespermatogênese, as chances de obtenção de espermatozoides chegam a até 90%. Mesmo o padrão histológico de aplasia de células germinativas não exclui a chance de se encontrar espermatozoides, já que a distribuição da espermatogênese em homens com ANO é extremamente heterogênea.[8,11,12] Por essa razão, a biópsia diagnóstica em homens com suspeita de ANO apresenta limitações e não deverá ser realizada de rotina.

Na presença de uma causa clínica evidente para homens com ANO, como criptorquidia, orquite ou tumor de testículo, a avaliação genética poderá ser dispensável. Contudo, quando não há nada na história que explique a falência testicular, os exames de cariótipo e microdeleção de cromossomo Y deverão ser pesquisados de forma obrigatória. Essas alterações genéticas poderão ser vistas em até 15% dos homens com ANO. A microdeleção de cromossomo Y é o único teste genético com verdadeiro valor prognóstico para obtenção de espermatozoides. Pacientes azoospérmicos com microdeleção na região AZFc possuem até 70% de chances de apresentar espermatozoides dentro do testículo. Essa chance se resume a praticamente zero quando as microdeleções estão presentes nas regiões AZFa ou AZFb.[13] A síndrome de Klinefelter, por sua vez, é a alteração de cariótipo mais frequente encontrada em homens com ANO. Mesmo nesses homens, estudos mostram uma taxa de sucesso das técnicas de obtenção de espermatozoide que variam entre 48 a 66,6%.[14,15] Nos homens que apresentam alterações genéticas, ressalta-se a importância de um aconselhamento genético prévio ao procedimento de ICSI.

Técnicas para obtenção de espermatozoides

Atualmente não existe um consenso na literatura sobre a melhor técnica para aquisição de espermatozoides em homens com AO ou ANO. Biópsias percutâneas ou a céu aberto, tanto no epidídimo quanto no testículo, estão disponíveis. A ausência de ensaios clínicos randomizados e controlados para a comparação das técnicas contribui para esse panorama.[16] As recomendações clínicas atuais são baseadas em estudos de pouca evidência clínica, mas que contribuem para um melhor entendimento das vantagens e desvantagens inerentes a cada técnica existente.

De modo geral, a aquisição de espermatozoides provenientes do epidídimo apenas deverá ser indicada em casos de AO. Já a obtenção dos espermatozoides originários do testículo poderá ser realizada tanto nos casos de AO, como nos casos de ANO. No momento da aquisição do material, um técnico em análise seminal deverá estar dentro da sala cirúrgica para receber o material captado, oportunidade em que confirmará a presença dos espermatozoides, sua quantidade e a presença de motilidade. Esses parâmetros são fundamentais para que o técnico ajude na orientação do cirurgião na procura da melhor área durante o processo de captação. O material captado também poderá ser enviado diretamente ao laboratório de fertilização *in vitro* para que seja procedida tal análise, desde que este esteja anexo ao centro cirúrgico. Quanto maior a quantidade de espermatozoides móveis coletado, mais fácil será o trabalho do embriologista com os gametas a fresco e melhor será a criopreservação do material para seu uso futuro.

Seja qual for a técnica de biópsia utilizada, alguns princípios básicos deverão ser seguidos para que a qualidade do material colhido não seja prejudicada. Sabe-se que a conta-

minação por bactérias e o contato de grande quantidade de sangue com os espermatozoides são uma grande fonte de radicais livres e, por consequência, de estresse oxidativo. Isso traz enorme perda para a criopreservação do material adquirido para uso futuro, já que a qualidade funcional do espermatozoide poderá sofrer prejuízo.[17] Dessa forma, uma antissepsia cutânea cuidadosa, ausência de contato direto do material cirúrgico com a pele do paciente e uma hemostasia rigorosa durante todo o procedimento deverão ser perseguidos pela equipe cirúrgica.

As técnicas percutâneas para captação de espermatozoides usualmente requerem um tempo menor de convalescença quando comparados com as técnicas abertas. Os pacientes reassumem suas atividades normais em 1 dia para as técnicas percutâneas e de 2 a 3 dias para as técnicas abertas. É usualmente solicitado ao homem se abster de esforços físicos extenuantes e não ejacular por cerca de 7 a 10 dias após o procedimento.

Obtenção de espermatozoides epididimários

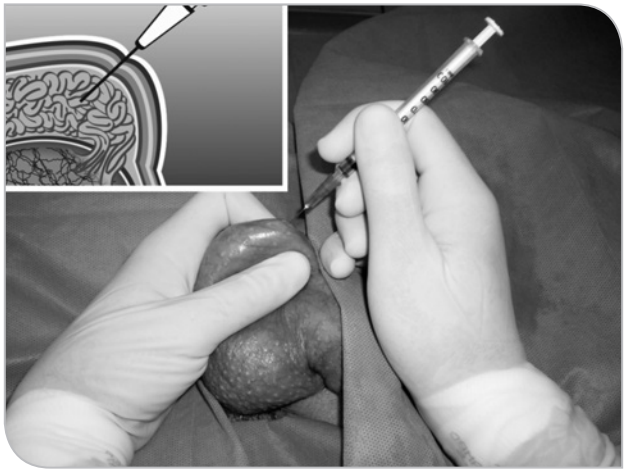
Conforme descrito anteriormente neste capítulo, a obtenção de espermatozoides epididimários pode ser realizada em todas as etiologias de azoospermia obstrutivas na presença de uma espermatogênese intacta. A tabela 1 mostra todas as causas existentes de AO. As indicações mais comuns encontradas na prática clínica para esta abordagem epididimária de recuperação de espermatozoides são a vasectomia (para os pacientes não candidatos à microcirurgia de reversão) e a ausência congênita bilateral dos vasos deferentes. Importante ressaltar que os homens vasectomizados que optaram pela fertilização *in vitro* e, portanto, pela captação de espermatozoides epididimários, tornam-se geralmente inviabilizados para uma futura cirurgia de recanalização dos deferentes, embora existam alguns relatos de sucesso de recanalização após aspirações percutâneas do epidídimo.[18, 19]

Aspiração percutânea de espermatozoides epididimários (PESA)

Este método foi descrito pela primeira vez por Craft e Shrivastav em 1994, despertando nos pesquisadores da área uma série de discussões sobre os benefícios da referida técnica sobre os procedimentos vigentes.[20] Considerada um método pouco invasivo, ela pode ser realizada por meio de uma anestesia local no cordão espermático. Recomenda-se sedação intravenosa concomitante para redução do desconforto do paciente durante o procedimento.

Técnica: após o bloqueio anestésico, o cirurgião isola o epidídimo com a mão não dominante, estabilizando a estrutura-alvo entre os dedos médio, indicador e polegar, enquanto a área testicular é posicionada sobre a palma da mão. Uma agulha de 29 gauge conectada a uma seringa de 1 mL é inserida na cabeça do epidídimo através da pele escrotal, evitando-se transfixar pequenos vasos. Realiza-se uma pressão negativa durante movimentos delicados para dentro e para fora no interior do epidídimo até a entrada de fluido na seringa.[21] O material colhido é colocado em meio líquido a uma temperatura de 37ºC e enviado para avaliação laboratorial (Figura 1). O procedimento é continuado em diferentes locais do epidídimo, privilegiando as porções da cabeça e do corpo do epidídimo até a recuperação adequada para a realização da ICSI. Quanto mais distal no epidídimo, maior a probabilidade de se encontrar espermatozoides imóveis, senescentes e com alta taxa de estresse oxidativo pela grande presença de macrófagos e células inflamatórias. Deve-se evitar o uso desses exemplares na técnica de fertilização *in vitro*, pois as chances de sucesso do tratamento diminuem.

Figura 1. Aspiração Percutânea de Espermatozoides do Epidídimo (PESA). *O epidídimo é estabilizado entre os dedos indicador e polegar. A agulha (29 gauge) é inserida no interior do epidídimo através da pele (vide detalhe no canto superior esquerdo). O fluido epididimário é aspirado para o interior da seringa contendo meio de cultura tamponado, e posteriormente o material é enviado ao laboratório para análise.*



As vantagens dessa técnica sobre a abordagem aberta são um menor custo para o paciente, menor dor no pós-operatório e a ausência da necessidade de realização de anestesia geral, além de uma reduzida curva de aprendizado pelo urologista.[6] Citadas características fazem com que atualmente a PESA seja bastante utilizada por clínicas de reprodução humana. A técnica de PESA é a escolhida pelos profissionais da Androfert em pacientes com azoospermia obstrutiva.[22] Os críticos dessa técnica, entretanto, apontam potenciais desvantagens, entre elas: a coleta de pouco material para criopreservação, necessitando de nova cirurgia caso o casal não obtenha a gravidez e o risco de sangramento interno, ocasionando hematoma no pós-operatório.

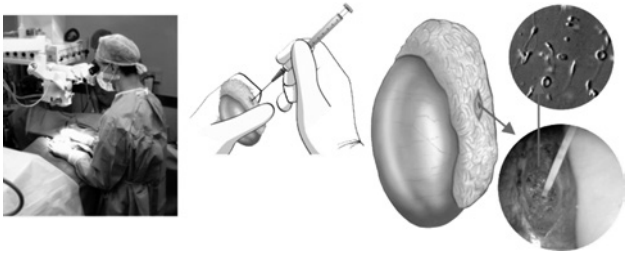
Aspiração microcirúrgica de espermatozoides epididimários (MESA)

O primeiro procedimento de aspiração microcirúrgica de espermatozoides do epidídimo foi descrito em 1985 por Temple-Smith.[23] Essa cirurgia permite que uma grande quantidade de espermatozoides possa ser

recuperada do epidídimo e, além de ser utilizado a fresco para a ICSI, possa também ser criopreservado para inúmeros tratamentos posteriores. Por se tratar de um procedimento microcirúrgico, o cirurgião deve ter aptidão e treinamento com as técnicas microcirúrgicas para executar o procedimento. A anestesia preferencial para esta abordagem é a geral, embora a anestesia epidural também possa ser utilizada. Dessa forma, evita-se que movimentos involuntários do paciente ocorram durante o procedimento e prejudiquem a execução da técnica.[5, 6]

Técnica: a bolsa testicular é incisada por planos até a exteriorização do testículo através da bolsa testicular. O epidídimo é examinado e sua túnica aberta. O túbulo epididimário ectasiado é então dissecado e aberto com uma tesoura microcirúrgica. O fluido proveniente desta abertura é aspirado com um tubo de silicone conectado a um sistema de pressão a vácuo (ou, de forma mais simples, a uma seringa de 1 mL). Em seguida o fluido colhido é então colocado em um meio de cultura a 37ºC e analisado pelo técnico em análise seminal por microscopia óptica (Figura 2). Essa análise será fundamental para que haja a manutenção ou a correção do local de aspiração para recolhimento de material de boa qualidade. Caso não haja espermatozoides com boa motilidade no local incisado, o cirurgião deverá procurar nos túbulos mais proximais, sempre em direção à região da cabeça epididimária, podendo chegar até a *rete testis*. Na falha em encontrar uma grande quantidade de espermatozoides móveis, o epidídimo contralateral deverá ser abordado. Caso a MESA não seja efetiva em captar espermatozoides móveis, a extração de espermatozoides testiculares é indicada no mesmo tempo cirúrgico. Ressalta-se que não há necessidade de fechamento do túbulo epididimário, mas uma hemostasia rigorosa deverá ser realizada. A túnica vaginalis é suturada com fio absorvível e o testículo recolocado para dentro da bolsa testicular e os planos teciduais fechados.

Figura 2. Aspiração Microcirúrgica de Espermatozoides do Epidídimo (MESA). *O testículo e o epidídimo são exteriorizados. A túnica do epidídimo é incisada numa área que contenha túbulos visivelmente dilatados. Disseca-se e secciona-se um túbulo único de modo a permitir o extravasamento do fluido epididimário. O fluido é aspirado com auxílio de uma cânula plástica flexível (26 gauge) acoplada a uma seringa contendo meio de cultura tamponado, e o material é enviado ao laboratório para análise.*



Uma variante dessa técnica é conhecida como Mini-MESA.[24] Essa denominação decorre da reduzida incisão na pele escrotal (apenas 1 cm) e da manutenção do testículo dentro da bolsa testicular. Apenas o epidídimo é exteriorizado após a abertura da túnica vaginal. O restante do procedimento prossegue de forma semelhante à MESA. A anestesia geral é a preferida para a realização desta técnica. A técnica de Mini-MESA é a escolhida pelo Setor de Reprodução Humana da UNIFESP em pacientes com azoospermia obstrutiva.

Obtenção de espermatozoides testiculares

O uso de espermatozoides testiculares para o tratamento de infertilidade masculina pode ser utilizado tanto em casos de azoospermia não obstrutiva (ANO) bem como obstrutiva (AO). No entanto, pacientes com clínica de AO deverão, de forma preferencial, ser abordados pelas técnicas de PESA ou MESA, deixando a biópsia testicular para os casos em que não houver sucesso de captação no epidídimo. Essa opção pela abordagem inicial epididimária ocorre em função de a recuperação de espermatozoides no testículo ser usualmente limitada em quantidade. Além disso, a motilidade inicial das amostras testiculares tende a ser insatisfatória ou até mesmo ausente, prejudicando a criopreservação. Com o aprimoramento das técnicas de laboratório, a motilidade dos espermatozoides testiculares pode melhorar após a incubação *in vitro* em meio de cultura apropriado.[2,25,26]

Dessa forma, a principal indicação de procura de espermatozoides testiculares ocorre nos pacientes com ANO. Conforme descrito anteriormente neste capítulo, várias são as causas da falência testicular primária como por exemplo: síndrome de Klinefelter, microdeleções do cromossomo Y, criptorquidia, orquite viral e disruptores endócrinos.[5,6] Existe ainda a presença de inúmeros outros fatores de agravo à fertilidade masculina, como varicocele, tabagismo, poluição, obesidade, que, de forma isolada ou em ação conjunta, podem acarretar o estado de hipogonadismo hipergonadotrófico, levando o homem à falência da espermatogênese.[27]

Aspiração de espermatozoides do testículo (TESA)

De todos os procedimentos que visam a captação de espermatozoides testiculares, a TESA é o menos recomendado para seu uso na ANO, embora na prática clínica muitos urologistas façam uso dela. A praticidade para a equipe médica, a pronta recuperação após o procedimento e o baixo custo para os pacientes são as principais virtudes que fazem da TESA um procedimento bastante utilizado. Nos pacientes azoospérmicos obstrutivos com falha do PESA ou naqueles azoospérmicos não obstrutivos, porém com bom prognóstico em função de presença de hipoespermatogênese, a TESA costuma ser um método eficiente para a recuperação de espermatozoides. Esteves et al. ao estudarem 176 pacientes

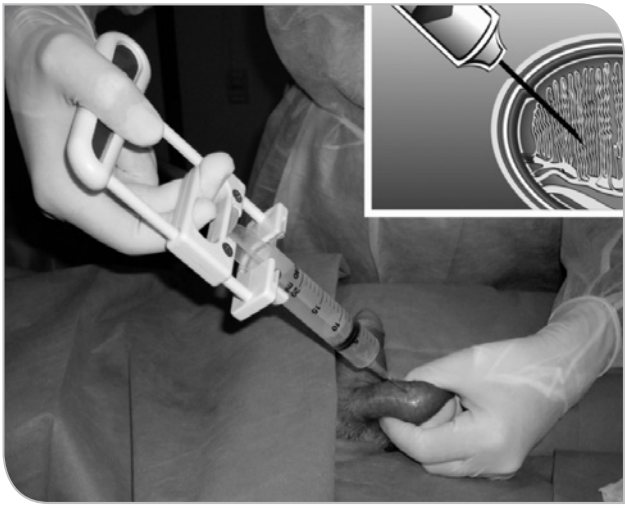
submetidos à TESA por ANO mostraram que a histologia testicular apresenta um importante valor preditivo para recuperação de espermatozoides. A taxa de recuperação global foi de 64,4%, porém apenas de 20,7% e de 33,3% nos casos de aplasia de células germinativas e de parada de maturação, respectivamente. Já nos casos de ANO com hipoespermatogênese ou em TESA prévia com sucesso, o estudo mostrou que as taxas de captação foram de 100% e de 82,3%, respectivamente.[11]

Técnica: após o bloqueio anestésico do cordão espermático, o testículo é estabilizado na mão esquerda. Uma agulha de 18 gauge acoplada a uma seringa de 20 mL é inserida no testículo através da pele na face anteromedial ou anterolateral do polo superior do testículo, em um ângulo oblíquo em direção ao polo médio e inferior. Realiza-se, então, uma pressão negativa durante movimentos para dentro e para fora no interior do testículo até a entrada de pequeno fragmento de parênquima dentro na seringa. Quando o material é aspirado, a agulha deve ser retirada delicadamente de dentro do parênquima testicular enquanto o cirurgião mantém a pressão negativa na seringa. O material, sequentemente, é depositado em um recipiente com meio de cultura aquecido e enviado para análise laboratorial (Figuras 3 e 4). Caso o material proveniente não tenha sido satisfatório, o testículo contralateral deve ser submetido à TESA no mesmo tempo cirúrgico.

A TESA apresenta uma eficiência de recuperação de espermatozoides em pacientes com ANO que varia de 10 a 30%.[28] Em casos favoráveis, como na presença de hipoespermatogênese ou TESA prévia com sucesso, as chances de captação variam entre 70 a 100%.[11,29,30]

Figura 3. Material Utilizado na Aspiração Percutânea de Espermatozoides do Testículo (TESA). *A figura ilustra o material utilizado na técnica descrita no texto e ilustrada na figura 4. Utiliza-se soro fisiológico para a limpeza da pele. Emprega-se o bloqueio do cordão espermático com xilocaína associado à anestesia endovenosa com propofol, e utiliza-se seringa de 20 mL, acoplada ao guia de biópsia do tipo "Cameco", para gerar pressão negativa durante a aspiração. A lupa é utilizada para visualizar os vasos superficiais da pele, e guiar a introdução da agulha na área não vascularizada. A placa de Petri, contendo meio de cultura tamponado, é utilizada para acondicionar o material aspirado.*

Figura 4. Aspiração Percutânea de Espermatozoides do Testículo (TESA). *O testículo é estabilizado entre os dedos indicador e polegar. A técnica ilustrada utiliza seringa de 20 mL acoplada ao guia de biópsia tipo "Cameco". Gera-se pressão negativa puxando-se o êmbolo da seringa. A agulha (18 gauge) é inserida através da pele na face anteromedial ou anterolateral do polo superior do testículo, em um ângulo oblíquo em direção ao polo médio e inferior. Com movimentos de "vai-e-vem", a agulha é movimentada em várias direções com o intuito de romper os túbulos seminíferos e extrair um fragmento de parênquima testicular. O espécime é depositado num tubo ou placa de Petri contendo meio de cultura tamponado, e o conjunto é enviado ao laboratório para processamento e análise.*



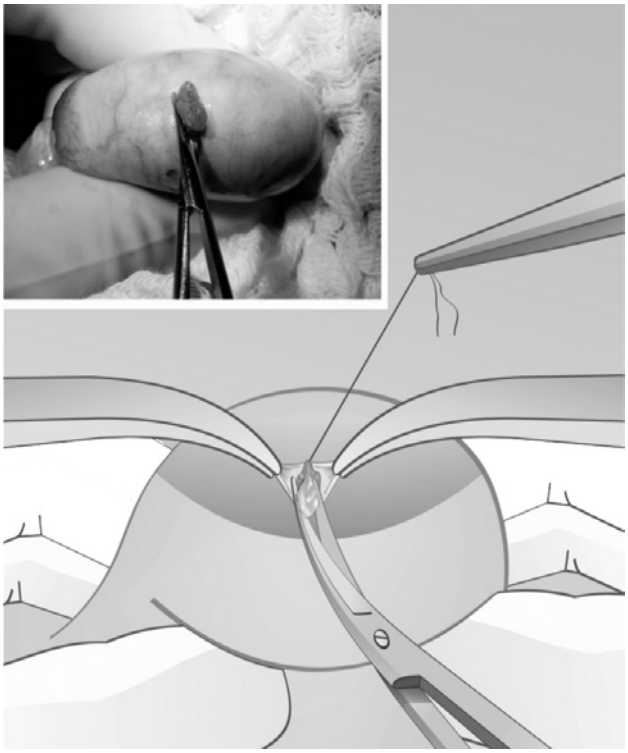
Extração de espermatozoides do testículo (TESE)

A extração de parênquima testicular para procura de espermatozoides e sua utilização na ICSI foi descrito pela primeira vez por Devroey et al. em 1995.[31] Assim como a TESA, a TESE pode ser utilizada tanto para homens com quadro de azoospermia obstrutiva quanto não obstrutiva. Nos casos de AO, a TESE pode ser realizada após falha na captura de espermatozoides por PESA ou por MESA. Entretanto, seu uso na prática clínica está mais restrito aos casos de ANO.[5] A TESE convencional é realizada sem o uso de magnificação, podendo ser realizada um dia antes da realização da ICSI ou no mesmo dia da captação dos oócitos, dependendo da experiência do laboratório na manipulação dos gametas disponibilizados. O tempo cirúrgico, embora seja uma cirurgia aberta, não difere muito da técnica percutânea (TESA).

Técnica: tanto a anestesia geral quanto o bloqueio do cordão espermático (com ou sem sedação intravenosa) ou anestesia epidural podem ser aplicados para esta cirurgia. Uma incisão de 1 a 2 cm é feita na pele da bolsa testicular, com abertura das camadas adjacentes até chegar à albugínea. O testículo é mantido dentro da bolsa testicular e a túnica albugínea é incisada numa região avascular. Preferencialmente, as incisões na albugínea testicular são realizadas nas três regiões distintas, a saber: polo superior, polo inferior e terço médio. Por meio dessas incisões procede-se a retira-

da dos túbulos seminíferos estruídos. A maior parte do material é enviada ao laboratório de embriologia e uma pequena amostra segue para análise histológica. Caso nenhum espermatozoide seja encontrado, o testículo contralateral é abordado no mesmo tempo cirúrgico (Figura 5).[5, 6]

Figura 5. Extração de Espermatozoides do Testículo (TESE). *Técnica de biópsia única para extração testicular. O procedimento pode ser realizado com ou sem a exteriorização do testículo. A figura maior ilustra a técnica de "janela", na qual se realiza uma incisão de 1 cm na pele e abertura das camadas subjacentes até a túnica albugínea, sem que haja exteriorização do testículo. No detalhe (foto no canto superior esquerdo) observa-se a incisão da albugínea (cerca de 0,5 cm numa região avascular) e exteriorização do parênquima testicular. Um fragmento de cerca de 5x5x5 mm é excisado com auxílio de tesoura delicada. Fragmentos adicionais podem ser removidos pela mesma incisão.*



A extração de espermatozoides do testículo (TESE) apresenta maior possibilidade de detecção de espermatozoides quando múltiplas biópsias em diferentes regiões do testículo são realizadas.[32] As incisões na túnica albugínea devem sempre procurar regiões avasculares, minimizando os danos para a irrigação testicular. A grande quantidade de material extraído dos testículos submetidos à TESE pode acarretar para o paciente, ao longo do tempo, uma insuficiência na produção de testosterona, especialmente na presença de testículos hipotróficos.[33] Além disso, a abundante presença de túbulos seminíferos e de celularidade diversa disponibilizado pelo material excessivo proveniente da TESE torna a procura por espermatozoides um processo ainda mais árido para o laboratório.[5,26]

Microdissecção testicular (MicroTESE)

Introduzida em 1999 por Schlegel, esta técnica permite ao urologista uma visão direta e ampliada de todos os túbulos seminíferos por meio de um microscópio cirúrgico, resultando numa chance maior de recuperação de espermatozoides em pacientes com ANO.[34]

A MicroTESE é hoje considerada o método mais eficaz para extração de espermatozoides testiculares em homens com azoospermia não obstrutiva, com uma média de recuperação de 50% dos casos.[33,35,36] Mesmo quando comparada com a TESE com múltiplas biópsias, a microdissecção testicular mostra-se mais vantajosa.[37,38] Mulhall et al. mostraram uma taxa de recuperação de espermatozoides significativamente maior em pacientes com ANO e testículos hipotróficos submetidos à técnica de microdissecção quando comparados com à TESE convencional.[39] Esses resultados se devem à magnificação do campo cirúrgico, permitindo a identificação de áreas de espermatogênese intactas dentro do parênquima testicular. Mesmo nos pacientes com falhas prévias para obtenção de espermatozoides em procedimentos de TESE convencional, a MicroTESE oferece uma melhor taxa de recuperação, justamente em decorrência desta ampliação dos túbulos seminíferos e pela possibilidade de procura ativa por diversas e diferentes áreas do parênquima testicular.[40, 41] Evidências clínicas atuais sugerem que a MicroTESE apresenta a melhor taxa de recuperação de espermatozoides (em relação à TESA e à TESE) quando já há o diagnóstico prévio histológico de parada de maturação e aplasia de células germinativas.[11,37,42]

A MicroTESE apresenta ainda outras vantagens além da maior probabilidade de recuperação de espermatozoides. O uso do microscópio permite a identificação de regiões avasculares na abertura da túnica albugínea minimizando assim, os riscos de dano à vascularização testicular. A microdissecção testicular evita complicações que podem ocorrer mais frequentemente com a realização da TESE convencional nos testículos de volume reduzido, como o hematoma escrotal, fibrose intratesticular e declínio androgênico.[43] Um dos fatores de proteção para a redução de produção androgênica está intimamente relacionado à microdissecção, pois esta técnica permite uma remoção de tecido testicular 50 a 70 vezes menor em relação à TESE convencional.[34, 44] Exceção a esta regra é vista em pacientes com síndrome de Klinefelter, que por apresentarem uma deficiência de testosterona basal, a MicroTESE pode piorar a produção de androgênios.[45] Outra vantagem referente à menor quantidade de material extraído do testículo é permitir que os embriologistas tenham maior facilidade para pesquisar espermatozoides após a dispersão mecânica dos túbulos seminíferos.[26]

Técnica: por se tratar de uma microcirurgia, a anestesia geral é a mais indicada, e preferida pelo Setor de Reprodução Humana da UNIFESP. Na Androfert, o

procedimento é realizado de forma ambulatorial, utilizando-se anestesia endovenosa com propofol associada ao bloqueio do cordão espermático com xilocaína.[19] Um microscópio com ampliação de 16-25x é imprescindível para a realização da técnica. Todo o testículo é exteriorizado da hemi-bolsa testicular, e a túnica vaginal é aberta para exposição completa da albugínea. A albugínea é incisada no plano equatorial, paralelo aos vasos sanguíneos subalbugíneos, por meio de uma lâmina de bisturi nº 11, preservando, dessa forma, a integridade da vascularização. O parênquima testicular é exposto amplamente, para que ocorra a inspeção dos túbulos seminíferos por visão magnificada pelo microscópio. Os túbulos que aparecerem ingurgitados possuem probabilidade maior de apresentar células germinativas e produção de espermatozoides, devendo ser excisados e entregues ao laboratório. Caso não haja visualização de túbulos ingurgitados, qualquer túbulo que parecer ser maior em diâmetro em comparação ao restante deverá ser removido. A albugínea é suturada com fio não absorvível de forma contínua, enquanto o restante das camadas escrotais com fio absorvível.[5, 6] A ilustração de toda a técnica da MicroTESE está representada pelas figuras 6 e 7.

Muitas são as vantagens descritas sobre o método de microdissecção testicular. Entretanto, algumas características dessa técnica devem ser observadas: necessidade de um tempo cirúrgico maior quando comparada com os outros métodos de extração de espermatozoides testiculares; uma curva de aprendizado significativamente maior em função da complexidade do procedimento e os resultados diretamente dependentes da experiência com a técnica cirúrgica adquirida pelo urologista.[46]

Figura 7. Extração Microcirúrgica de Espermatozoides do Testículo (MicroTESE). *Aspectos operatórios da MicroTESE.* **(A)** *Montagem da mesa auxiliar contendo instrumental microcirúrgico, placa de Petri com meio de cultura e fios de sutura;* **(B)** *o procedimento é realizado de forma ambulatorial; utiliza-se o microscópio cirúrgico empregando-se magnificação que varia entre 16-25X;* **(C)** *realiza-se extensa incisão numa região avascular da túnica albugínea, no plano equatorial, de forma a expor amplamente o parênquima testicular* **(D). (E)** *Aspecto intraoperatório dos túbulos seminíferos sob magnificação de 25X. Observa-se uma região contendo túbulos de maior diâmetro (ingurgitados; setas negras) e túbulos de diâmetro reduzidos (colapsados; setas brancas). Os túbulos de maior diâmetro são removidos, pois representam áreas focais com maior chance de possuir espermatogênese ativa.* **(F)** *Aspecto do espécime removido no poço central de uma placa de Petri contendo meio de cultura tamponado. A biópsia dirigida por microcirurgia permite a identificação dos túbulos seminíferos de maior diâmetro e, dessa forma, apenas diminuto(s) fragmento(s) de parênquima testicular são extraídos.*

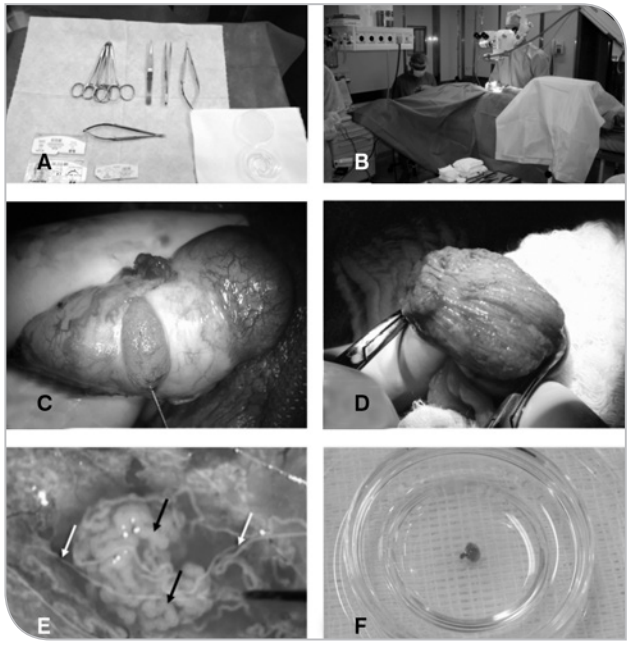


Figura 6. Extração Microcirúrgica de Espermatozoides do Testículo (MicroTESE). *Ilustração das etapas sequenciais desde o procedimento microcirúrgico até a análise do parênquima testicular extraído no laboratório de fertilização in vitro.*

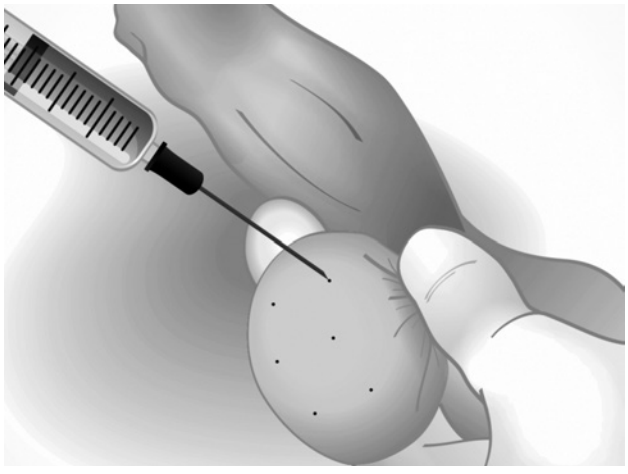
Mapeamento testicular percutâneo com agulha fina (TEFNA)

Muitas vezes localizar e capturar espermatozoides do testículo em homens com ANO é uma tarefa desafiadora, especialmente pelo fato de que a produção pode ocorrer em pequenas ilhas esparsas pelo parênquima testicular. Como visto anteriormente, há a necessidade de se realizar múltiplas biópsias para a obtenção de espermatozoides, gerando preocupações com danos à vascularização e a consequente atrofia testicular, além do aparecimento de hipogonadismo decorrente da extensa remoção de parênquima.[47]

Embora o primeiro relato do uso da biópsia com agulha fina em testículos humanos para infertilidade tenha sido em 1965, por Obrant e Persson, o conceito de utilização de mapeamento testicular com agulha fina para detecção de espermatozoides foi descrito somente em 1993, por Gottschalk-Sabag e colaboradores.[47, 48] Dessa forma, a realização do TEFNA detecta os pontos onde há presença de espermatozoides para uma posterior abordagem por TESA, TESE ou MicroTESE, evitando-se que o testículo seja submetido a manipulações desnecessárias.

Técnica: após a realização do bloqueio anestésico do cordão espermático, a punção é realizada por meio de uma agulha fina de 23 gauge, acoplada a uma seringa de 10 mL. O número de sítios para aspiração depende do volume testicular e da etiologia da azoospermia (AO ou ANO), variando de 4 a 18 locais por testículo. Devem ser realizadas de 10 a 20 aspirações em cada sítio, com movimentos precisos para dentro e para fora no interior do testículo (Figura 8). O material puncionado é enviado ao laboratório, onde é colocado em lâmina e fixado em 95% de álcool etílico. Procede-se a análise do material à procura por espermatozoides maduros, definindo-se o mapeamento dos locais positivos. Após o procedimento, administram-se analgésicos via oral e recomenda-se 24h de repouso. As complicações decorrentes desse procedimento são raras (< 0,1%), incluído hemospermia, hematocele e dor testicular prolongada.[47]

Figura 8. Mapeamento Testicular Percutâneo com Agulha Fina (TEFNA). Uma agulha fina (23 gauge), acoplada a uma seringa de 10 mL, é inserida percutaneamente em diferentes pontos do testículo para mapear os 3 polos testiculares. Aplica-se pressão negativa enquanto a agulha é movimentada no interior do testículo com movimentos de "vai-e-vem", sem alterar a direção. Retira-se a agulha e despeja-se o conteúdo num tubo contendo meio de cultura e identificado com o ponto mapeado. Repete-se o procedimento de forma a mapear no mínimo 2 pontos em cada polo testicular. O material é enviado ao laboratório para análise.



Estudos apontam que quanto maior o número de punções por agulha fina, maior é a sensibilidade para detecção de espermatozoides, porém ainda não há uma definição exata sobre o limite do número dessas punções.[14,49,50] Um recente estudo com 100 pacientes com ANO submetido ao TEFNA sugere que uma taxa de 60% de detecção de espermatozoides é possível por meio de 18 sítios de punções por testículo.[47]

Um estudo realizado por Arredondo et al. em 159 pacientes com azoospermia não obstrutiva teve como objetivo indicar qual a melhor abordagem testicular (TESA x TESE x MicroTESE) dependente do resultado do mapeamento. Nos pacientes com < 2 sítios com espermatozoides, o MicroTESE foi o procedimento indicado, resultando em 81% de sucesso. Pacientes com > 2 sítios com espermatozoides, a abordagem com TESE foi sugerida, com 90% de recuperação. Quando todos os sítios puncionados apresentavam espermatozoides, a TESA era o procedimento de eleição, com 98% de captura.[47]

Resultados da ICSI de acordo com a origem dos espermatozoides

Os resultados das pesquisas até esse momento sugerem que o sucesso da ICSI realizada com espermatozoides recuperados de homens com azoospermia obstrutiva ou não obstrutiva não sofrem impacto de acordo com a técnica empregada para a captação.[51] Entretanto, a ICSI resultante de um espermatozoide de um homem com ANO apresenta menores taxas de fertilização por oócito injetado bem como menores taxas de gravidez clínica e de recém-nascido em casa quando comparados com homens portadores de AO.[52-54] Os piores resultados da ICSI observados nos homens azoospérmicos não obstrutivos estão relacionados à produção de espermatozoides que tendem a apresentar alterações genéticas, estruturais e funcionais, afetando tanto a capacidade de fertilização oocitária, quanto prejudicando o desenvolvimento e o potencial embrionário de implantação.[43,55] A gravidez gerada por espermatozoides provenientes do testículo apresenta um risco maior de abortamento precoce quando comparada com os recrutados do epidídimo, especialmente por apresentarem uma taxa maior de fragmentação de DNA.[56] Ramasamy et al. publicaram em um trabalho recente que quanto maior o índice de massa corporal de homens obesos com ANO, menor a chance de gravidez após tratamento com MicroTESE e ICSI, apesar de taxas similares de recuperação de espermatozoides entre homens com diferentes massas.[57] Nesses pacientes obesos, novamente a fragmentação de DNA espermático é apontada com uma das principais causas do insucesso para o alcance da gravidez.

Em função do pouco tempo de utilização dessas técnicas de fertilização *in vitro*, sugere-se que as crianças concebidas

por meio de espermatozoides recuperados de homens com AO ou ANO sejam monitoradas pela comunidade científica, pois ainda é incerto se existe um risco maior de defeitos de nascimento quando a ICSI é realizada com espermatozoide epididimário ou testicular.[9]

Impacto das terapias médicas para a melhora da recuperação de espermatozoides testiculares em homens com ANO

Nos últimos anos surgiram alguns estudos sobre a importância de tratamento cirúrgico e medicamentoso em pacientes com azoospermia não obstrutiva. Assunto bastante controvertido, atualmente ainda não se tem um tratamento hormonal estabelecido para que homens com ANO idiopática apresentem espermatozoides no ejaculado. Sabe-se que a espermatogênese é altamente dependente dos níveis de testosterona intratesticular, bem como da estimulação das células de Sertoli pelo hormônio folículo-estimulante (FSH). Por este conhecimento, moduladores de receptores de estrogênio (citrato de clomifeno, tamoxifeno) têm sido utilizados para promover o aparecimento de espermatozoides no ejaculado por meio de um aumento na produção endógena de FSH.[58]

Recentemente, descobriu-se que homens com grave defeito de espermatogênese apresentam alteração endócrina, gerando a presença de altos níveis de estrogênios combinados com baixa circulação de androgênios.[59, 60] A enzima citocromo P-450, mais conhecida como aromatase está envolvida nesse desequilíbrio hormonal. A hiperativação dessa enzima leva à conversão de testosterona em estradiol e de androstenediona em estrona, acarretando uma redução prejudicial da relação testosterona/estradiol e interferindo na regulação da espermatogênese.[58] Homens obesos podem apresentar um alto nível de hormônio feminino circulante em parte decorrente da grande quantidade de tecido adiposo, sítio propício para a atividade de aromatização. Dessa forma, tornam-se também pacientes em potencial para o uso de inibidores de aromatase. Letrozol 2,5 mg/dia e anastrozole 1 mg/dia no mínimo por 90 dias são alguns dos inibidores da aromatase disponíveis para uso clínico.

O uso de gonadotrofina coriônica humana (hCG) também tem sido praticado para aumentar as chances de recuperação de espermatozoides na biópsia testicular. O aumento dos níveis testiculares de testosterona ocasionado pelo efeito do hCG nas células de Leydig pode levar a melhora da espermatogênese, mesmo em condições de hipergonadotrofismo.[61]

Reifsnyder et al. estudaram 1.054 pacientes com ANO submetidos a microdissecção testicular entre 1999 e 2010. Pacientes com testosterona abaixo de 300 ng/dL foram tratados com inibidores de aromatase, citrato de clomifeno ou hCG antes da microdissecção para otimização dos níveis androgênicos. Esse trabalho, embora tenha observado aumento nos níveis de testosterona em mais de 80% dos pacientes tratados, não demonstrou diferenças nas taxas de recuperação de espermatozoides, de gravidez clínica e de nascidos vivos entre o grupo que usou as medicações e o grupo que não foi exposto a elas.[62]

Outros trabalhos têm achados contrários ao de Reifsnyder et al. Ramasamy et al. mostraram que pacientes portadores da síndrome de Klinefelter com ANO tratados com inibidores da aromatase tiveram a taxa de recuperação de espermatozoides por MicroTESE aumentada em 1,4x.[63] Tal resultado pode ser explicado pela maior atividade de aromatase estar presente no testículo. Pacientes com síndrome de Klinefelter apresentam uma baixa produção de testosterona e testículos de pequeno volume. Assim, um leve aumento nos níveis de testosterona intratesticular já seria o suficiente para atingir o limiar de início da espermatogênese nesses pacientes.[35] Hussein et al. estudaram 612 pacientes com ANO. Desses, 116 foram diretamente para a microdissecção testicular para formar o grupo controle. O restante dos pacientes (496) formou o grupo de estudo, sendo utilizado citrato de clomifeno, hCG ou gonadotrofina humana extraída de mulheres menopausadas (hMG). Em 54 (10,9%) pacientes houve aparecimento de espermatozoides no ejaculado. Dos 442 pacientes restantes que permaneceram azoospérmicos, apesar do tratamento medicamentoso, a taxa de recuperação de espermatozoides por MicroTESE foi de 57% contra 33,6% do grupo controle. Esse estudo mostra que o uso de medicamentos adjuvantes para homens com ANO pode resultar no aparecimento de espermatozoides no ejaculado, além de aumentar a probabilidade de sucesso na MicroTESE.[64]

Nos últimos anos, estudos têm surgido para avaliar o impacto da varicocelectomia em homens com ANO portadores de varicocele clínica. Inci et al. estudaram 96 pacientes com ANO e evidência clínica de varicocele uni ou bilateral. Destes, 53% dos pacientes submetidos a varicocelectomia apresentaram espermatozoides após a cirurgia de microdissecção testicular, contra apenas 30% do grupo não operado, um resultado estatisticamente significativo.[65] O capítulo de Varicocele apresenta mais informações a respeito do papel da varicocelectomia em pacientes com azoospermia não obstrutiva.

Muito ainda se tem para estudar sobre a função das terapias médicas para otimização da produção de testosterona antes da realização da biópsia testicular em homens com ANO. O uso ainda empírico de algumas medicações continuará a ter adeptos até que pesquisas randomizadas com um número maior de pacientes consigam gerar maior conhecimento sobre este controverso assunto.

Perspectivas futuras

A microdissecção testicular é o procedimento com maior eficácia para a recuperação de espermatozoides testiculares em homens com azoospermia não obstrutiva, alcançando taxas globais de até 60% de sucesso e com uma menor quantidade de tecido removido quando comparado com TESE convencional.[34] Porém, localizar pequenas ilhas de espermatogênese intacta por microscopia óptica pode se tornar uma tarefa extremamente difícil, tediosa e demorada para o cirurgião, além de, muitas vezes, o tecido

excisado não apresentar espermatozoides.[66] Dessa forma, estudos atuais buscam ferramentas acessórias que possam ser acopladas à MicroTESE e que auxiliem na identificação de túbulos seminíferos produtores de espermatozoides sem a necessidade de remoção de tecido testicular prévio.

A técnica de microscopia *multiphoton* tem sido utilizada com sucesso por alguns pesquisadores para diferenciar as áreas de espermatogênese intactas das alteradas nos túbulos seminíferos no modelo de roedores *ex vivo* e nos estudos piloto em humanos. A técnica consiste em detectar arranjos estruturais característicos definidos pela espermatogênese preservada em tempo real por meio de um laser. Dessa forma, a microscopia *multiphoton* tem o objetivo de guiar a biópsia para o local mais provável de se encontrar espermatozoides nos túbulos seminíferos excisados.[67, 68]

Smith et al. utilizaram um modelo de murino para desenvolver a técnica de microscopia de fluorescência confocal. Esse procedimento oferece a vantagem de detectar espermatozoides marcados por anticorpos em tecidos *in vivo* antes de ser realizada a excisão dos túbulos seminíferos. Resta saber se o uso de anticorpos como marcador apresenta um perfil de segurança para os espermatozoides e seu uso posterior para procedimentos de ICSI.[66]

Por fim, Ramasamy et al. introduziram a técnica denominada *Full Field Optical Coherence Tomography* (FFOCT), usando uma fonte de luz branca em vez de laser para gerar imagens tomográficas do tecido testicular examinado. O uso dessa fonte de luz halogênica eliminaria potenciais danos físicos e genéticos para o espermatozoide, tornando esse procedimento mais seguro que a microscopia *multiphoton*.[69]

Conclusão

O sucesso para a recuperação de espermatozoides de um homem azoospérmico inicia com a correta avaliação do paciente e a sua classificação em obstrutiva ou não obstrutiva. Caso não seja possível realizar cirurgias reparadoras ou tratamentos medicamentosos que possam levar ao aparecimento de espermatozoides no ejaculado, deve-se propor técnicas de captação de espermatozoides do epidídimo ou do testículo para uso concomitante com a ICSI. O principal objetivo dessas técnicas é prover o laboratório de embriologia de uma amostra limpa de espermatozoides móveis. Nos casos de azoospermia obstrutiva, as chances de recuperação de espermatozoides são de aproximadamente 100%, independentemente da técnica escolhida. Na presença de azoospermia não obstrutiva, as taxas de sucesso são de aproximadamente 50%, variando de acordo com o tipo histológico testicular; técnica propriamente dita para a realização da biópsia e a experiência do cirurgião com o método empregado. Para a realização desses procedimentos é recomendado que o urologista seja submetido a treinamento prévio específico para evitar potenciais complicações graves no pós-operatório. O uso de microscopia óptica durante a realização da TESE tem a capacidade de melhorar as taxas de recuperação de espermatozoides, facilitar o processamento desse material pelo laboratório e reduzir possíveis danos funcionais aos testículos decorrentes da manipulação cirúrgica.

O aparecimento da ICSI a partir de 1992 e o consequente desenvolvimento das técnicas de recuperação de espermatozoides em pacientes azoospérmicos, trouxeram uma nova perspectiva para o tratamento de casais inférteis. As novas ferramentas que estão sendo pesquisadas para serem associadas à técnica de MicroTESE e o constante avanço laboratorial na manipulação dos gametas e na aquisição de novos e mais completos meios de cultura elevarão ainda mais as chances da conquista da gravidez pelo casal infértil.

Referências

1. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet. 1992 Jul 4;340(8810):17-8.
2. Silber SJ, Nagy ZP, Liu J, Godoy H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration. Hum Reprod. 1994 Sep;9(9):1705-9.
3. Palermo GD, Cohen J, Alikani M, Adler A, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection: a novel treatment for all forms of male factor infertility. Fertil Steril. 1995 Jun;63(6):1231-40.
4. Corea M, Campagnone J, Sigman M. The diagnosis of azoospermia depends on the force of centrifugation. Fertil Steril. 2005 Apr;83(4):920-2.
5. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. Int Braz J Urol. 2011 Sep-Oct;37(5):570-83.
6. Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger C. Infertility in the male. 4ª ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2009.
7. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. Clinics (Sao Paulo). 2011;66(4):691-700.
8. Schlegel PN. Causes of azoospermia and their management. Reprod Fertil Dev. 2004;16(5):561-72.
9. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Surgical treatment of male infertility in the era of intracytoplasmic sperm injection - new insights. Clinics (Sao Paulo). 2011;66(8):1463-78.
10. Phillipson GT, Petrucco OM, Matthews CD. Congenital bilateral absence of the vas deferens, cystic fibrosis mutation analysis and intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod. 2000 Feb;15(2):431-5.
11. Esteves SC, Verza Jr S, Prudencio C, Seol B. Sperm retrieval rates (SRR) in nonobstructive azoospermia (NOA) are related to testicular histopathology results but not to the etiology of azoospermia. Fertil Steril. 2010;94(Suppl):S132.
12. Seo JT, Ko WJ. Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. Int J Androl. 2001 Oct;24(5):306-10.
13. Silber SJ. The Y chromosome in the era of intracytoplasmic sperm injection: a personal review. Fertil Steril. 2011 Jun 30;95(8):2439-48 e1-5.
14. Lewin A, Reubinoff B, Porat-Katz A, Weiss D, Eisenberg V, Arbel R, et al. Testicular fine needle aspiration: the alternative method for sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. Hum Reprod. 1999 Jul;14(7):1785-90.
15. Vernaeve V, Staessen C, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients? Hum Reprod. 2004 May;19(5):1135-9.
16. Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, Philipson G. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. Cochrane Database Syst Rev. 2006(3):CD002807.
17. Schlegel PN, Berkeley AS, Goldstein M, Cohen J, Alikani M, Adler A, et al. Epididymal micropuncture with in vitro fertilization and oocyte micromanipulation for the treatment of unreconstructable obstructive azoospermia. Fertil Steril. 1994 May;61(5):895-901.
18. Chan PT, Libman J. Feasibility of microsurgical reconstruction of the male reproductive tract after percutaneous epididymal sperm aspiration (PESA). Can J Urol. 2003 Dec;10(6):2070-3.
19. Marmar JL, Sharlip I, Goldstein M. Results of vasovasostomy or vasoepididymostomy after failed percutaneous epididymal sperm aspirations. J Urol. 2008 Apr;179(4):1506-9.
20. Craft I, Shrivastav P. Treatment of male infertility. Lancet. 1994 Jul 16;344(8916):191-2.
21. Esteves SC, Agarwal A. Sperm retrieval techniques. In Gardner DK, Rizk BRMB, Falcone T, eds. Human Assisted Reproductive Technology: Future Trends in Laboratory and Clinical Practice. 1ª ed. Cambridge, UK ; New York, NY: Cambridge University Press; 2011: 41-53.

22. Esteves SC, Lee W, Benjamin DJ, Seol B, Verza S Jr., Agarwal A. Reproductive potential of men with obstructive azoospermia undergoing percutaneous sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection according to the cause of obstruction. J Urol. 2013 Jan;189(1):232-7.
23. Temple-Smith PD, Southwick GJ, Yates CA, Trounson AO, de Kretser DM. Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. J In Vitro Fert Embryo Transf. 1985 Sep;2(3):119-22.
24. Nudell DM, Conaghan J, Pedersen RA, Givens CR, Schriock ED, Turek PJ. The mini-micro-epididymal sperm aspiration for sperm retrieval: a study of urological outcomes. Hum Reprod. 1998 May;13(5):1260-5.
25. Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. Hum Reprod. 1995 Jan;10(1):148-52.
26. Esteves SC, Varghese A. Laboratory handling of epididymal and testicular spermatozoa:What can be done to improve sperm injections outcome. J Hum Reprod Sci. 2012 Dec;5:223-43.
27. Sharpe RM. Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2010 May 27;365(1546):1697-712.
28. Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Soffer Y, Komarovsky D, Ron-El R. Testicular sperm retrieval by percutaneous fine needle sperm aspiration compared with testicular sperm extraction by open biopsy in men with non-obstructive azoospermia. Hum Reprod. 1997 Jul;12(7):1488-93.
29. Fasouliotis SJ, Safran A, Porat-Katz A, Simon A, Laufer N, Lewin A. A high predictive value of the first testicular fine needle aspiration in patients with non-obstructive azoospermia for sperm recovery at the subsequent attempt. Hum Reprod. 2002 Jan;17(1):139-42.
30. Sousa M, Cremades N, Silva J, Oliveira C, Ferraz L, Teixeira da Silva J, et al. Predictive value of testicular histology in secretory azoospermic subgroups and clinical outcome after microinjection of fresh and frozen-thawed sperm and spermatids. Hum Reprod. 2002 Jul;17(7):1800-10.
31. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, et al. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. Hum Reprod. 1995 Jun;10(6):1457-60.
32. Ghalayini IF, Al-Ghazo MA, Hani OB, Al-Azab R, Bani-Hani I, Zayed F, et al. Clinical comparison of conventional testicular sperm extraction and microdissection techniques for non-obstructive azoospermia. J Clin Med Res. 2011 May 19;3(3):124-31.
33. Turunc T, Gul U, Haydardedeoglu B, Bal N, Kuzgunbay B, Peskircioglu L, et al. Conventional testicular sperm extraction combined with the microdissection technique in nonobstructive azoospermic patients: a prospective comparative study. Fertil Steril. 2010 Nov;94(6):2157-60.
34. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Hum Reprod. 1999 Jan;14(1):131-5.
35. Esteves SC. Editorial comment. J Urol. 2012 Aug;188(2):536-7.
36. Kalsi J, Thum MY, Muneer A, Abdullah H, Minhas S. In the era of micro-dissection sperm retrieval (m-TESE) is an isolated testicular biopsy necessary in the management of men with non-obstructive azoospermia? BJU Int. 2012 Feb;109(3):418-24.
37. Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, Hara I, Fujisawa M, Arakawa S, et al. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. J Urol. 2002 Sep;168(3):1063-7.
38. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Tohda A, Miura H, Nishimura K, et al. Conventional multiple or microdissection testicular sperm extraction: a comparative study. Hum Reprod. 2002 Nov;17(11):2924-9.
39. Mulhall JP, Ghaly SW, Aviv N, Ahmed A. The utility of optical loupe magnification for testis sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. J Androl. 2005 Mar-Apr;26(2):178-81.
40. Ramasamy R, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: effect of prior biopsy on success of sperm retrieval. J Urol. 2007 Apr;177(4):1447-9.
41. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takao T, Takada S, Koga M, Takeyama M, et al. Salvage microdissection testicular sperm extraction after failed conventional testicular sperm extraction in patients with nonobstructive azoospermia. J Urol. 2006 Apr;175(4):1446-9; discussion 9.
42. Silber SJ. Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. Hum Reprod. 2000 Nov;15(11):2278-84.
43. Ramasamy R, Yagan N, Schlegel PN. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. Urology. 2005 Jun;65(6):1190-4.
44. Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. Hum Reprod. 2000 Mar;15(3):653-6.
45. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Nov;90(11):6263-7.
46. Ishikawa T, Nose R, Yamaguchi K, Chiba K, Fujisawa M. Learning curves of microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. Fertil Steril. 2010 Aug;94(3):1008-11.
47. Beliveau ME, Turek PJ. The value of testicular 'mapping' in men with non-obstructive azoospermia. Asian J Androl. 2011 Mar;13(2):225-30.
48. Gottschalk-Sabag S, Glick T, Weiss DB. Fine needle aspiration of the testis and correlation with testicular open biopsy. Acta Cytol. 1993 Jan-Feb;37(1):67-72.
49. Turek PJ, Ljung BM, Cha I, Conaghan J. Diagnostic findings from testis fine needle aspiration mapping in obstructed and nonobstructed azoospermic men. J Urol. 2000 Jun;163(6):1709-16.
50. Weiss DB, Gottschalk-Sabag S, Bar-On E, Zukerman Z, Gat Y, Bartoov B. [Seminiferous tubule cytological pattern in infertile, azoospermic men in diagnosis and therapy]. Harefuah. 1997 May 1;132(9):614-8, 80.
51. Donoso P, Tournaye H, Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. Hum Reprod Update. 2007 Nov-Dec;13(6):539-49.
52. Nicopoullos JD, Gilling-Smith C, Almeida PA, Norman-Taylor J, Grace I, Ramsay JW. Use of surgical sperm retrieval in azoospermic men: a meta-analysis. Fertil Steril. 2004 Sep;82(3):691-701.
53. Prudencio C, Seol B, Esteves SC. Reproductive potential of azoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection is dependent on the type of azoospermia. Fertil Steril. 2010;94 (Suppl) S232-3.
54. Verza S Jr., Esteves SC. Sperm defect severity rather than sperm Source is associated with lower fertilization rates after intracytoplasmic sperm injection. Int Braz J Urol. 2008 Jan-Feb;34(1):49-56.
55. Tesarik J. Paternal effects on cell division in the human preimplantation embryo. Reprod Biomed Online. 2005 Mar;10(3):370-5.
56. Gopalkrishnan K, Padwal V, Meherji PK, Gokral JS, Shah R, Juneja HS. Poor quality of sperm as it affects repeated early pregnancy loss. Arch Androl. 2000 Sep-Oct;45(2):111-7.
57. Ramasamy R, Bryson C, Reifsnyder JE, Neri Q, Palermo GD, Schlegel PN. Overweight men with nonobstructive azoospermia have worse pregnancy outcomes after microdissection testicular sperm extraction. Fertil Steril. 2012 Oct 31.
58. Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. Fertil Steril. 2012 Dec;98(6):1359-62.
59. Carreau S, Bouraima-Lelong H, Delalande C. Estrogen, a female hormone involved in spermatogenesis. Adv Med Sci. 2012 Jun 1;57(1):31-6.
60. Carreau S, Bouraima-Lelong H, Delalande C. Role of estrogens in spermatogenesis. Front Biosci (Elite Ed). 2012;4:1-11.
61. Shiraishi K, Ohmi C, Shimabukuro T, Matsuyama H. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. Hum Reprod. 2012 Feb;27(2):331-9.
62. Reifsnyder JE, Ramasamy R, Husseini J, Schlegel PN. Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. J Urol. 2012 Aug;188(2):532-6.
63. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. J Urol. 2009 Sep;182(3):1108-13.
64. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Rao P, Niederberger C. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. BJU Int. 2012 Sep 7.
65. Inci K, Hascicek M, Kara O, Dikmen AV, Gurgan T, Ergen A. Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection in men with nonobstructive azoospermia, and treated and untreated varicocele. J Urol. 2009 Oct;182(4):1500-5.
66. Smith RP, Lowe GJ, Kavoussi PK, Steers WD, Costabile RA, Herr JC, et al. Confocal fluorescence microscopy in a murine model of microdissection testicular sperm extraction to improve sperm retrieval. J Urol. 2012 May;187(5):1918-23.
67. Ramasamy R, Sterling J, Fisher ES, Li PS, Jain M, Robinson BD, et al. Identification of spermatogenesis with multiphoton microscopy: an evaluation in a rodent model. J Urol. 2011 Dec;186(6):2487-92.
68. Najari BB, Ramasamy R, Sterling J, Aggarwal A, Sheth S, Li PS, et al. Pilot study of the correlation of multiphoton tomography of ex vivo human testis with histology. J Urol. 2012 Aug;188(2):538-43.
69. Ramasamy R, Sterling J, Manzoor M, Salamoon B, Jain M, Fisher E, et al. Full field optical coherence tomography can identify spermatogenesis in a rodent sertoli-cell only model. J Pathol Inform. 2012;3:4.

Capítulo 21

Dr. Edson Borges Jr.
Dra. Daniela Paes de Almeida Ferreira Braga
Dr. Renato Fraietta

Infertilidade masculina e reprodução assistida

Palavras-chave: inseminação artificial, fertilização *in vitro*, ICSI, infertilidade masculina

Introdução

Infertilidade, definida como a incapacidade de o casal engravidar após um ano de relacionamento sexual sem uso de qualquer método contraceptivo, acomete por volta de 15% dos casais em idade reprodutiva.[1,2]

A incapacidade de concepção tem implicações médicas, financeiras e sociais e apenas após o primeiro relato de nascimento vivo após o uso da fertilização *in vitro* (FIV)[3], técnicas de reprodução humana assistida (TRA) vêm possibilitando a chance de gestação para casais inférteis. A partir de então, as técnicas de reprodução assistida tornaram-se extremamente populares e estima-se hoje que por volta de 2 a 3% dos nascimentos em países desenvolvidos provenham de TRA.[4]

De fato, as TRAs têm evoluído em ritmo acelerado desde sua implantação. Hoje em dia, centros de reprodução assistida podem alcançar gestações em casais nos quais não são observados espermatozoides no ejaculado, promovem congelamento de gametas e embriões humanos de maneira eficiente, e são capazes de mapear todos os cromossomos humanos em embriões pré-implantação.

As TRAs podem ser divididas em técnicas de baixa e alta complexidade. Dentre as técnicas de baixa complexidade podemos citar a inseminação intrauterina (IIU), enquanto a fertilização *in vitro* clássica (FIV) e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (do inglês: *Intracytoplasmic Sperm Injection* – ICSI) podem ser consideradas técnicas de alta complexidade. Além disso, existem técnicas complementares como o diagnóstico genético pré-implantacional (do inglês *Preimplantation Genetic Diagnosis* – PGD) ou mapeamento genético pré-implantacional (do inglês: *Preimplantation Genetic Screening* – PGS) e a criopreservação de gametas e embriões.

No presente capítulo serão descritas e discutidas as técnicas de IIU, FIV e ICSI.

Inseminação intrauterina

A inseminação intrauterina (IIU) consiste na deposição do sêmen processado no interior da cavidade uterina no dia da ovulação da parceira. É um tratamento simples, de custo relativamente baixo, que pode ser realizado em ambiente de consultório sem a necessidade de anestesia.

Indicações

As principais indicações para a realização da IIU são fator cervical (incompatibilidade muco-sêmen), oligo/anovulação, fatores masculinos discretos, endometriose estádios I/II, infertilidade sem causa aparente (ISCA), distúrbios ejaculatórios e uso de sêmen de doador.

Pré-requisitos

Para a indicação da IIU, é necessário o cumprimento de alguns pré-requisitos tanto do lado masculino quanto do feminino. Para que um homem possa ser submetido ao procedimento, conforme tabela 1, a amostra seminal processada deve conter mais de 5 milhões de espermatozoides móveis progressivos/mL além de morfologia estrita de Kruger maior do que 4%.[5,6] Do lado feminino, é importante que a esposa tenha boa reserva ovariana, cavidade uterina adequada e, pelo menos, uma tuba normal avaliada pela histerossalpingografia.

Tabela 1. Parâmetros seminais para indicação de técnicas de reprodução assistida.

Técnica	Concentração de espermatozoides móveis (A+B)
IIU	>5 x 10^6 / mL
FIV	>1 x 10^6 / mL
ICSI	<1 x 10^6 / mL
IMSI	<1 x 10^6 / mL com alteração morfológica grave (<1% normais)

Técnica

Indução/Estimulação Ovariana Controlada (EOC)

Os ciclos para IIU podem ser realizados com ou sem a administração de medicamentos que, por sua vez, podem ser ingeridos ou injetáveis.

Citrato de clomifeno

O citrato de clomifeno tem ação antiestrogênica e ocupa os receptores de estradiol, levando a um aumento na secreção de FSH pela hipófise. Como tem ação antiestrogênica, o citrato de clomifeno também atua no endométrio e na endocérvice do útero, trazendo efeitos não desejados como diminuição do crescimento endometrial e hostilidade do muco cervical; este último representando uma maior desvantagem em tratamentos do tipo coito programado.

O citrato de clomifeno é administrado por via oral, na dose de 50 a 150 mg/dia por 5 dias, iniciando-se do 2° ao 5° dia do ciclo menstrual.

Gonadotrofinas

Pode-se, ainda, utilizar FSH exógeno, apresentado nas seguintes formas:

De origem urinária (extraídos da urina da mulher menopausada): nesse caso, é associado ao LH em partes iguais, constituindo a chamada gonadotrofina da mulher menopausada (hMG). A extração de parte desse LH produz o FSH urinário chamado "altamente purificado", que apresenta menos de 2 UI de LH para cada 75 UI de FSH.

De origem recombinante: produzidos em laboratório por recombinação gênica, são moléculas de FSH sem nenhum tipo de contaminação com LH.

Gonadotrofina coriônica

A gonadotrofina coriônica humana (hCG) é utilizada para ultimar a maturação oocitária e produzir ovulação. Esta gonadotrofina, também obtida quer seja a partir da urina de mulheres grávidas ou por engenharia genética, é molécula semelhante ao LH, porém mais potente. Após administrada, a ovulação acontece em 36 horas.

Preparo seminal

O preparo seminal será melhor abordado a seguir no item Técnica; subitem Preparo Seminal; de maneira geral para as TRAs. É importante ressaltar que somente amostras ejaculadas podem ser utilizadas para a realização da IIU, obtidas por masturbação, após dois a sete dias de abstinência ejaculatória, coletadas em frasco estéril e enviadas para análise, realizada de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde.[7]

Procedimento de IIU

É utilizada rotineiramente ao EOC, que pode ser feito com citrato de clomifeno e/ou gonadotrofinas. A estimulação é realizada com administrações diárias de medicamentos a partir do 2° dia do ciclo menstrual e monitorização ultrassonográfica a partir do 5° ou 6° dia do ciclo até que pelo menos um folículo atinja diâmetro médio maior que 18 mm e o endométrio apresente padrão trilaminar, com espessura acima de 8 mm, quando então será administrado o hCG. O ideal é que sejam formados no máximo, 4 folículos somando-se os 2 ovários com o objetivo de se evitar gestação múltipla, sob pena de conversão para fertilização *in vitro* ou cancelamento. Mais de 36 horas depois do hCG (isto é, após a ovulação), será depositado o sêmen preparado na cavidade uterina, procedimento que pode ser realizado em ambiente ambulatorial (Figura 1).

As taxas de sucesso por procedimento são da ordem de 20 a 30% para mulheres até 35 anos de idade, não sendo recomendado ultrapassar 3 tentativas de IIU.

Figura 1. Simulação mostrando a introdução de cateter apropriado para IIU através do orifício externo do colo com sua extremidade no interior da cavidade uterina para deposição do sêmen.

Fertilização *in vitro* clássica

Desde o primeiro relato de sucesso de gestação e nascimento após fertilização *in vitro* (FIV)[3], houve um intenso avanço no desenvolvimento das técnicas de reprodução assistida (TRA).

Após anos de tentativa, o primeiro nascimento vivo após a FIV trouxe esperança de gestação para casais inférteis por todo o mundo. O procedimento envolve o acesso do embrião ao útero sem que haja o transporte através das tubas uterinas. Inicialmente acreditou-se que esse procedimento seria útil apenas para casos de obstrução tubária, mas posteriormente a FIV passou a ser utilizada com sucesso para diferentes casos de infertilidade.

Indicações

Valores de referência normais estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde foram recentemente atualizados:[2] volume ≥ 1,5 mL, concentração total de espermatozoides ≥ 39 x 10^6 por ejaculado; concentração de espermatozoides por mL ≥ 15 x 10^6/mL; vitalidade ≥58%; motilidade progressiva ≥ 32%; motilidade total ≥40% (38–42); morfologia normal ≥ 4,0%. Valores inferiores aos acima citados sugerem infertilidade masculina e indicam a necessidade de avaliações clínica e laboratorial adicionais e possivelmente necessidade de utilização de TRAs.

Para que uma amostra seminal possa ser utilizada para FIV clássica, a concentração de espermatozoides móveis deve ser superior a 1 x 10^6 / mL (Tabela 1). Além disso, as indicações para FIV clássica incluem: fatores femininos de infertilidade (cervical, ovariano, uterino e tuboperitoneal), infertilidade sem causa aparente e falha de ciclos prévios de inseminação intrauterina.

Técnica

Preparo seminal

O processamento seminal tem como objetivo remover toxinas, contaminantes e outros elementos celulares do plasma seminal, selecionar os espermatozoides com melhor morfologia e motilidade e melhorar a capacidade de fertilização dos espermatozoides que serão utilizados nas TRA. O processamento seminal pode ser realizado também como exame prognóstico para auxiliar a escolha da TRA a ser realizada.

A exposição prolongada dos espermatozoides a toxinas e contaminantes presentes no plasma seminal resulta em queda da vitalidade e motilidade desses espermatozoides, comprometendo sua capacidade de fertilização.[8] A amostra seminal deve ser livre de contaminantes como bactérias, fungos e vírus, pois tais microrganismos podem lesionar a membrana plasmática ou causar um aumento de leucócitos e consequente aceleração da produção de espécies reativas de oxigênio.[9] Por isso, é necessário que os espermatozoides sejam separados do plasma seminal em até uma hora após a ejaculação.

A técnica de processamento seminal ideal deve selecionar o maior número de espermatozoides de boa qualidade; sem causar alterações fisiológicas ou lesões à membrana celular espermática; remover espermatozoides mortos, microrganismos e outros tipos celulares, assim como remover substâncias tóxicas e bioativas.[10]

Apenas espermatozoides ejaculados podem ser preparados para os processos de FIV clássica. As amostras de sêmen ejaculado são normalmente obtidas por masturbação, após dois a sete dias de abstinência ejaculatória, coletadas em frasco estéril e enviadas para análise, realizada de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde.[7] Pacientes que possam ter dificuldade para a coleta seminal no dia da fertilização devem ter amostras seminais congeladas para serem utilizadas caso haja a necessidade.

O protocolo a ser escolhido para o processamento seminal depende da qualidade individual de cada amostra, indicação do paciente e técnica de fertilização a ser utilizada. As técnicas mais comumente utilizadas são a migração ascendente de espermatozoides, inicialmente descrita por Lopata e cols. (1976)[11] e o gradiente descontínuo de densidade.[12] Uma terceira alternativa seria a simples lavagem da amostra.[13]

Para a FIV clássica, o número de espermatozoides deve ser alto o suficiente para levar à melhor taxa de fertilização sem comprometimento do desenvolvimento embrionário. O número de espermatozoides móveis geralmente utilizado para FIV varia entre 50.000 a 100.000 por mL. Porém concentrações de 25.000 a 1.000.000 por mL também são utilizadas sem grandes diferenças nas taxas de fertilização.

Lavagem seminal *(sperm-wash)*

A lavagem seminal consiste na adição de meio de cultura ao sêmen e posterior centrifugação para separar o plasma dos espermatozoides. É a técnica mais rápida, porém não muito indicada, pois não seleciona os melhores espermatozoides, uma vez que com a centrifugação, todos os espermatozoides (viáveis ou não), células germinativas, leucócitos e debris ficam retidos no precipitado.

Migração ascendente de espermatozoides (*swim-up*)

Na migração ascendente (*swim-up*), o sêmen é depositado sob o meio de cultura e os espermatozoides são selecionados pela sua velocidade de progressão direcional capaz de fazer com que eles nadem contra a força da gravidade e consigam ascender do fundo do tubo para as porções superiores do meio de cultura. A amostra final é limpa e contém espermatozoides com excelente motilidade, mas a recuperação é de aproximadamente 20% dos espermatozoides móveis da amostra inicial, por isso essa técnica não é indicada em casos de oligozoospermia severa, teratozoospermia ou astenozoospermia.

Gradiente descontínuo de densidade

A técnica de gradiente descontínuo de densidade recupera uma concentração maior de espermatozoides móveis quando comparada ao *swim-up*, porém, com uma motilidade final inferior.[14]

Nesse método de processamento, o sêmen é depositado sobre camadas de gradientes de diferentes densidades e, por meio da centrifugação, os espermatozoides de melhor qualidade ultrapassam essas camadas e formam o precipitado. Após esse procedimento, o plasma seminal, debris, células germinativas, leucócitos e espermatozoides anormais, que ficaram retidos no sobrenadante, são desprezados resultando numa amostra limpa e somente com os melhores espermatozoides.

Estímulo ovariano controlado

A técnica de FIV era inicialmente realizada num único folículo ovariano produzido durante um ciclo menstrual espontâneo. Portanto, a FIV não era considerada eficiente e as taxas de gestação eram insatisfatórias. Consequentemente, protocolos de estímulo ovariano controlado (EOC), que utilizam gonadotrofinas para estimular o desenvolvimento e maturação de múltiplos folículos, foram adotados. A recuperação de múltiplos oócitos permite a seleção de embriões com maior potencial de implantação para transferência. Ademais, os embriões de boa qualidade que não forem transferidos podem ser criopreservados e utilizados em futuras transferências de embriões, sem a necessidade de um novo ciclo de FIV, resultando em taxas de gestação acumulativas satisfatórias.

Diversos protocolos básicos de estimulação ovariana têm sido difundidos nas últimas décadas. O protocolo de estímulo padrão envolve três etapas: (i) bloqueio hipofisário, (ii) desenvolvimento multifolicular e (iii) maturação folicular final.

Para o bloqueio hipofisário, análogos do agonista do GnRH são administrados com o intuito de prevenir o pico pré-ovulatório do hormônio luteinizante (LH), levando a ovulação precoce, anteriormente à punção folicular.

A indução inicia-se sempre em condição basal, ao redor do 2˚ou 3˚ dia da menstruação. Baseando-se em características específicas de cada paciente como idade, marcadores de reserva ovariana, resposta em ciclos prévios e causa da infertilidade, faz-se a escolha do tipo de protocolo e dose de gonadotrofina inicial a ser utilizada. A dose de início varia entre 150 e 450 UI ao dia, com o ajuste por meio da redução da dose, a partir do 8˚ dia do ciclo quando conveniente. A monitorização por ultrassom a cada 2 dias, ou mesmo diariamente na fase folicular tardia, permite a programação da maturação folicular final.

Para a maturação final utiliza-se o hCG. O critério para aplicação do hCG é a presença de pelo menos 3 folículos ≥ 18 mm, e o restante idealmente acima de 15 mm para que um número satisfatório de oócitos maduros seja obtido. Nesse momento, o endométrio apresenta padrão trilaminar, com espessura acima de 8 mm e o canal cervical apresenta-se entreaberto, com presença de muco visível como uma lamina anecoica ao ultrassom.

Por volta de 35 horas após a aplicação do hCG, a punção folicular é realizada e inicia-se no mesmo dia o suporte de fase lútea por meio de progesterona vaginal ou intramuscular.

Preparação dos óvulos

Após a aspiração dos folículos, o fluido folicular deve ser avaliado quanto à presença de complexos *cumulus*-oócito, por meio de estereomicroscópio em bancada aquecida. A exposição dos oócitos à luz do estereomicroscópio deve ser a mínima possível.

O excesso de células do complexo *cumulus-corona*, dos oócitos recuperados pode ser retirado, utilizando-se agulhas convencionais. Imediatamente após a limpeza, os oócitos serão colocados em placas com meio de cultura tamponado com bicarbonato para o período de pré-incubação, a 37ºC com concentração de CO_2 adequada, por um período de aproximadamente 4-5 horas.

Os oócitos são dispostos em gotas de 100 mL de meio de cultura tamponado com bicarbonato em placas de cultivo. Cada placa de cultivo deverá conter 8 gotas de 100 mL, cobertas com 12 mL de óleo mineral previamente equilibrado.

Os oócitos devem permanecer em temperatura corporal (37ºC) o maior tempo possível. Para isso, equipamentos adequados devem ser usados para que a temperatura seja mantida, como blocos preaquecidos para a captura, bancadas aquecidas para a manipulação dos oócitos e incubadora para a manutenção dos oócitos durante o período de incubação.

Inseminação

Passado o período de pré-incubação, prepara-se uma placa contendo gotas de 100 µL de meio de cultura tamponado com bicarbonato e coberta com 10 µL de óleo mineral. A amostra seminal processada deverá ser adicionada a essas gotas. Após a adição da amostra, a placa deverá ser incubada à 37ºC em atmosfera com concentração adequada de CO_2, durante 30 min. Decorrido esse intervalo de tempo, menos de 30% dos espermatozoides devem estar imóveis. Nesse caso, distribuir os oócitos isoladamente ou em grupo (no máximo 3 oócitos por gota). Caso a porcentagem de espermatozoides parados após o intervalo de 30 minutos seja maior do que 30%, o que pode estar relacionado com a ocorrência de aglutinação espermática na amostra, os oócitos devem ser submetidos a ICSI.

Injeção intracitoplasmática de espermatozoides

Diferentes procedimentos de reprodução assistida, com base na micromanipulação de espermatozoides e oócitos, foram desenvolvidos com intuito de transpor a bar-

reira da zona pelúcida e oferecer a possibilidade de gestação a pacientes com alterações seminais graves. Dentre essas, podemos citar a dissecção parcial da zona pelúcida (*Partial Zona Dissection* – PZD), que envolve a ruptura mecânica da zona pelúcida do oócito e inseminação de espermatozoides com livre acesso ao espaço perivitelino[15], e a inseminação de espermatozoides no espaço perivitelino (*Subzonal Insemination* – SUZI), onde espermatozoides são liberados diretamente no espaço perivitelino através de uma micropipeta de injeção.[16]

Finalmente em 1992, Palermo e cols.[17] reportaram a primeira gestação obtida após a injeção intracitoplasmática de um único espermatozoide, e a partir de então a ICSI tem se mostrado extremamente eficiente, principalmente nos casos de alterações seminais graves. Por intermédio desta técnica, é possível obter boas taxas de fertilização, mesmo com a recuperação de um número muito reduzido de espermatozoides do ejaculado e até dos epidídimos e testículos.[18]

O relatório mais atual da Sociedade para Tecnologia de Reprodução Assistida (do inglês – *The Society for Assisted Reproductive Technology*) e da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (*American Society of Reproductive Medicine*) descreveu que a ICSI representa 58,8% de todas as TRA nos Estados Unidos.[19]

Inicialmente, a ICSI era utilizada exclusivamente para casos de infertilidade masculina, incluindo problemas de diminuição da motilidade, concentração ou morfologia seminal. Atualmente, no entanto, a ICSI é também realizada em pacientes normozoospérmicos e alguns centros chegam até a utilizar ICSI para qualquer causa de infertilidade.

Indicação

A ICSI tem sido utilizada clinicamente nos últimos anos, como uma nova opção para o tratamento de infertilidade, especialmente para casos de infertilidade por fator masculino grave. De fato, pacientes com amostras seminais com menos de 1 x 10^6 de espermatozoides móveis por mL devem ser submetidos a ICSI (Tabela 1).

Além da presença de fator masculino grave, a técnica deve ser usada em casos de falha de fertilização recorrente em ciclos prévios de FIV clássica. Ainda que seja uma técnica eficiente, a ICSI não representa o melhor tratamento na presença de fator feminino isolado ou em casos de falha de implantação prévia.

Técnica

Preparo seminal

Enquanto para a FIV clássica, apenas espermatozoides ejaculados podem ser utilizados, para a ICSI, também podem ser utilizados espermatozoides recuperados cirurgicamente dos testículos e epidídimos.

Espermatozoides epididimários são recuperados por punção da região proximal do epidídimo e espermatozoides testiculares são isolados de material de biopsia testicular ou aspirados diretamente dos testículos.

Durante o procedimento cirúrgico de recuperação o de espermatozoides epididimários e testiculares, as amostras devem ser avaliadas em microscópio óptico sob o aumento de 400X para a verificação da presença de células germinativas. Quando espermatozoides são observados, a amostra é enviada para o laboratório para ser processada.

Preparação dos óvulos

Conforme descrito anteriormente, na FIV clássica, oócitos rodeados de células do cúmulus são inseminados, para a ICSI, porém, os oócitos devem ser denudados das células da granulosa que os rodeiam, permitindo não só a precisa injeção, mas também a verificação do grau de maturidade nucelar de cada oócito.

Após a recuperação, os oócitos permanecem incubados à temperatura e atmosfera de CO_2 adequadas para em seguida serem denudados. A denudação ocorre em duas etapas conhecidas como (i) denudação química ou enzimática e (ii) denudação mecânica.

Para a denudação enzimática os oócitos são expostos a uma solução de hialuronidase por, no máximo, 30 segundos. A hialuronidase é uma das enzimas liberadas durante a reação acrossômica do espermatozoide. Seu principal efeito é a despolimerização do ácido hialurônico presente na matriz extracelular do *cumulus oophorus*, permitindo que o espermatozoide atinja a zona pelúcida.

A solução de hialuronidase é uma solução enzimática contendo 80 IU/mL de hialuronidase de origem bovina em meio HTF – do inglês *human tubal fluid* - tamponado com HEPES e suplementado com 5,0 mg/ml de albumina sérica humana – do inglês *human serum albumin* (HSA).

Posteriormente, a denudação mecânica é responsável pela retirada total das células do complexo *cumulus-corona*, que é realizada por meio de repetidas pipetagens, utilizando-se pipetas *Pasteur* de diâmetros decrescentes.

Um estudo prévio mostrou que quando os oócitos não são denudados completamente, embriões de melhor qualidade são formados[20], porém a injeção do espermatozoide no local adequado para o sucesso da ICSI pode ser dificultada pela presença das células do cumulus.

Oócitos denudados são avaliados em microscópio óptico sob o aumento de 200X para a verificação da maturação nuclear. A classificação quanto à maturação nuclear é baseada na presença do corpúsculo polar e vesícula germinativa. Aqueles que liberaram o primeiro corpúsculo polar são considerados maduros (MII – Metáfase II). Os oócitos imaturos são classificados em Prófase I (PI) ou Metáfase I (MI), dependendo da visualização ou não da vesícula germinativa, respectivamente. Preferencialmente oócitos MII são utilizados para a técnica de ICSI.

Procedimento de injeção do espermatozoide

O procedimento de ICSI é realizado em placa de Petri (placa de ICSI), por meio de microscópio invertido equipado com micromanipuladores e microinjetoras.

A placa de ICSI deve ser preparada com seis gotas de meio de cultura tamponado onde são depositados os oócitos, uma gota central de polivinilpirrolidona (PVP), na qual é adicionada a amostra de espermatozoides a serem injetados e uma gota reserva de PVP, para a lubrificação da microinjetora. As gotas devem ser cobertas de óleo mineral previamente equilibrado para temperatura e pH e a placa mantida sob temperatura apropriada até o momento da injeção.

Os oócitos previamente denudados e classificados são depositados nas gotas de meio de cultivo, assim como a amostra de sêmen depositada na gota central de PVP. A placa de ICSI é então transferida para o microscópio, sobre uma placa aquecida, para garantir que o procedimento seja realizado a uma temperatura de 37º C.

A ICSI propriamente dita deve seguir os seguintes passos: (i) sob um aumento de 400X, espermatozoides viáveis devem ser selecionados e imobilizados, por meio da manipulação com a microinjetora, (ii) o oócito é então posicionado de maneira que o primeiro corpúsculo polar fique paralelamente aos micromanipuladores e (iii) finalmente a microinjetora deve ser introduzida no oócito, garantindo que o oolema seja rompido antes da liberação do espermatozoide.

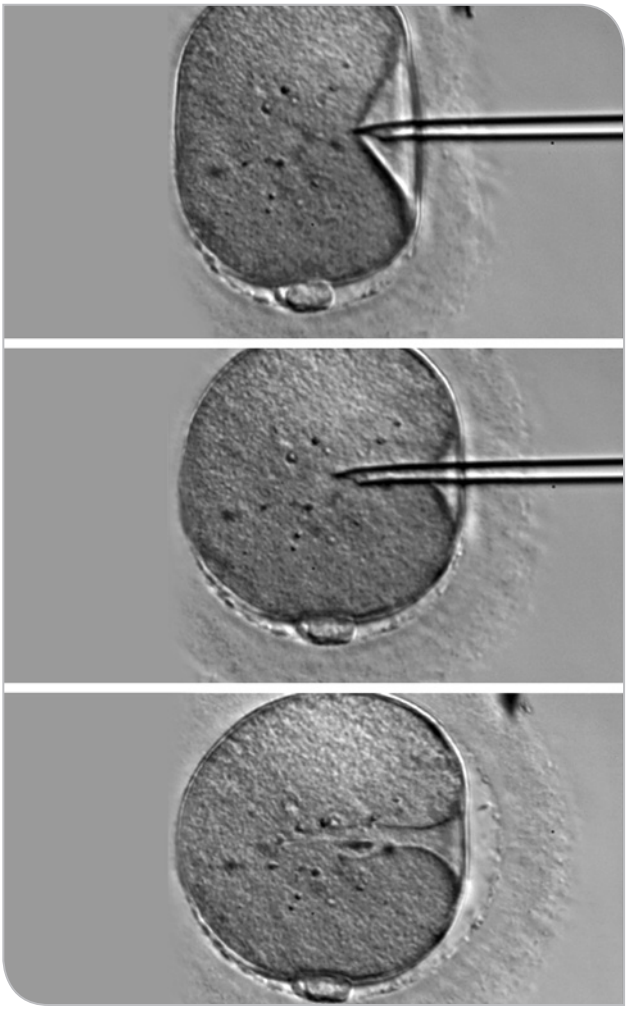
A manipulação do espermatozoide tem se mostrado crucial para a ativação oocitária, já que a ICSI contorna a necessidade de o espermatozoide penetrar a zona pelúcida e fundir-se com o oolema.[21] De fato, apesar de os oócitos serem ativados partenogeneticamente pela estimulação mecânica provocada pela agulha de injeção durante a ICSI[22], tem sido sugerido que a ativação oocitária em humanos seja desencadeada principalmente pela ação de um fator espermático liberado no oolema após a injeção, graças à ruptura da membrana do espermatozoide.[23]

Durante a fase de MII, os cromossomos oocitários estão alinhados no centro dos fusos de divisão meiótica, os quais estão envolvidos em funções essenciais para a sequência de eventos que levam ao término da meiose e fertilização.[24] Estudos prévios demonstram que o posicionamento do primeiro corpúsculo polar, paralelamente aos micromanipuladores, durante a injeção do espermatozoide, evita danos nos fusos meióticos.[25]

Diferentes métodos para ruptura do oolema têm sido descritos. A simples injeção da agulha no oócito nem sempre rompe imediatamente a membrana e muitas vezes uma mínima sucção é necessária (Figura 2). A ruptura imediata do oolema, sem que haja a aspiração tem sido associada às baixas taxa de sobrevivência e maior incidência de fertilização anormal.[25,26]

Após a ICSI, os oócitos são transportados para microgotas e mantidos em cultivo até que a fertilização seja verificada.

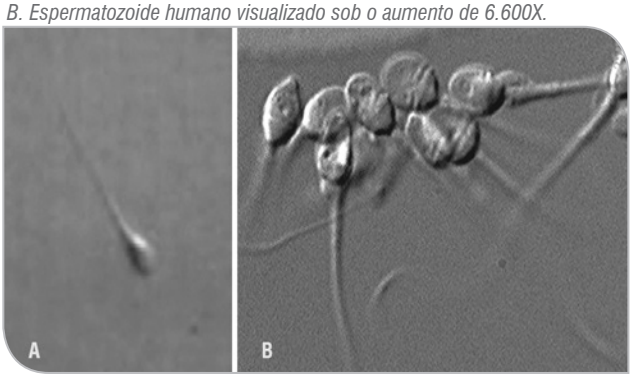
Figura 2. *Ruptura do oolema e injeção do espermatozoide no citoplasma do oócito.*



Injeção de espermatozoides morfologicamente selecionados

Recentemente, um novo conceito de observação de espermatozoides em tempo real e em alta magnificação chamado avaliação morfológica das organelas de espermatozoides móveis - do inglês *motile sperm organelle morphology examination* (MSOME) foi introduzido.[27] A morfologia nuclear dos espermatozoides pode ser analisada numa magnificação de mais de 6.000x utilizando um contraste de interferência diferencial Nomarski (Figura 3). Como o MSOME é uma técnica que não utiliza corantes, sua incorporação, juntamente com um sistema de micromanipulação, permitiu a introdução de um procedimento de ICSI modificado, a injeção intracitoplasmática de espermatozoides selecionados morfologicamente - do inglês *intracytoplasmic morphologically selected sperm injection* (IMSI). Como consequência, a análise morfológica detalhada do espermatozoide em grande aumento, variando de 6.600 a 13.000x, permite a seleção dos melhores espermatozoides móveis disponíveis para a ICSI.

Figura 3. *A. Espermatozoide humano visualizado sob o aumento de 400x. B. Espermatozoide humano visualizado sob o aumento de 6.600X.*



Os primeiros estudos a respeito do IMSI mostraram, de maneira retrospectiva, que a incidência de espermatozoides com núcleo normal sob alta magnificação está associada ao sucesso de fertilização e gestação.[27]

Estudos prospectivos comparando a IMSI com a ICSI convencional foram conduzidos e apesar de não terem comprovado a eficiência na IMSI na melhora da fertilização, maiores taxas de gestação e implantação e menores taxas de aborto foram observadas quando a IMSI for utilizada.[28-31]

Foi também demonstrada uma forte correlação entre a IMSI e desenvolvimento de blastocistos[32] e de embriões com menores taxas de aneuploidia.[33]

Até o momento, apenas alguns dados estão disponíveis em relação à evolução IMSI. Em recente meta-análise[34], foi demostrado que os resultados de IMSI, como a taxa de embriões de alta qualidade, implantação e gestação são significativamente maiores em comparação aos ciclos de ICSI. Além disso, os resultados demonstraram que em ciclos IMSI, a taxa de aborto é significativamente reduzida em comparação aos ciclos de ICSI. No entanto, não houve diferença entre os ciclos de ICSI e IMSI em relação à taxa de fertilização. Os autores sugerem que este resultado reflete um efeito paterno tardio.

Tem sido descrito que pacientes com amostras seminais com menos de 1 x 106 espermatozoides móveis por mL com alteração morfológica grave (<1% normais) devem ser submetidos a IMSI.

Referências

1. Himmel W, Ittner E, Kochen MM, Michelmann HW, Hinney B, Reuter M et al. Management of involuntary childlessness. Br J Gen Pract. 1997; 47(415):111-8.
2. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update. 2010;16(3):231-45.
3. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet. 1978; 2(8085): 366.
4. Gearhart J, Coutifaris C. In vitro fertilization, the Nobel Prize, and human embryonic stem cells. Cell Stem Cell. 2011;8(1): 12-5.
5. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. Fertil Steril. 1978;49:112-7.
6. Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. Fertil Steril. 2001;75(4):661-8.
7. WHO. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. [Geneva], World Health Organization. 2010.
8. Levay PF, Fourie FR, Bezuidenhout C, Koch A. Effectiveness of various sperm processing methods in removing seminal plasma from insemination media. Hum Reprod. 1995;10(8):2056-60.
9. Henkel R, Kierspel E, Stalf T, Mehnert C, Menkveld R, Tinneberg HR et al. Effect of reactive oxygen species produced by spermatozoa and leukocytes on sperm functions in non-leukocytospermic patients. Fertil Steril. 2005;83(3): 635-42.
10. Henkel R. Sperm preparation: state-of-the-art--physiological aspects and application of advanced sperm preparation methods. Asian J Androl. 2003;14(2):260-9.
11. Lopata A, Patullo MJ, Chang A, James B. A method for collecting motile spermatozoa from human semen. Fertil Steril. 1976;27(6):677-84.
12. Silber SJ, Nagy ZP, Liu J, Godoy H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration. Hum Reprod. 1994;9(9):1705-9.
13. De Vos A, Nagy ZP, Van de Velde H, Joris H, Bocken G, Van Steirteghem A. Percoll gradient centrifugation can be omitted in sperm preparation for intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod. 1997;12(9):1980-4.
14. Ng FL, Liu DY, Baker HW. Comparison of Percoll, mini-Percoll and swim-up methods for sperm preparation from abnormal semen samples." Hum Reprod. 1992;7(2):261-6.
15. Gordon JW, Grunfeld L, Garrisi GJ, Talansky BE, Richards C, Laufer N. Fertilization of human oocytes by sperm from infertile males after zona pellucida drilling. Fertil Steril. 1998;50(1):68-73.
16. Laws-King A, Trounson A, Sathananthan H, Kola I. Fertilization of human oocytes by microinjection of a single spermatozoon under the zona pellucida. Fertil Steril. 1987;48(4):637-42.
17. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet. 1992;340(8810):17-8.
18. Vernaeve V, Bonduelle M, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Devroey P. Pregnancy outcome and neonatal data of children born after ICSI using testicular sperm in obstructive and non -obstructive azoospermia. Hum Reprod. 2003;18(10):2093-7.
19. SART and ASRM. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. Fertil Steril. 2007;87(6):1253-66. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.11.056.
20. Ebner T, Moser M, Tews G. Is oocyte morphology prognostic of embryo developmental potential after ICSI? Reprod Biomed Online. 2006;12(4):507-12
21. Gearon CM, Taylor AS, Forman RG. Factors affecting activation and fertilization of human oocytes following intracytoplasmic injection. Hum Reprod. 1995;10(4):896-902.
22. Paffoni A, Brevini TA, Somigliana E, Restelli L, Gandolfi F, Ragni G. In vitro development of human oocytes after parthenogenetic activation or intracytoplasmic sperm injection. Fertility and Sterility. 2007;87(1):77-82.
23. Tesarik J, Sousa M, Testart J. Human oocyte activation after intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod. 1994;9(3):511-8.
24. Greco E, Scarselli F, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S et al. Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. Hum Reprod. 2005;20(1):226-30.
25. Nagy ZP, Liu J, Joris H, Bocken G, Desmet B, Van Ranst H et al. The influence of the site of sperm deposition and mode of oolemma breakage at intracytoplasmic sperm injection on fertilization and embryo development rates. Hum Reprod. 1995;10(12):3171-7.

26. Palermo GD, Alikani M, Bertoli M, Colombero LT, Moy F, Cohen J et al. Oolemma characteristics in relation to survival and fertilization patterns of oocytes treated by intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod. 1996;11(1):172-6.
27. Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F, Kogosowski A, Menezo Y, Barak Y. Real-time fine morphology of motile human sperm cells is associated with IVF-ICSI outcome. J Androl. 2002;23(1):1-8.
28. Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F, Kogosovsky A, Yagoda A, Lederman H et al. Pregnancy rates are higher with intracytoplasmic morphologically selected sperm injection than with conventional intracytoplasmic injection. Fertil Steril. 2003;80(6):1413-9.
29. Berkovitz A, Eltes F, Lederman H, Peer S, Ellenbogen A, Feldberg B et al. How to improve IVF-ICSI outcome by sperm selection." Reprod Biomed Online. 2006;12(5):634-8.
30. Hazout A, Dumont-Hassan M, Junca AM, Cohen Bacrie P, Tesarik J. High-magnification ICSI overcomes paternal effect resistant to conventional ICSI. Reprod Biomed Online. 2006;12(1):19-25.
31. Antinori M, Licata E, Dani G, Cerusico F, Versaci C, d'Angelo D et al. Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection: a prospective randomized trial. Reprod Biomed Online. 2008;16(6): 835-41.
32. Vanderzwalmen P, Hiemer A, Rubner P, Bach M, Neyer A, Stecher A et al. Blastocyst development after sperm selection at high magnification is associated with size and number of nuclear vacuoles. Reprod Biomed Online. 2008;17(5):617-27.
33. Figueira RC, Braga DPAF, Setti AS, Iaconelli Jr A, Borges Jr E. Morphological nuclear integrity of sperm cells is associated with preimplantation genetic aneuploidy screening cycle outcomes. Fertil Steril. 2012;95(3):990-3.
34. Setti AS, Ferreira RC, Braga DPAF, Figueira RCS, Iaconelli Jr A, Borges Jr E. Intracytoplasmic sperm injection outcome versus intracytoplasmic morphologically selected sperm injection outcome: a meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2010;21(4):450-5.

Capítulo 22

Dr. Celso Gromatzky
Dr. Carlos Ricardo Doi Bautzer
Dr. Carlos Teodósio Da Ros

Fisiopatologia e avaliação da disfunção erétil

Palavras-chave: fisiologia da ereção, disfunção erétil, fatores de risco

Introdução

O estudo da fisiologia da ereção e da fisiopatologia da disfunção erétil somente avançou na ciência médica após a quebra de fortes tabus socioculturais que limitaram o conhecimento durante séculos. Foucault consegue, com precisão, conceituar que "a sexualidade humana é indissociável da estrutura mental do sujeito".[1] Mas coube a Sigmund Freud o papel de reconhecimento da sexualidade e sua importância no desenvolvimento normal do ser humano, inclusive em crianças pequenas.[2] Outros pesquisadores, como Kinsey, estudaram o comportamento sexual de homens e mulheres de modo a determinar um repertório muito mais variado do que anteriormente admitido, sem que essa variabilidade configurasse distúrbio sexual.[3] Essa mudança no modo de encarar a sexualidade e suas expressões, juntamente com mudanças culturais e liberalistas, principalmente dos anos 70, culminou numa maior seriedade por parte da comunidade científica em relação à sexualidade.[1]

A disfunção erétil está inserida no campo dos distúrbios da sexualidade humana, tendo elevada prevalência, principalmente na população mais idosa. O primeiro relato conhecido de disfunção erétil data de 2000 AC, em um papiro egípcio, que descrevia duas causas: a natural (decorrente de problemas relacionados ao homem) e a sobrenatural (relacionada a feitiços e encantos malignos). Aristóteles achava que a ereção era causada por um influxo de ar devido à energia carregada por nervos. Sua teoria foi contestada por Leonardo da Vinci, que observou haver grande concentração de sangue nos genitais de homens enforcados. Coube a Ambroise Pare, em 1585, a primeira descrição detalhada da anatomia peniana e o conceito de ereção.[1] A fisiologia da ereção, bem como a importância do endotélio e principalmente do óxido nítrico nesse processo, permaneceram obscuras até recentemente.

Disfunção erétil: definição e prevalência

O Consenso do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH), sobre Impotência, definiu a disfunção erétil como a incapacidade de obter e/ou manter uma ereção com rigidez peniana suficiente para uma atividade sexual satisfatória.[4]

A prevalência de disfunção erétil é bastante significativa. O mais importante estudo epidemiológico foi realizado em Massachusetts, nos Estados Unidos, e integra o "*Massachusetts Male Aging Study*" (MMAS). O estudo foi realizado com 1290 homens com idade entre 40 e 70 anos e identificou uma prevalência de 52% de disfunção erétil.[5]

No Brasil, Moreira et al. realizaram um estudo epidemiológico envolvendo 1286 homens, com idade entre 40 a 70 anos, que demonstrou uma prevalência de 48,8%, estratificados em 26,6% com disfunção mínima, 18,3%, moderada e 3,9%, completa.[6] Mais tarde, esses dados foram confirmados em vários outros estudos epidemiológicos realizados em diferentes locais.[7-9] O fato de a disfunção erétil ser mais prevalente do que se estima e de que o número de pacientes em busca de tratamento é menor, são questões já bem aceitas. Sabe-se também que as razões variam desde a complexidade da sexualidade, os tabus, as restrições culturais, a ignorância em relação aos tratamentos eficazes, até a aceitação da situação como uma sequência normal no envelhecimento.[10]

Fisiopatologia

A disfunção erétil piora muito a qualidade de vida dos casais, pois leva à perda da autoestima e autoconfiança, prejuízo nos afazeres e problemas de relacionamento interpessoais dos homens, inclusive com a parceira. Essa disfunção está relacionada a uma série de fatores de risco que, comprovadamente, afetam o bom funcionamento do mecanismo da ereção peniana e/ou da libido, que são: sedentarismo, obesidade, dislipidemia, hipogonadismo, tabagismo, alcoolismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, depressão, prostatectomia radical e outros procedimentos cirúrgicos sobre a pelve masculina, medicamentos (anti-hipertensivos e antidepressivos, principalmente), envelhecimento, coronariopatia, entre outros.[11]

Fator vascular

Os fatores de risco para doença aterosclerótica coronariana são os mesmos determinantes de disfunção erétil. Assim, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, sedentarismo e obesidade representam risco maior de prejuízo à ereção. Além disso, publicações recentes têm ressaltado a importância da disfunção erétil como um marcador de doença coronariana.[12-14]

Os primeiros estudos publicados sobre a importância do endotélio na função erétil do pênis datam do início dos anos 90, e a partir de então a participação das células endoteliais nos mecanismos bioquímicos periféricos do processo de ereção e detumescência dos corpos cavernosos tem sido cada vez mais estudada e enfatizada. O principal neurotransmissor responsável pela ereção peniana é o óxido nítrico (ON). Este foi inicialmente descrito em artérias coronarianas bovinas, em 1979, por Gruetter et al. como um potente vasodilatador periférico por relaxamento da musculatura lisa dos vasos, atuando sobre o cGMP intracelular. No pênis, o ON é liberado pelas terminações nervosas e pelas células endoteliais, difundindo-se nas células musculares lisas dos corpos cavernosos. No interior dessas células, o ON ativa a enzima guanilato ciclase, produzindo GMP cíclico, fundamental para o relaxamento muscular. A regulação dos níveis de ON no corpo cavernoso pode ser influenciada pelos andrógenos e esse fato poderia explicar o mecanismo pelo qual situações de hipogonadismo podem interferir negativamente na qualidade das ereções.[15] Existem evidências que o ON liberado pelas terminações nervosas seja modulado pela atividade androgênica, enquanto o óxido nítrico endotelial tem expressão independente dos andrógenos.[16] Estudos prévios revelaram que 56% dos homens com disfunção erétil têm isquemia miocárdica assintomática, 75% dos homens com doença arterial coronariana têm sintomas de disfunção erétil e 91% dos homens com disfunção erétil têm outros fatores de risco para doença cardiovascular.[17]

Em muitos estudos já está provado que a idade é o mais forte dos fatores relacionados à disfunção erétil.[10,15] Um estudo realizado com tecido de corpo cavernoso de coelhos idosos revelou que a disfunção erétil daqueles animais estava relacionada com disfunção endotelial e alterações do ON endotelial.[18] Seguindo essas evidências, Champion et al. demonstraram a possibilidade de melhorar a atividade da musculatura lisa dos corpos cavernosos pela administração de adenovírus recombinante contendo o gene da enzima óxido nítrico sintetase endotelial em modelo animal. Com isso abre-se a possibilidade da investigação de novas alternativas terapêuticas da disfunção erétil por meio da engenharia genética.[19,20]

Fator neurológico

A disfunção erétil de etiologia neurogênica pode ser provocada por lesões do sistema nervoso central, como os acidentes vasculares cerebrais. Esclerose múltipla e os traumatismos raquimedulares também podem determinar disfunção erétil. As lesões metabólicas do sistema nervoso periférico, ressaltando a neuropatia diabética e alcoólica são importantes causas de disfunção erétil. As cirurgias pélvicas, como a prostatectomia radical e as cirurgias coloproctológicas para o tratamento dos tumores dessa região, são também potenciais determinantes de piora da qualidade das ereções penianas.[21-23]

Fator endócrino

O diabetes é outro fator intimamente associado à disfunção erétil. Aproximadamente 75% dos homens com diabetes *mellitus* têm problemas de ereção. Essa disfunção erétil ocorre entre 5 a 10 anos antes nos homens com diabetes em comparação com a população não diabética.[24] A gravidade e a prevalência da disfunção erétil aumentam com o controle insatisfatório da glicemia, com a idade, em associação com o fumo, com a neuropatia diabética e de acordo com a duração da doença.[25] Deve-se estar ciente do fato de que a disfunção erétil pode preceder algumas das complicações associadas ao diabetes, como as doenças microvasculares e a neuropatia.[10]

O sedentarismo, isoladamente, já provou também ser deletério à função erétil, uma vez que a população com disfunção erétil e sedentária, quando adota uma atividade física regular, apresenta uma taxa de disfunção erétil de aproximadamente 9%, ao contrário do grupo que permanece sedentário, com uma taxa de 30% de disfunção erétil.[22] Também a obesidade e o sobrepeso são fatores de risco para a função erétil. Nas últimas décadas presenciou-se um aumento dramático na prevalência de obesidade no mundo. Uma população de 110 indivíduos obesos (Índice de Massa Corporal > 30), que não apresentavam diabetes, hipertensão ou hiperlipidemia associada, mas que se queixavam de disfunção erétil [Índice Internacional da Função Erétil (IIEF) < 22], foi acompanhada durante 2 anos. A metade desses pacientes foi orientada a adotar uma atividade física regular e diminuir o peso em 10% ou mais, e a outra metade, apenas acompanhada. No final desse período, aquele grupo apresentou um importante incremento da função erétil, avaliado

por meio do IIEF, sendo que 17 pacientes voltaram a ter função erétil normal (IIEF > 22).[26] Outros estudos transversais demonstram que homens com um índice de massa corpórea superior a 28,7 têm um risco 30% superior para disfunção erétil do que aqueles com um índice de massa corpórea normal (≤ 25).[27] Como comorbidades associadas à obesidade temos o diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão e dislipidemia, as quais contribuem para a doença cardiovascular e são associadas à disfunção endotelial. Essas anormalidades estão frequentemente agregadas, representando a síndrome metabólica, que muitas vezes está associada à resistência insulínica e à doença cardiovascular.[28,29] Em estudo transversal recente,[17] 154 homens foram avaliados quanto à existência de fatores de risco para doença cardiovascular e disfunção erétil. A severidade da disfunção erétil foi avaliada pelo questionário "*Sexual Health Inventory for Men* (SHIM)". A síndrome metabólica esteve presente em 43% dos homens com disfunção erétil em comparação com 24% dos homens de população pareada sem disfunção erétil. Aproximadamente 79,2% da população estudada tinha resistência à insulina. Síndrome metabólica, resistência à insulina e glicemia de jejum superior a 110 mg/dL correlacionaram-se positivamente com a severidade da disfunção erétil. Os autores concluíram que homens com disfunção erétil têm uma maior incidência de síndrome metabólica e resistência à insulina. A detecção precoce da doença metabólica em pacientes com disfunção erétil pode ser uma maneira de reduzir a disfunção endotelial naqueles que apresentam um risco cardiovascular aumentado. Esposito et al.[26] também demonstraram que há um aumento na prevalência de disfunção erétil associado ao aumento dos níveis da proteína-C reativa e do escore da função endotelial, à medida que se verifica a presença dos componentes da síndrome metabólica.

Também é conhecido o fato de que a prevalência de deficiência androgênica do envelhecimento masculino (DAEM), isto é, baixos níveis de testosterona circulante, aumenta com a idade e que é necessário fazer esta reposição hormonal para melhorar o status sexual.[30,31] O hipogonadismo primário e secundário pode levar a diminuição da libido e disfunção erétil[32],bem como os tumores hipofisários produtores de prolactina.[33]

Fator tecidual peniano

Alterações histológicas do tecido cavernoso, como o aumento de fibras colágenas, a diminuição de fibras elásticas e a diminuição do porcentual de fibras musculares lisas estão amplamente descritas na literatura como promotores de disfunção erétil. Uma publicação recente demonstra que a dislipidemia pode promover hiperplasia da musculatura cavernosa em ratos e consequente disfunção erétil.[34] Outra publicação demonstra alterações na junção celular endotelial do tecido cavernoso de ratos com disfunção erétil provocada por dislipidemia.[35] Algumas patologias que alteram as características do tecido peniano, como priapismo, traumatismos e neoplasias podem também concursar com disfunção erétil.[36]

O priapismo isquêmico é uma condição infrequente, que em nosso meio tem maior prevalência entre pacientes com anemia falciforme. Outras etiologias menos comuns são neoplasias, drogas lícitas e ilícitas e policitemia. O priapismo isquêmico representa uma síndrome compartimental do pênis e consequentemente é uma emergência médica. A demora no tratamento pode afetar significativamente a função erétil. O priapismo intermitente é uma forma de priapismo isquêmico com episódios subagudos e recorrentes que podem evoluir também para disfunção erétil. O priapismo não isquêmico, cuja etiologia mais frequente é de natureza traumática, não é uma emergência médica e não costuma evoluir para disfunção erétil.[37]

Disfunção erétil secundária a drogas

Diversos medicamentos podem exercer efeito negativo sobre a qualidade da ereção. Os grupos mais frequentemente encontrados na clínica são os anti-hipertensivos e diuréticos[38], drogas de ação no sistema nervoso central (antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes[39], drogas utilizadas no tratamento das dislipidemias[40] e bloqueadores androgênicos.[41] Um estudo relacionou o efeito dos anti-hipertensivos na qualidade de vida do idoso e concluiu que os antagonistas da angotensina II e os inibidores da enzima de conversão de angiotensina são as drogas que têm a menor interferência negativa sobre a ereção.[42]

Avaliação diagnóstica da disfunção erétil

A abordagem propedêutica da disfunção erétil inicia-se como em qualquer outra doença, isto é, pela história. Assim, é fundamental a realização de anamnese detalhada e exame físico do paciente. O ponto-chave do diagnóstico em disfunção erétil é, sem dúvida, a história clínica, na qual devem ser investigados os possíveis fatores de risco associados com a piora da ereção, principalmente os relacionados aos aspectos cardiovasculares e ao diabetes, o uso de medicamentos que possam interferir na atividade sexual ou limitar o uso de algum tipo de tratamento para disfunção erétil e os mais diversos aspectos da sexualidade, além do ambiente familiar, profissional, psicossocial e religioso no qual o paciente se insere. Antecedentes de cirurgia ou radioterapia pélvica também são dados relevantes que podem ser obtidos na anamnese.

Questionários para avaliação da função erétil

A aplicação de questionários pode ser útil no diagnóstico da disfunção erétil, embora estes não sejam imprescindíveis. O questionário mais utilizado é o IIEF (*International Index of Erectile Function*)[43] que consiste de 15 questões para autopreenchimento pelo paciente e aborda não só o aspecto da ereção, como também a libido, o orgasmo e a satisfação com o intercurso e a satisfação sexual global. O IIEF está validado em vários idiomas e tem apli-

cação ampla em estudos científicos. O IIEF5 é uma simplificação desse questionário e consiste de apenas 5 questões, cuja pontuação obtida permite classificar a disfunção erétil em 5 categorias:[44]

- Severa (5 – 7 pontos)
- Moderada (8 – 11 pontos)
- Leve a moderada (12 – 16 pontos)
- Leve (17 – 21 pontos)
- Sem disfunção erétil (22 - 25 pontos)

A tabela 1 apresenta as questões do IIEF5.

Outros questionários podem ser utilizados, entre eles o SHIM (*Sexual Health Inventory for Men*), mais simples e rápido de ser aplicado, pois consta de 5 questões.[45]

Exames laboratoriais

A propedêutica complementar com exames laboratoriais faz parte da avaliação mínima de pacientes com disfunção erétil. O II Consenso Brasileiro de Disfunção Erétil, promovido pela Sociedade Brasileira de Urologia, reporta como investigação laboratorial mínima o exame hematológico, glicemia de jejum, testosterona total (e livre calculada quando possível) e o perfil lipídico.[46]

Avaliação de pacientes cardiopatas

A disfunção erétil de etiologia vascular apresenta os mesmos mecanismos fisiopatológicos das doenças cardiovasculares, bem como os mesmos fatores de risco, como o tabagismo, sedentarismo, obesidade e dislipidemia. A 2ª Conferência de Consenso de Princeton reconhece que a disfunção erétil é um sinal de advertência para a doença vascular silenciosa e assim leva ao conceito de que um paciente com disfunção erétil sem sintomas cardiológicos é um paciente cardiopata até que se prove o contrário.[47]

Esse mesmo Consenso de Princeton categorizou os pacientes com disfunção erétil que desejam iniciar ou retomar a atividade sexual em três categorias de risco. No grupo de baixo risco estão incluídos os pacientes assintomáticos com menos de três fatores de risco para doença arterial coronariana, angina leve ou estável (avaliada e/ou sob tratamento), infarto do miocárdio pregresso não complicado, disfunção do ventrículo esquerdo ou insuficiência cardíaca congestiva (classe I da NYHA), pós-revascularização coronariana bem-sucedida, hipertensão controlada e doença valvar leve. Os demais pacientes devem ser encaminhados ao cardiologista por estarem inseridos em categorias de risco intermediário ou alto.[48]

Avaliação de pacientes complexos

Existem circunstâncias que levam o urologista a indicar ou realizar exames adicionais (teste de ereção fármaco-induzido, ecodoppler peniano com teste farmacológico, fármaco-cavernosografia, arteriografia pudenda seletiva, eletroneuromiografia peniana) na investigação de pacientes com disfunção erétil. Podemos incluir nesse grupo de pacientes aqueles com disfunção erétil primária, pacientes jovens com história de trauma pélvico ou perineal que poderiam se beneficiar de cirurgia de revascularização peniana potencialmente curativa, pacientes com deformidades penianas (doença de Peyronie, curvatura congênita) com indicação cirúrgica, ou pacientes com doenças psiquiátricas complexas. O ecodoppler peniano com ereção farmacoinduzida apresenta boa evidência para utilização em casos de disfunção erétil arteriogênica.[49] A cavernosografia, de modo contrário, apresenta-se atualmente em desuso, atribuído ao valor preditivo positivo desconhecido associado à possibilidade de resultados falso-positivos frequentes.[49] Em algumas situações especiais, exames específicos podem ser indicados a pedido do paciente ou da parceira. E outra importante indicação de exames específicos são aquelas motivadas por questões médico-legais.[50]

Avaliação psiquiátrica

Praticamente todos os pacientes com disfunção erétil apresentam componente psicogênico na origem ou manutenção do problema. Nos ambientes de atendimento multidisciplinar, a avaliação diagnóstica realizada por um profissional de saúde mental é de grande valia. No atendimento individual, casos com suspeita de doença psiquiátrica relevante ou de relacionamento interpessoal complexo, o paciente deve ser encaminhado a um especialista em saúde mental.[51,52]

Referências

1. Foucault M. História da Sexualidade. Rio de Janeiro, Graal; 1985.
2. Freud S. Desarrollo de la Libido y Organizaciones Sexuales. In: Obras Completas, 3º ed. Madrid, Nueva Madrid; 1973.
3. Kinsey AC. Sexual Behavior in Human Male. Philadelphia, WB Saunders; 1948.
4. NIH Consensus Development Panel on Impotence. Impotence. JAMA 1993; 270: 83-90.
5. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts male aging study. J Urol 1994; 151 (1): 54-61.
6. Moreira ED Jr, Abdo CH, Torres EB, Lobo CF, Fittipaldi JA. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian study of sexual behavior. Urology 2001; 58: 583-8.
7. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. J Urol 2001; 166 (2): 569-74.
8. Moreira ED Jr, Lobo CFL, Diament A, Nicolosi A, Glasser DB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. Urology 2003; 61 (2): 431-6.
9. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey". Int J Impot Res 2000; 12 (6): 305-11.
10. Nehra A, Kulaksizoglu H. Epidemiologia da disfunção eréti - a ponta do iceberg, mas podemos ver o fundo? In: Teloken C, Da Ros CT, Tannhauser M. Disfunção Sexual. Rio de Janeiro: Ed. Revinter. 2004: 38-43.
11. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals' follow-up study. Ann Intern Med 2003; 139 (3): 161-8.
12. Greenstein A, Chen J, Miller H, Matzkin H, Villa Y, Braf Z. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? Int J Impot Res 1997; 9 (3): 123-6.

13. O'Kane PD, Jackson G. Erectile dysfunction: is there silent obstructive coronary artery disease? Int J Clin Pract 2001; 55 (3): 219-20.
14. Burchardt M, Burchardt T, Anastasiadis AG, Kiss AJ, Shabsigh A, de La Taille A, Pawar RV, Baer L, Shabsigh R. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular complications and psychological functioning in men with hypertension. Int J Impot Res 2001; 13 (5): 276-81.
15. Gruetter CA, Barry BK, McNamara DB, Gruetter DY, Kadowitz PJ, Ignarro L. Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary arterial guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and a carcinogenic nitrosoamine. J Cyclic Nucleotide Res 1979; 5 (3): 211-24.
16. Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. BJU Int 1999; 83 (3): 327-33.
17. Bansal TC, Guay AT, Jacobson J, Woods BO, Nestor RS. Incidence of metabolic syndrome and insulin resistance in a population with organic erectile dysfunction. J Sex Med, 2005; 2 (1): 96-103.
18. Haas CA, Seftel AD, Razmjouei K, Ganz MB, Hampel N, Ferguson K. Erectile dysfunction in aging: upregulation of endothelial nitric oxide synthase. Urology 1998; 51 (3): 516-22.
19. Champion HC, Bivalacqua TJ, Hyman AL, Ignarro LJ, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase to the penis augments erectile responses in the aged rat. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96 (20): 11648-52.
20. Bivalacqua TJ, Champion HC, Mehta YS, Abdel-Mageed AB, Sikka SC, Ignarro LJ, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Adenoviral gene transfer of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) to the penis improves age-related erectile dysfunction in the rat. Int J Impot Res 2000; 12 (Suppl 3): S8-17.
21. Phelps J, Albo M, Dunn K, Joseph A. Spinal cord injury and sexuality in married or partnered men: activities, function, needs, and predictors of sexual adjustment. Arch Sex Behav 2001; 3 0(6): 591-602.
22. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? Urology 2000; 56 (2): 302-6.
23. Zippe CD, Raina R, Thukral M, Lakin MM, Klein EA, Agarwal A. Management of erectile dysfunction following radical prostatectomy. Curr Urol Rep 2001; 2 (6):495-503.
24. Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, Aron DC. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control. J Urol, 2000; 163: 788-91.
25. Awad H, Salem A, Gadalla A, El Wafa NA, Mohamed OA. Erectile function in men with diabetes type 2: correlation with glycemic control. Int J Impot Res 2010; 22 (1): 36-9.
26. Esposito K, Giugliano F, Martedi E, Feola G, Marfella R, D'Armiento M, Giugliano D. High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome. Diabetes Care, 2005; 28 (5): 1201-3.
27. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. J Urol 2006; 176 (1): 217-21.
28. Fonseca V, Jawa A. Edndothelial and erectile dusfunction, diabetes mellitus and the metabolic sundrome: common pathways and treatments? Am J Cardiol 2005; 96 (12B): 13M-18M.
29. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barret-connnor E, Billups K, Burnett AL, Carson C 3rd et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). Am J Cardiol 2005; 96 (12B): 85M-93M.
30. Harman SM, Metter EJ, Tobein JD, Pearson J, Blackman RM. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86 (2): 724-31.
31. Wang C, Nieschlag E, Swwedloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley J, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC, ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. J Androl 2009; 30 (1): 1-9.
32. Wespes E, Schulman CC. Male andropause: myth, reality, and treatment. Int J Impot Res 2002; 14 (Suppl 1): S93-8.
33. Johri AM, Heaton JP, Morales A. Severe erectile dysfunction is a marker for hyperprolactinemia. Int J Impot Res 13 (3): 176-82, 2001.
34. Qiu X, Fandel TM, Lin G, Huang YC, Dai YT, Lue TF, Lin CS. Cavernous smooth muscle hyperplasia in a rat model of hyperlipidaemia-associated erectile dysfunction. BJU Int 2011; 108 (11): 1866-72.
35. Ryu JK, Zhang LW, Jin HR, Piao S, Choi MJ, Tuvshintur B, Tumurbaatar M, Shin SH, Han JY, Kim WJ, Suh JK. Derangements in endothelial cell-to-cell junctions involved in the pathogenesis of hypercholesterolemia-induced erectile dysfunction. J Sex Med 2009 Jul; 6 (7): 1893-907.
36. Navarro NC. Disfunción eréctil de origen estructural peneano. Arch Esp Urol 2010; 63 (8): 628-36.
37. Tay YK, Spernat D, Rzetelski-West K, Appu S, Love C. Acute management of priapism in men. BJU Int. 2012 Apr; 109 Suppl 3:15-21.
38. Gromatzky C, Arap S. Anti-hipertensivos, disfunção sexual e distúrbios miccionais. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1998; 8 (6): 1181-6.
39. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. J Clin Psychopharmacol 2009; 29 (2): 157-64.
40. Do C, Huyghe E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Bagheri H. Statins and erectile dysfunction: results of a case/non-case study using the French Pharmacovigilance System Database. Drug Saf 2009; 32 (7): 591-7.
41. DiBlasio CJ, Malcolm JB, Derweesh IH, Womack JH, Kincade MC, Mancini JG, Ogles ML, Lamar KD, Patterson AL, Wake RX. Patterns of sexual and erectile dysfunction and response to treatment in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. BJU Int 2008; 102 (1): 39-43.
42. Fogari R, Zoppi A. Effect of antihypertensive agents on quality of life in the elderly. Drugs Aging 2004; 21 (6): 377-93.
43. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997; 49 (6): 822-30.
44. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res 1999; 11:319-26.
45. Bernstein AN, Levinson AW, Hobbs AR, Lavery HJ, Samadi DB. Validation of the Online Administration of the Sexual Health Inventory for Men. J Urol 2012; Oct 17 (epub ahead of print).
46. II Consenso Brasileiro de Disfunção Erétil. Sociedade Brasileira de Urologia. São Paulo: BG Cultural, 2002.
47. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, Kostis JB. The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine. J Sex Med 2006; 3 (1): 28-36.
48. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL Carson C3rd, Chitlin M, Debusk r, Fonseca V, Gnaz P, Goldstein I, Guay A, Hatzichristou D, Hollander JE, Hutler A, Katz S, Kloner RA, Mittleman M, Montorsi F, Montorsi P, Nehra A, Sadovsky R, Sahbsigh R. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). Am J Cardiol 2005; 96 (2): 313-21.
49. Ghanem H, Shamloul R. An evidence-based perspective to commonly performed erectile dysfunction investigations. J Sex Med 2008; 5(7): 1582-9.
50. Shabsigh R. Disfunção Erétil - por que, quando e quem avaliar. In Teloken C, Da Ros CT, Tannhauser M. Disfunção Sexual. Rio de Janeiro: Ed. Revinter. 2004: 44-51.
51. Leiblum SR. After sildenafil: bridging the gap between pharmacologic treatment and satisfying sexual relationships. J Clin Psychiatry 2002; 63 (suppl 5): 17-22.
52. Rosen RC. Psychogenic erectile dysfunction: classification and management. Urol Clin North Am. 2001; 28 (2): 269-78.

Capítulo 23

Dr. Geraldo Eduardo de Faria
Dr. Carlos Da Ros
Dr. Fernando Nestor Facio Jr.

Tratamento da disfunção erétil

Palavras-chave: tratamento da DE, tratamento oral, terapia intra-uretral, próteses penianas, dispositivo de vácuo, autoinjeção

Introdução

Disfunção erétil (DE) é a incapacidade recorrente e persistente em ter e/ou manter uma ereção peniana para uma relação sexual satisfatória.[1]

A ereção é basicamente um reflexo espinhal e pode ser iniciada pelos estímulos visual, tátil e olfativo e imaginário por meio de fibras aferentes, autonômicas, somáticas e supraespinhais. Diversos neurotransmissores centrais têm participação na modulação da função sexual e erétil. Os principais neurotransmissores excitatórios são dopamina, acetilcolina, prostanoides, oxitocina e peptídeo vasointestinal (VIP).[2]

Óxido nítrico é o principal neurotransmissor periférico que promove o relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos (CC), sintetizado pela enzima óxido nítrico sintetase. Ele atua sobre células musculares lisas, promovendo aumento da concentração intracelular de GMP cíclico, segundo mensageiro que induz dissociação do complexo actina-miosina, com diminuição da concentração intracelular de cálcio e consequente relaxamento das fibras musculares lisas. O equilíbrio entre os fatores de relaxamento e contração controlam o grau de tumescência da musculatura lisa dos CC e determina o estado funcional do pênis.[2,3]

DE é uma condição prevalente que aflige milhões de homens em todo o mundo e pode ter efeitos desastrosos sobre a qualidade de vida de um casal. Sua incidência aumenta com a idade. Estima-se que pacientes entre 18-59 anos apresentem incidência de 10%, entre 50-59 anos é 3,5 vezes maior e naqueles com mais de 70 anos é de 61%.[3]

As principais causas de DE podem ser de origem orgânica, psicogênica e ou mista. DE orgânica pode ser decorrente de problemas neurológicos, vasculares, alterações penianas ou medicamentosas. Doenças neurológicas como Parkinson ou Alzheimer podem acarretar DE por meio da diminuição da libido ou por inibição da sinalização para iniciar uma ereção. O envelhecimento como fator de risco apresenta diminuição dos níveis de testosterona e mudanças na estrutura vascular peniana.[4] Medicamentos de ação sobre o sistema nervoso central como ansiolíticos, antidepressivos e antipsicóticos frequentemente são relacionados com piora da função erétil; algumas classes de anti-hipertensivos (diuréticos e betabloqueadores) e diversas drogas com atividade antiandrogênica também podem influenciar negativamente na ereção.[4]

A DE psicogênica frequentemente é associada a fatores como ansiedade, falta de libido e ou outras condições psiquiátricas, como depressão. Na DE psicogênica pacientes relatam serem capazes de obter uma ereção, por vezes não relacionadas com a atividade sexual, e não durante períodos de estimulação sexual.

DE pode desempenhar o papel de indicador precoce de outras doenças crônicas. Batty et al., estudando homens com e sem DE e diabetes *mellitus*, descobriram que homens com DE e diabetes *mellitus* foram mais propensos a ter doença cardíaca coronariana ou doença cerebrovascular.[5]

Outros fatores de risco incluem trauma na região pélvica ou genital, intervenções iatrogênicas e cirúrgicas, estilo de vida não saudável (sedentarismo, hábitos alimentares inadequados, abuso de álcool e tabagismo).[6]

O tratamento da DE mudou com a observação de que,

em 1992, o óxido nítrico era importante na função erétil (FE).[7] Aspecto relevante no processo de ereção peniana é a transmissão de informações entre as células musculares lisas por meio de conexões intercelulares conhecidas como *gap junctions*, que permitem troca de íons de cálcio e também de GMP cíclico, o que explica a sincronização do relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos no processo de ereção.

Essas observações motivaram o desenvolvimento de inibidores orais da fosfodiesterase-5 (PDE-5i) como opção para terapia oral de DE como citrato de sildenafila, tadalafila e vardenafila.[8,9] Antes de os agentes orais serem introduzidos, tratamento farmacológico da DE era limitado a drogas intrauretral ou injeção intracavernosa de medicamentos vasoativos.

Embora inibidores de PDE-5 sejam menos invasivos e fáceis de usar, a atividade sexual permanece vinculada ao tempo necessário para ereção. Todos os inibidores da PDE-5 devem ser tomados sob demanda antes da atividade sexual.[10] Atualmente, a terapia com esses inibidores é considerada de primeira linha para o tratamento da DE, devendo ser utilizados sob demanda, na presença de desejo, estímulo sexual e respeitando o tempo de ação da droga.[11]

Tratamento oral

Uso sob demanda

Inibidores da PDE-5 são vasodilatadores que atuam impedindo que essa enzima, presente no corpo cavernoso, transforme o GMP cíclico em GMP, mantendo o estado de ereção.

Inibidores da PDE-5 são indicados na terapia oral sob demanda em homens portadores de DE de causa orgânica, psicogênica e mista; nitratos são contraindicados.

Sildenafila: inibidora da PDE-5, é apresentada em comprimidos de 25, 50 e 100 mg. A dose inicial sugerida é de 50 mg administrada pelo menos uma hora antes da atividade sexual. Dependendo da efetividade e da tolerabilidade, as doses podem ser aumentadas para 100 mg ou diminuídas para 25 mg e a frequência máxima recomendada é de uma vez por dia. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 3 a 5 horas e seu efeito clínico pode se estender por até 12 horas.

Tadalafila: inibidora da PDE-5, é apresentada em comprimidos de 20 mg. A dose recomendada é de 20 mg, via oral, 30 a 60 minutos antes da atividade sexual. Sua concentração plasmática máxima é obtida em torno de 2 horas e sua vida média é de aproximadamente 17,5 horas. O efeito clínico pode se estender por aproximadamente 36 horas.

Vardenafila: inibidora de PDE-5, tem composição química semelhante à sildenafila. É apresentada em comprimidos de 5, 10 e 20 mg. A dose inicial recomendada é de 10 mg por via oral, 25 a 60 minutos antes da atividade sexual. Com base na eficácia e na tolerabilidade, a dose pode ser aumentada para 20 mg ou reduzida para 5 mg. A frequência máxima recomendada é de uma vez por dia. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 4 a 5 horas e o efeito clínico pode se estender por aproximadamente 12 horas.

Iodenafila: inibidora seletiva da PDE-5 com propriedades farmacocinéticas lineares nas doses de 40, 80 e 160 mg, indicando comportamento dose-dependente. Lançado em 2007, tem uma molécula original desenvolvida inteiramente no Brasil. Sua ação se dá após 17 a 20 minutos e seu tempo de duração é de até 18 horas. Sua eficácia não é influenciada pela ingestão de alimentos ou álcool.

Todas essas medicações mostraram eficácia quando comparadas ao placebo, além de apresentarem forma de ação e efeitos colaterais semelhantes. No entanto, a grande diferença é a tadalafila, que apresenta tempo de ação maior quando comparada a outras drogas (Tabela 1).

***Tabela 1**. Comparação dos inibidores da PDE-5i*.*

Parâmetros	Sildenafila	Vardenafila	Tadalafila
T1/2 (h)	4,0	4,1	17,5
Tmax (min)	60	40	120
Início de ação (min)	12	15	30
Duração (h)	12	12	36

** Sociedade Brasileira de Urologia 2006 - (Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina).*

Os efeitos colaterais costumam ser transitórios e de leve intensidade. Os mais frequentes são cefaleia, rubor facial, epigastralgia e congestão nasal. Dor lombar e mialgia são mais frequentes com o uso de tadalafila.

Todos os medicamentos são seguros do ponto de vista cardiovascular, não apresentando efeitos negativos sobre a função cardíaca, nem piorando o quadro clínico de pacientes com insuficiência coronariana estável. A única contraindicação é o uso crônico de nitratos.

Uso diário

O desenvolvimento do primeiro regime de dosagem única diária com um inibidor de PDE-5 foi motivado pelas complexidades comportamentais associadas com a intimidade sexual. Essa opção de dosagens diárias beneficia o paciente em função da remoção do fator temporal entre a administração de uma droga, intimidade e intercurso sexual.

Inicialmente, tadalafila foi prescrita para uso sob demanda em dose de 20 mg. A capacidade do fármaco ao atingir 17,5 horas de meia-vida torna um candidato ideal para tomada uma vez por dia por causa das concentrações plasmáticas.

Em estudo para avaliar a eficácia e segurança de uma vez por dia de tadalafila 5 e 10 mg *versus* placebo como um novo esquema de tratamento para a DE, Porst et al. demonstraram que a concentração plasmática equivalente a 8 mg/dia foi atingida em 5 dias de administração diária de 5 mg, na qual 72% dos homens preferiram a administra-

ção uma vez por dia.[12] A administração diária com inibidor da PDE-5 mostrou eficácia no tratamento da hipertensão arterial pulmonar[13] e pode ter efeitos cardioprotetores para isquemia-reperfusão lesão.[13] A administração de inibidor da PDE-5 diário, de acordo com Aversa et al. demonstrou incremento na função endotelial mesmo após período de descontinuação do tratamento.[14]

Terapia intrauretral

Alprostadil intrauretral foi aprovado em 1997, como primeiro tratamento não invasivo disponível para DE, embora sua eficácia não tenha demonstrado resultado superior à terapia intracavernosa, variando de 30% a 66%.[15]

Um supositório intrauretral de aproximadamente o tamanho de um grão de arroz é inserido cerca de 1 cm na uretra distal, utilizando um aplicador descartável.

Alprostadil (MUSE), modalidade de aplicação intraureteral de medicação para DE, foi desenvolvido para oferecer medicação vasoativa por meio de comunicações vasculares entre corpo esponjoso e corpos cavernosos. MUSE apresenta quatro dosagens diferentes: 125 mcg, 250 mcg, 500 mcg e 1000 mcg.

MUSE pode induzir ereção em aproximadamente 10 minutos e sua taxa média de sucesso global é 35%, sendo menos invasivo a homens temerosos ao uso de droga intracavernosa ou a uso de nitratos.[16,17]

Dor peniana pode estar presente em 24% dos pacientes.[17] Essa forma de tratamento da DE é contraindicada quando a gravidez é desejada, ou durante a gravidez, exceto quando um preservativo é usado.

Cirurgia vascular na disfunção erétil

Em 1923 o cirurgião francês Leriche descreveu pela primeira vez a relação entre disfunção erétil e a síndrome da obliteração trombótica da bifurcação aórtica.[18] Durante as décadas que se sucederam, inúmeras técnicas e procedimentos foram propostos e realizados na tentativa de revascularizar o território cavernoso peniano.

Revascularização do leito peniano

A anastomose da artéria epigástrica inferior diretamente no corpo cavernoso utilizando-se diferentes abordagens foi proposta por diversos autores, porém abandonada em razão dos resultados desapontadores. O advento das técnicas microcirúrgicas mais refinadas propiciou a realização de procedimentos de revascularização por anastomose da artéria epigástrica interna diretamente nos vasos do plexo dorsal do pênis (artéria dorsal e veia dorsal). Não obstante alguns resultados iniciais encorajadores, os desfechos em médio prazo mostraram uma alta incidência de oclusão vascular com perda da revascularização. As razões para o alto índice de oclusão desses enxertos é de ordem hemodinâmica. A circulação peniana tem, no estado flácido, uma resistência periférica muito elevada, resultando numa vazão distal muito pobre. O leito vascular peniano só se dilata efetivamente no início da ereção. Nos estados de flacidez e rigidez é um território de resistência bastante alta. Como o bom funcionamento de uma derivação arterial depende do gradiente pressórico entre a artéria doadora e a receptora, esta regra não pode ser aplicada ao território vascular peniano.

Revascularização arterial pré-peniana

A oclusão ou estenose isolada do óstio da artéria ilíaca interna, situação que produz apenas disfunção erétil sem sintomas de isquemia nos membros inferiores é rara e pode ser tratada por procedimentos cirúrgicos abertos ou endovasculares.[19]

Não existem estudos prospectivos, randomizados e comparativos para avaliar os resultados da cirurgia arteriogênica para DE. Os estudos que avaliaram os desfechos da revascularização peniana em pacientes com DE arteriogênica são contraditórios e marcados por falta de uniformidade nos critérios de inclusão e exclusão, seguimento muito curto e perda de dados objetivos no acompanhamento dos pacientes. Nesses estudos, homens jovens, que tiveram lesão arterial traumática demonstraram melhores resultados comparados com indivíduos idosos que apresentavam o mesmo tipo de lesão.[20]

Com base em evidência disponível na literatura, esta cirurgia deve ser oferecida a homens jovens (< 55 anos), não fumantes, não diabéticos, que não tenham evidência de disfunção cavernoveno-oclusiva e que demonstrem uma estenose isolada da artéria pudenda interna.[21]

Cirurgia da disfunção cavernoveno-oclusiva (DCVO)

A cirurgia para correção da DCVO é controversa e o peso das evidências disponíveis é contrário ao uso rotineiro desta opção terapêutica. Estas técnicas são investigacionais e somente devem ser oferecidas em casos selecionados como pacientes jovens, com comprovação de fuga venosa consequente a defeitos congênitos, pós-traumáticos ou pós-inflamatórios.[21]

Implante de próteses penianas

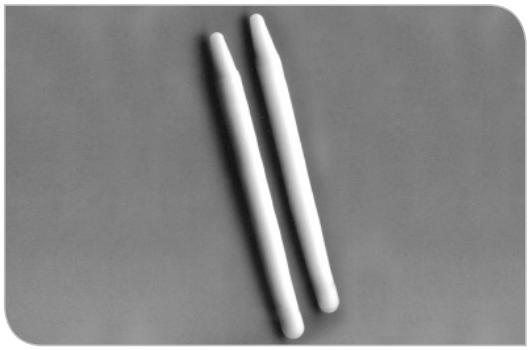
Antes do advento das drogas inibidoras da fosfodiesterase tipo 5 eram realizados anualmente nos Estados Unidos da América cerca de 50 mil implantes de próteses penianas. A expectativa de que as novas drogas orais reduziriam de forma drástica o número de cirurgias não se concretizou e hoje essa forma de tratamento da disfunção erétil é utilizada amplamente em todo o mundo.[22]

Os implantes penianos estão disponíveis numa variedade grande de modelos que podem ser divididos em dois tipos: semirrígidos ou maleáveis e infláveis ou hidráulicos. A escolha do tipo de implante deve contemplar a experiência do cirurgião, a expectativa do paciente, a anatomia genital, as cirurgias pregressas nos genitais e abdômen inferior, habilidade manual do paciente e aspectos financeiros.

Prótese maleável

A prótese maleável é a mais utilizada em nosso meio por seu baixo custo e relativa facilidade de implantação. Existem várias marcas disponíveis no mercado, nacionais e importadas. Constitui-se basicamente de uma haste de silicone com uma cordoalha metálica flexível embutida em seu interior que fornece maleabilidade, memória e rigidez necessárias para a penetração (Figura 1).

Figura 1.



Técnica cirúrgica

A implantação dos dispositivos maleáveis pode ser realizada por diversas abordagens. A via penoescrotal é a mais utilizada por permitir um fácil acesso aos corpos cavernosos facilitando a colocação dos cilindros no interior do pênis. Outros acessos utilizados são o perineal, infrapúbico e o subcoronal.

A cirurgia pode ser realizada sob anestesia local, locorregional ou geral. A posição preferencial para o implante é o decúbito dorsal horizontal. A utilização de cateter uretral é opcional nos implantes maleáveis em pacientes virgens de tratamento anterior, mas torna-se obrigatória nos casos de reimplantes e em pacientes com fibrose dos corpos cavernosos ou extensas placas de Peyronie.

Na abordagem penoescrotal, após a incisão (longitudinal ou transversa) da pele e subcutâneo e da fáscia de Buck, expõe-se a albugínea do corpo cavernoso. A uretra deve ser cuidadosamente afastada e o corpo cavernoso aberto no sentido longitudinal por cerca de três centímetros e em profundidade até atingir a esponja intracorpórea. Prossegue-se com a dilatação lateral do corpo cavernoso em sentido distal e proximal à incisão da albugínea utilizando-se dilatadores de Hegar ou Brooks. Após a dilatação procede-se a medida do corpo cavernoso e a escolha da prótese de tamanho e diâmetro adequados. O mesmo procedimento é realizado no lado contralateral. A albugínea deve ser fechada com sutura contínua com fio absorvível (poliglactina). Curativo oclusivo deve ser colocado sobre a incisão por 24 horas.

Prótese inflável

Os implantes infláveis ou hidráulicos se dividem em modelos de dois ou três volumes. Os de dois volumes, hoje pouco comercializados, são dispositivos compostos por cilindros e um dispositivo escrotal que combina o reservatório e a bomba (Figura 2). Já as próteses de três volumes incluem os cilindros, a bomba escrotal e o reservatório abdominal (Figura 3).

Figura 2.

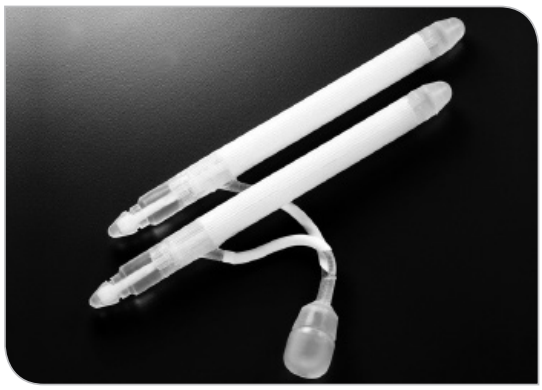
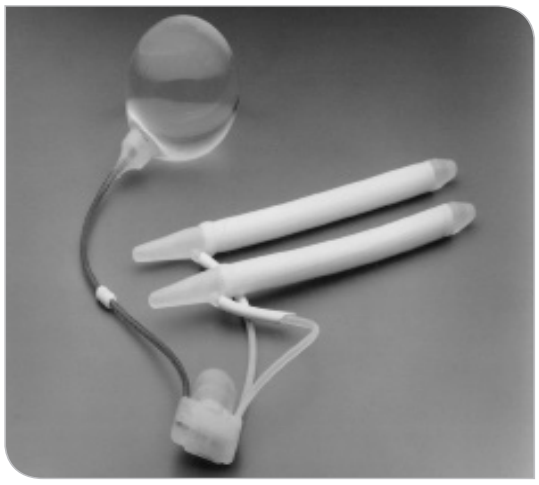


Figura 3.



Técnica cirúrgica

Os acessos mais utilizados para os implantes infláveis são as vias penoescrotal e infrapúbica. A opção pela via de acesso implicará na escolha adequada do modelo da prótese que se diferem pelo posicionamento dos conectores. A colocação de sonda uretral é obrigatória, particularmente na prótese de três volumes. A bexiga vazia facilita a criação do espaço suprapúbico no momento da colocação do reservatório, diminuindo o risco de lesão vesical.

A técnica de acesso e dilatação dos corpos cavernosos é a mesma descrita para o implante de próteses maleáveis. A medida dos corpos cavernosos é realizada utilizando-se o introdutor de Furlow que já vem graduado com uma escala em centímetros. Existem modelos de próteses infláveis que já vêm recobertas com um filme antibiótico e outras que podem ser embebidas em soluções germicidas, diminuindo o risco de infecção periprotética no pós-operatório.[23]

A colocação das próteses no interior dos corpos cavernosos é feita após a passagem do introdutor de Furlow que possui em sua extremidade uma agulha que perfurará a túnica albugínea distal do corpo cavernoso e a glande, tracionando o fio preso à extremidade dos cilindros, posicionando-os corretamente na porção intraglandar. Após o fechamento da corporotomia é realizada a colocação da bomba escrotal por meio da criação de um espaço subdartos, permitindo que o dispositivo fique posicionado superficialmente facilitando o manuseio pelo paciente. Os tubos conectores devem permanecer em posição mais profunda. O reservatório pode ser colocado por acesso inguinal externo, criando-se um túnel desde a incisão até a *fascia transversalis* que é perfurada permitindo o acesso retropúbico e a criação de uma loja pré-vesical. O reservatório pode também ser colocado por meio de uma incisão suprapúbica. Finalmente, com os cilindros completamente vazios e o reservatório completamente cheio é realizada a conexão entre a bomba e o reservatório.

Complicações e procedimento de resgate

Muitas das complicações que ocorrem durante e após o implante de uma prótese peniana podem ser evitadas se forem observados alguns detalhes antes, durante e após a operação. A habilidade em se reconhecer e tratar essas complicações é essencial para o sucesso do implante. A maioria das complicações que ocorrem com os implantes penianos são comuns tanto aos dispositivos maleáveis quanto aos infláveis.

Complicações intraoperatórias

Grande parte das complicações intraoperatórias ocorrem durante a dilatação dos corpos cavernosos. Esses acidentes podem ser evitados utilizando-se dilatadores mais grossos, procurando dilatar o tecido cavernoso lateralmente, em relação à uretra.

Como complicações mais frequentes, temos a perfuração distal ou proximal da uretra ou da albugínea e do septo intracorporal que ocorrem principalmente em casos de fibrose dos corpos cavernosos, quando a dilatação se faz com mais dificuldade.[24]

Se a laceração uretral for detectada durante a dilatação, o tratamento dependerá da localização da lesão. Se a uretra for perfurada proximalmente, quando se opera através de uma incisão penoescrotal, é possível realizar a sutura da lesão e continuar com o implante deixando, no pós-operatório, uma sonda de demora por três a cinco dias.

Se a perfuração uretral ocorrer distalmente, o que é mais frequente, e o dilatador aparecer no meato uretral, será necessário interromper o procedimento e colocar um cateter de demora para facilitar a cicatrização da uretra. Nunca deverá ser tentada a reparação uretral e a colocação da prótese, pois esta conduta facilitaria a extrusão do dispositivo, mesmo quando se realiza uma cistostomia para drenagem urinária. Se a perfuração uretral ocorrer quando se estiver dilatando o segundo corpo cavernoso, a primeira prótese deverá ser deixada no local.[25]

A perfuração inadvertida do tabique intracavernoso pode resultar na colocação de ambas as próteses em um mesmo corpo cavernoso. A prótese que cruza empurra o outro cilindro lateralmente o que frequentemente resulta em dor. O tratamento requer a remoção da prótese que cruzou o tabique, a dilatação distal do corpo cavernoso e o reimplante correto da prótese. Uma manobra que auxilia é a colocação do dilatador em um dos corpos cavernosos para se certificar de que a prótese está sendo colocada corretamente no interior do outro corpo cavernoso.[26] Não há necessidade de reparar o septo corporal, o que normalmente é muito difícil de ser feito.

A perfuração distal ou proximal dos corpos cavernosos ocorre mais frequentemente quando se dilata com dilatadores finos. Ocorrendo uma perfuração proximal, isto será usualmente reconhecido pela discrepância na medida dos corpos cavernosos antes da introdução das próteses. Existem diversas técnicas para reparar a perfuração proximal. É possível vestir a extremidade da prótese com um cone confeccionado de Gortex® ou Dracon®, protegendo o cilindro e impedindo sua saída pela perfuração.[27] Uma técnica mais simples consiste na abordagem por via perineal da área proximal do corpo cavernoso e a ligadura de sua extremidade com fio inabsorvível acima da região perfurada. Essa conduta resultará num corpo cavernoso menor do que o contralateral, o que obrigará a colocação de uma prótese de menor comprimento nesse lado.

O não-reconhecimento intraoperatório da perfuração proximal do corpo cavernoso resultará na migração do cilindro para a região perineal. Essa situação é reconhecida pela discrepância de tamanho das próteses quando se apalpa a extremidade do pênis junto à glande.

Complicações pós-operatórias precoces

Edema pós-operatório pode existir, porém deve desaparecer em poucas semanas. Edema persistente pode ser o sinal de uma perfuração uretral não identificada durante o ato operatório.

Deve-se evitar a todo custo que no transcurso da cirurgia se produzam hematomas que dificultarão a cicatrização e favorecerão processos infecciosos no pós-operatório. O fechamento hermético das corporotomias após a colocação dos implantes, a cauterização cuidadosa dos vasos sanguíneos e a manipulação delicada do pênis evitarão o aparecimento de hematomas no pós-operatório.

Dor peniana pode ocorrer após o implante e geralmente persiste por duas a três semanas. Dor contínua por mais tempo pode ser consequência de uma prótese muito longa ou sinal de infecção periprotética. Pacientes com neuropatia sensitiva associada a doença primária (diabetes, por exemplo) frequentemente experimentam dor mais severa e prolongada. Quando a dor persistente for o resultado de infecção, aparecerão os sinais clínicos tradicionais.

Complicações pós-operatórias tardias

A inadequada dilatação dos corpos cavernosos e a colocação de próteses muito curtas resultará em um frágil

suporte para a glande que tenderá a curvar-se ventralmente. Essa deformidade estética representa também uma alteração funcional, pois o pobre suporte à glande usualmente causará dor durante o coito. O tratamento implica a remoção das próteses, dilatação distal adequada dos corpos cavernosos e colocação de novos implantes mais longos. Um procedimento alternativo consiste de uma incisão dorsal subcoronal com exposição da albugínea e suturas subcutâneas horizontais com fio inabsorvível que tracionarão a glande sobre a extremidade distal dos corpos cavernosos, encurtando a distância entre as estruturas.[28,29]

A extrusão tardia da prótese por via uretral ou através da pele ou da glande é comumente resultante da injúria aos tecidos durante o ato cirúrgico. Ela pode também ocorrer em consequência da isquemia dos tecidos pela presença de um implante muito longo que provoca pressão excessiva nas extremidades do corpo cavernoso.[30] O clássico sinal de erosão e extrusão uretral é a presença de sangue no meato. O tratamento sempre envolve a remoção do implante, não sendo necessária a reparação da erosão. A tentativa de tratar a perfuração com o uso isolado de derivação urinária suprapúbica não facilita a cicatrização da ferida.

Algumas vezes, quando é possível identificar qual corpo cavernoso está em contato com a erosão uretral, é possível remover somente a prótese desse lado, deixando a do lado contralateral.[31]

A fibrose dos corpos cavernosos pode se tornar o maior obstáculo para o sucesso de um implante peniano. Essa condição pode ocorrer como sequela de infecção periprotética ou extrusão de implante anterior.[32]

Pacientes previamente infectados são muito difíceis de serem reimplantados. Normalmente é necessário incisar o corpo cavernoso amplamente, ressecar o tecido erétil fibrótico e utilizar um enxerto de material sintético para cobrir o defeito resultante da retirada da fibrose e facilitar o fechamento da albugínea. Essa técnica, entretanto, tem sido associada com um aumento do risco de infecção e consequente remoção da prótese.[33]

Outras complicações

Falhas mecânicas são raras, porém podem ocorrer com diversos modelos de próteses maleáveis. A fratura da haste metálica pode provocar a perda da rigidez peniana, exigindo a remoção e troca do implante. As próteses infláveis (ou hidráulicas) podem apresentar complicações no mecanismo de funcionamento dos cilindros, bomba, reservatório e conectores. Ocorrendo problemas, na maioria das vezes é possível trocar apenas o componente defeituoso. Em outras situações é difícil a identificação do local afetado, sendo necessária a troca de todos os componentes.[34]

Infecção

A infecção periprotética é a mais importante complicação da cirurgia de implante peniano, resultando na remoção da prótese.

A incidência geral de infecção associada à colocação de próteses semirrígidas varia de 0,6 a 8,9%.[35] Cerca de 70% das infecções são causadas por *Staphylococcus epidermidis* sendo que de 5 a 7% a contaminação por este germe ocorre no momento da implantação, desenvolvendo um estado subclínico de infecção manifestado por ausência de sintomas de toxidade e pela presença de dor prolongada e edema peniano. Finalmente, a drenagem da secreção infectada através da incisão identifica a origem da queixa do paciente. Dor peniana persistente por mais de 60 dias após a colocação da prótese é considerada, até prova contrária, uma manifestação subclínica de infecção.

A maioria das infecções acontece durante os três primeiros meses do implante. A infecção tardia por via hematogênica, a partir de focos a distância, também pode ocorrer. Portanto, é conveniente advertir os pacientes portadores de prótese peniana que façam uso de profilaxia antibiótica caso tenham de se submeter a tratamento dentário ou de outros focos a distância.

Comprovada a infecção periprotética, todo o dispositivo (hastes, bomba e reservatório) deve ser obrigatoriamente removido. Da mesma forma, em qualquer circunstância em que uma parte ou componente da prótese mostre exposta a superfície, o implante como um todo deve ser considerado contaminado e removido por completo visto que os micro-organismos podem migrar ao longo dos componentes para outras partes do dispositivo.[36] A tentativa de utilizar antibióticos orais ou sistêmicos na expectativa de tentar conter o processo será inócua e aumentará os riscos de complicações. Muitas bactérias produzem um biofilme que impede a chegada dos antibióticos ao local infectado. O biofilme inibe a fagocitose e fornece uma barreira à difusão de antibióticos na área onde os micro-organismos estão presentes.[37]

Após a remoção do implante o procedimento padrão é deixar a cavidade aberta e drenada até completo desaparecimento da secreção e a cicatrização da ferida feita por segunda intenção. A secreção deve ser encaminhada para estudo bacteriológico e a utilização de antibióticos após a remoção do implante dependerá do quadro clínico do paciente.

Uma nova prótese pode ser implantada entre 3 a 6 meses após a retirada do dispositivo infectado. Durante esse período o paciente deverá ser orientado a utilizar uma bomba de vácuo na tentativa de minimizar o processo cicatricial e a fibrose dos tecidos que são sequelas comuns após a retirada do implante.

Procedimento de resgate

Uma abordagem alternativa para se lidar com um implante infectado consiste em retirar todos os componentes, incluindo qualquer material estranho, inclusive fios de sutura, limpar a ferida e lavá-la com uma série de soluções antissépticas e antibióticas, e colocar um novo implante no mesmo ato operatório. Esse método de tratamento é denominado "de salvamento" ou "resgate".[38] O racional desta técnica é promover a remoção de todo material que possa estar contaminado e protegido pelo biofilme bacteriano. Após a limpeza, uma

irrigação vigorosa das cavidades ocupadas pelo implante será realizada com soluções antissépticas e bactericidas. As mais utilizadas são as associações de gentamicina, vancomicina, betadina, peróxido de hidrogênio e iodopovidona, injetadas sob pressão através de um cateter introduzido em todas as cavidades que continham partes do implante. As irrigações são alternadas e repetidas até que se considere o leito estéril. A seguir, todos os espaços são irrigados com solução salina; campos e instrumentais devem ser substituídos e um novo implante pode ser colocado. Em uma série de 100 pacientes com implantes penianos infectados tratados com um procedimento de salvamento, a taxa de sucesso foi de 84%.[39] A presença de secreção purulenta e de celulite extensa são contraindicações para o procedimento de resgate. Se essas características estiverem presentes em um paciente com implante infectado, um curso de antibióticos sistêmicos, como vancomicina e gentamicina, durante três dias deverá ser instituído antes que o procedimento de salvamento seja realizado. Após a inserção do novo implante, um antibiótico oral com boa penetração tecidual como sulfametoxazol-trimetoprim deverá ser prescrito e mantido por um período de 30 dias. Contraindicações relativas ao procedimento de resgate contemplam situações nas quais a possibilidade de limpeza da ferida é remota ou nula, pacientes imunodeprimidos, sepsis, cetoacidose, necrose dos tecidos do pênis, ou erosão bilateral dos cilindros para a fossa navicular. Quando uma das hastes ou cilindro extruir para dentro da uretra, o dispositivo poderá ser removido; um procedimento de salvamento poderá ser executado, e uma haste ou cilindro novo colocado no lado sem a erosão. Numa data posterior, a cirurgia poderá ser complementada com a inserção da segunda haste ou cilindro. Alguns autores preconizaram o retardo na inserção do implante na técnica de resgate.[40] O implante infectado é removido, drenos tubulares são colocados dentro das cavidades e a ferida é fechada. A seguir as cavidades são irrigadas com soluções antibióticas e bactericidas por 72 horas e então uma nova prótese é colocada. A crítica a este método é que a irrigação prolongada pode acarretar uma intensa reação inflamatória tecidual tornando os tecidos muito friáveis dificultando o fechamento da ferida.

É importante realçar que a remoção de um implante infectado ou um procedimento de salvamento deverá ser realizado prontamente quando uma infecção for evidente. Protelar a retirada do dispositivo esperando que a infecção se resolva com o uso de antibióticos resultará em piora do quadro local e sistêmico podendo levar a complicações sérias como necrose da glande e dos corpos covernosos, toxemia e sepsis. A remoção imediata do implante ajuda a tirar a pressão nos tecidos isquêmicos levando a um melhor fluxo sanguíneo e oxigenação para a área. Quando o urologista encontra um caso de um implante peniano infectado, ele deve avaliar a situação clínica e as possíveis contraindicações para um procedimento de resgate e discutir com o paciente os prós e contras sobre a remoção do implante e o salvamento. Alguns estudos mostraram que, quando a cavidade de um implante clinicamente não infectado é cultivada durante a cirurgia para reparar um defeito mecânico, uma cultura positiva é obtida em 70% dos casos.[41] Nessas circunstâncias um procedimento de esterilização do leito cirúrgico é recomendado utilizando-se a irrigação dos espaços com peróxido de hidrogênio, antibióticos e iodo povidona após remoção de todos os componentes protéticos e antes da colocação do novo implante. Essa conduta mostrou uma redução da taxa de infecção em procedimentos de implantes secundários de 10% para 3%.[42]

Dispositivo de vácuo

Histórico

A ideia de usar um dispositivo de vácuo para tratar a disfunção erétil (DE) remonta a 1874, quando uma pequena bomba de vácuo foi descrita pelo médico americano John King para melhorar as ereções penianas.[43] Somente em 1914 na Alemanha e em 1917 nos EUA foi registrada a primeira patente para um dispositivo de vácuo para Otto Lederer. Posteriormente, em 1960, o empresário americano Geddings Osbon criou uma empresa para produzir um dispositivo de vácuo que ele tinha inventado. Finalmente, em 1982 a Administração de Alimentos e Drogas (*Federal Food and Drug Administration* – FDA) dos EUA concedeu permissão para produção e comercialização desse dispositivo, denominado Erec-Aid.[44] O primeiro relatório sobre a eficácia e segurança dos Dispositivos de Constrição por Vácuo (DCV) foi publicado em 1986 por Nadig et al.[45]

Indicações do DCV para o tratamento da disfunção erétil

A mais importante vantagem do DCV, comparando-o com outras opções terapêuticas para a DE, é a de que ele pode ter aplicação bem-sucedida em quase todas as etiologias da DE[45], sendo o seu sucesso objetivamente condicionado à orientação adequada sobre sua utilização.[46] Com o surgimento dos inibidores da enzima fosfodiesterase tipo 5 (iPDE5), o primeiro tratamento por via oral realmente eficaz para uma ampla gama de populações sofredoras de DE, o DCV tornou-se uma opção de segunda linha juntamente com a terapia de autoinjeções intracavernosas e a terapia intrauretral com substâncias vasoativas.[47] O DCV pode ser oferecido principalmente a pacientes idosos que façam tentativas ocasionais de relações sexuais; já os pacientes mais jovens mostram aceitação limitada, em função de seu indisfarçável mecanismo pouco natural de causar ereções.[48] Por outro lado, pode haver casais que prefiram o uso do DCV, por exemplo, como complemento e depois substituição aos efeitos dos iPDE5, mesmo tendo conseguido ereções satisfatórias com estes, optando finalmente pelo DCV.[49] Terapia de vácuo, portanto, pode também ser usada em conjunto com outras terapias para melhorar resultados. Assim, por exemplo, a administração de 100 mg de sildenafila (NR: ou qualquer outro iPDE5 de uso diário) com uso concomitante do DCV pode melhorar a rigidez peniana e a satisfação sexual em pacientes insatisfeitos com o uso isola-

do do DCV, após prostatectomia radical.[50] O tratamento combinado de psicoterapia e DCV pode apresentar melhor resposta em homens com DE do que qualquer terapia isolada.[51]

Funcionamento do DCV

Quase todos os dispositivos de vácuo disponíveis comercialmente compartilham um mesmo mecanismo de ação: um cilindro de plástico, por cuja borda inferior o pênis é introduzido e, em seguida, esta borda é firmemente pressionada contra o corpo do usuário, que está de pé, sendo hermeticamente vedada contra a pele, com a aplicação de um gel lubrificante. Uma pera ou uma bomba manual de aspiração está ligada ao cilindro por um tubo ou diretamente integrada na extremidade distal (superior) do cilindro. Funciona com acionamento manual, podendo também ser elétrica, alimentada por bateria. Acionada a bomba, cria-se um vácuo no interior do cilindro, onde o pênis está acondicionado. A ereção obtida com DCV não é uma ereção totalmente natural. A pressão negativa no interior do cilindro atrai o sangue passivamente para os espaços sinusoidais dos corpos cavernosos do pênis, cujos volumes se expandem por causa da distensão sinusoidal causada pela pressão negativa, concomitantemente com a persistência do fluxo sanguíneo na artéria cavernosa.[52] Tão logo uma ereção suficientemente rígida seja atingida, um anel de constrição de borracha previamente aplicado na extremidade distal do cilindro, próximo à borda inferior antes da manobra do vácuo, é agora solto e comprime a base do pênis, evitando o retorno venoso do sangue, artificialmente aprisionado.[53] A aplicação do anel de constrição deve ser limitada a um tempo máximo de 30 minutos, para evitar danos isquêmicos ao tecido cavernoso. Às vezes é necessária a aplicação de dois anéis de constrição para manter uma ereção rígida. Pressões negativas entre 100 e 225 milímetros de Hg são necessárias para atingir uma ereção.[54] Comparado com ereções que ocorrem naturalmente, as ereções com o DCV são interpretadas de forma diferente por homens e suas parceiras. Como o anel de constrição é aplicado apenas na base do pênis, o terço proximal dos corpos cavernosos, ou seja, as cruras, não estão envolvidas nas ereções com DCV. Este não envolvimento das cruras do pênis nas ereções induzidas por DCV provoca certo grau de instabilidade na base do pênis, muitas vezes exigindo assistência manual para introduzir o pênis na vagina. Em função do aprisionamento passivo do sangue venoso, o pênis ereto com DCV parece mais cianótico e frio, além de exibir um aumento de volume na glande, o que nem sempre é apreciado pelos parceiros.[55] Estudos sobre a aplicação de terapia com DCV mostram uma discrepância entre o número de usuários de DCV e os homens a quem o DCV foi prescrito[55,56], o que contrasta com todas as outras terapias para DE, como medicações por via oral, a autoinjeção, ou até mesmo os implantes penianos.[57] Em algumas séries, em que a maioria dos pacientes recrutados eram elegíveis para o uso do DCV, 40-60% descontinuaram o seu uso. A aceitação da terapia com DCV mostrou-se, geralmente, baixa.[58,59] Em uma série alemã de avaliação do uso do DCV ficou óbvio que a taxa de aceitação foi marcadamente maior em não respondedores a farmacoterapia, em comparação com respondedores (45% *vs.* 22%).[60]

Contraindicações

São poucas as contraindicações para a utilização da terapia de vácuo e incluem principalmente os pacientes com tendência a desenvolver priapismos espontâneos e/ou ereções prolongadas.[55] Distúrbios hemorrágicos foram inicialmente considerados uma contraindicação[55], mas um estudo prospectivo mostrou que os efeitos adversos da terapia de vácuo, especialmente equimoses, hematomas e petéquias, nos pacientes em uso de anticoagulantes, não ultrapassaram os observados na população urológica em geral.[61] A terapia com DCV é contraindicada em anomalias graves do pênis, especialmente na curvatura peniana acentuada e/ou complexa, sejam congênitas ou adquiridas, como na doença de Peyronie.

Complicações

Efeitos secundários como dormência ocasional, dor peniana, nódoas negras, ou petéquias, são as complicações mais comuns de terapia com DCV. Ejaculação dolorosa, atribuída ao anel de constrição, tem sido relatada com frequência.[56] Como mencionado anteriormente, embora o uso do DCV seja capaz de conferir rigidez peniana suficiente à maioria dos pacientes, a penetração vaginal pode ser dificultada por causa da instabilidade do falo na base do pênis. A ejaculação ocorre em menos de dois terços dos homens, uma vez que a passagem do esperma através da uretra é bloqueada pelo anel de constrição.[55] Além disso, a satisfação com o ato sexual pode ser prejudicada porque toda a situação pode não ser acompanhada por um estado subjetivo de excitação sexual física ou mental. Assim, a presença meramente física de uma ereção não parece evocar manifestações e sensações de excitação sexual, sejam corporais ou mentais, especialmente nos parceiros.[62] A associação da utilização de DCV com o surgimento da doença de Peyronie tem sido rara.[63] Num estudo prospectivo do uso de DCV em homens com disfunção erétil por lesão na medula espinhal não demonstrou aumento do risco de efeitos ou eventos adversos.[64] Outras complicações esporádicas ligadas ao uso do DCV foram necrose da pele e sangramento uretral.[65] Algumas vezes, o uso contínuo de DCV pode resultar em hiperpigmentação da pele do pênis decorrente do repetido efeito de contusões e equimoses na pele, com posterior deposição de hemossiderina. É importante aconselhar os pacientes a usar somente os dispositivos de prescrição autorizada oficialmente.[43] Outros dispositivos não têm nenhum controle da pressão ou válvulas de segurança para liberar a pressão, o que pode aumentar a taxa e gravidade das complicações.[63] Em nosso país, infelizmente não há fabricantes desses dispositivos autorizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ficando os pacientes dependentes da importação. Dispositivos apenas assemelhados podem ser encontrados em *sex shops*, porém não são confiáveis e não devem ser recomendados.

Aceitação, uso em longo prazo e taxas de abandono de DCV

Embora a terapia com DCV seja capaz de produzir ereções suficientes para a relação sexual em mais de 75% de usuários[66], as principais razões para a interrupção da terapia com DCV foram a ineficácia, os efeitos colaterais, a natureza demorada do procedimento, a baixa aceitação pelo paciente e parceria e o custo relativamente elevado dos dispositivos.[67] Nos casos em que o uso persistente do DCV acabou resultando no aumento da sua eficácia, verificou-se que um aumento significativo na frequência da excitação sexual, orgasmo coital e satisfação sexual foram relatados pelas parceiras dos pacientes.[30] Numa pequena fração de pacientes (8-16%), a utilização contínua de terapia com DCV pode resultar na recuperação de ereções espontâneas.[55,58]

O papel atual do DCV na era da farmacoterapia oral

O tratamento de disfunção erétil com dispositivos de constrição a vácuo deve ser utilizado como alternativa à terapia de ereção induzida por injeção de drogas intracavernosas, quando a farmacoterapia oral falha ou é contraindicada. Homens idosos com parceria estável constituem a principal indicação para esta terapia.[68,69] Sua principal vantagem é que em quase todos os casos, independentemente da etiologia, a DE pode ser controlada com sucesso com a terapia com DCV.[66,67] A eficácia depende da instrução individual correta e precisa em, pelo menos, duas sessões de ensino para a aprendizagem do paciente.[55] Embora a terapia com DCV não seja atualmente considerada um tratamento de primeira linha, é ainda utilizada em muitos países em todo o mundo.[46] O sucesso do uso de DCV foi repetidamente relatado em pacientes após a remoção de próteses penianas, para evitar cicatrizes penianas e encurtamento do pênis.[68,70] O uso crônico e intermitente de DCV para conseguir alongamento peniano após a aplicação de enxerto venoso foi tentado em pequeno número de pacientes com o objetivo de preservar a retificação do pênis encurtado por grave doença de Peyronie.[63,71] Além disso, como mencionado anteriormente, DCV pode ser utilizado com sucesso em conjunto com a terapia de autoinjeção de drogas vasoativas, e pode melhorar a sua eficácia.[54,72]

Autoinjeção peniana de drogas vasoativas

Histórico

Em 1982 a Injeção Intracavernosa (IIC) do cloridrato de papaverina foi apresentada ao mundo como a primeira alternativa realmente eficaz para o tratamento clínico da Disfunção Erétil (DE), ao se demonstrar que a injeção de papaverina produzira ereção completamente rígida em homens normais. Iniciou-se assim uma nova era, a da via intracavernosa de administração de agentes farmacológicos para o tratamento clínico da DE.[73,74] A IIC de uma substância vasoativa, que tão facilmente produzia ereção, simplificou muito as investigações multidisciplinares sobre o diagnóstico e tratamento da DE. Atualmente três grupos de drogas são utilizados para terapia por autoinjeção. Entre estas estão: o cloridrato de papaverina, os bloqueadores α-adrenérgicos como a fentolamina e mais a prostaglandina E1 (PGE1). Esses compostos provaram ser eficazes em todas as etiologias da DE, como a psicogênica, a neurogênica ou a vasculogênica. Outros agentes foram investigados para utilização em autoinjeção, embora nunca tenham alcançado o estágio de aprovação oficial, ou mesmo o uso *off label*. São os bloqueadores de canais de cálcio, o polipeptídeo vasoativo intestinal, a cetanserina, a histamina, agonistas β-adrenérgicos, doadores de óxido nítrico (linsidomina ou nitroprussiato de sódio), etc... Genericamente, compostos capazes de relaxar as células da musculatura lisa, tanto das artérias penianas quanto do tecido cavernoso, resultando subsequentemente em aumento do fluxo sanguíneo e ingurgitamento dos espaços sinusoidais cavernosos com a ativação do mecanismo veno-oclusivo por meio da compressão das veias subtunicais, podem ser, a priori, considerados para a autoadministração terapêutica da DE. Até 1998, a autoinjeção foi o único tratamento farmacológico eficaz da DE e era considerada a opção de primeira linha nessa indicação. Mas com o lançamento da sildenafila, a terapia por autoinjeção tornou-se opção de segunda linha para a maioria dos pacientes com DE, com exceção daqueles homens em quem os inibidores fosfodiesterase-5 (iPDE-5) foram contraindicados ou mostraram-se ineficazes.

Prostaglandina E1 (PGE1) ou alprostadil

O efeito da PGE1 no corpo cavernoso (CC) humano foi descrito pela primeira vez em 1975.[75] Das mais de 30 prostaglandinas testadas *in vitro* no CC humano, a PGE1 foi o único composto que produziu relaxamento propício à ereção.[76] Todas as outras prostaglandinas foram descartadas, quer por produzirem um duplo efeito, de contração e relaxamento simultâneos, ou apenas contração. O efeito exclusivamente relaxante da PGE1 na CC humano foi bem demonstrado *in vitro*.[76] O relaxamento do músculo liso do CC induzido por PGE1 é mediado pela ativação de receptores de prostaglandina e subsequente ativação da adenilato-ciclase ligada à membrana celular, resultando num aumento das concentrações intracelulares de Monofosfato Cíclico de Adenosina (AMPc) nos tecidos cavernosos.[77] Outras consequências do relaxamento mediado pela PGE1 nos CC humanos são a ativação dos canais de K^+, resultando em hiperpolarização e mudanças no fluxo transmembrana de Ca^{++}[78] Esses efeitos são complementados pela capacidade de PGE1 de inibir a liberação de noradrenalina a partir de terminações nervosas simpáticas e suprimir a secreção da angiotensina II nos tecidos cavernosos.[79] A PGE1 é rapidamente metabolizada no organismo pela 15-hidroxiprostaglandina-desidrogenase, uma enzima que foi identificada no CC humano. A degradação enzimática da PGE1 dentro do CC humano provavelmente contribui para a extraordinariamente baixa incidência de efeitos colaterais indesejáveis, como a ereção prolongada

e o priapismo. Foi demonstrado também que a PGE1 suprime a síntese de colágeno pelo TGF-1-beta em cultura de CC humano, sugerindo que a PGE1 pode desempenhar um papel-chave na modulação e prevenção da síntese de colágeno e da fibrose do corpo cavernoso.[80] Este efeito supressor se correlaciona bem com os relatos de baixa incidência de fibrose nos locais das injeções de PGE1 em primatas e pacientes com DE[81] e das estruturas intracavernosas inalteradas em biópsias feitas nos pênis de doentes com DE, após IIC de PGE1 [20]. Uma meta-análise envolvendo revisão da literatura e experiências pessoais em 4.577 pacientes com DE em uso de PGE1 mostrou uma taxa de resposta superior a 70% e, em comparação com a mistura de papaverina com fentolamina, um risco de priapismo consideravelmente menor (0,35% *vs*. 6%, respectivamente) bem como redução das complicações locais fibróticas, como nódulos penianos, indurações ou fibrose durante a terapia de autoinjeção por um longo prazo.[81] A dor intrapeniana ou sensação de tensão após a IIC de PGE1 são as outras queixas mais frequentemente relatadas, em 7,2% dos pacientes. Com exceção de raros casos de queda da pressão arterial, nenhum efeito colateral sistêmico foi observado após a injeção intracavernosa de PGE1.[81] Existem dados indicativos de que PGE1 intracavernosa pode também promover a restauração transitória, seja parcial ou completa, das ereções espontâneas. Embora o mecanismo deste efeito não seja totalmente claro, tem sido aventado o papel dos fatores psicogênicos e de efeitos locais permanentes no pênis e na função do músculo liso cavernoso e arterial.[82] A observação recente de que PGE1 não é citotóxica às células endoteliais cultivadas de CC humano, pode ser considerada um efeito benéfico da autoinjeção de PGE1 no longo prazo, tendo-se em conta que o endotélio do corpo cavernoso desempenha um papel importante na cascata de transdução do sinal para a ereção peniana.[83] PGE1 (Alprostadil™) está disponível para a terapia de autoinjeção para DE nas doses de 10 e 20 μg.

Cloridrato de papaverina

A papaverina é um derivado não opiáceo da *Papaver somniferum* (papoula) e foi a primeira terapia farmacológica clinicamente eficaz para DE, aplicado em forma de IIC. Sendo um relaxante muscular leve, a papaverina provoca o relaxamento das tiras isoladas de CC, das artérias penianas, dos sinusoides cavernosos e das veias do pênis *in vitro*; papaverina causa marcante vasodilatação das artérias do pênis e lentifica o fluxo venoso, como verificado pelo Doppler.[84] Além disso, a papaverina também atenua as contrações induzidas pela estimulação de nervos adrenérgicos e pela noradrenalina exógena.[85] Uma IIC de 80 mg de papaverina em voluntários normais e pacientes com DE psicogênica produziu ereções rígidas. No interior da célula muscular lisa a papaverina atua como um inibidor inespecífico das fosfodiesterases, que provoca aumentos no AMPc e GMPc intracelulares, resultando no relaxamento da musculatura lisa do CC e na ereção peniana. Ela ainda pode modular o tônus muscular liso do CC por inibição dos canais de Ca^{++} independentes de AMPc, como no músculo liso traqueal, e também causar a supressão da secreção de angiotensina II no tecido cavernoso.[79]

Está bem-estabelecido que a IIC de papaverina pode causar fibrose cavernosa. Em uma meta-análise da literatura, incluindo 15 estudos retrospectivos, foram observadas alterações fibróticas, respectivamente em 5,7% e 12,4% dos pacientes após o uso da papaverina, e da mistura de papaverina com fentolamina.[81] Verificou-se um aumento no dano causado por papaverina às células cavernosas endoteliais no CC humano, após a injeção de papaverina e papaverina com fentolamina, mas não após a injeção de PGE1.[86] Em culturas de células endoteliais de CC humanos, demonstrou-se claramente que a papaverina produziu efeitos citotóxicos, medidos pela liberação aumentada de desidrogenase lática, um marcador de citotoxicidade, além de uma redução significativa na contagem de células viáveis e na atividade metabólica das culturas.[83] A acidez (pH <5) das soluções de papaverina ou papaverina com fentolamina provavelmente contribui para ambos os efeitos citotóxicos e fibróticos da papaverina. Essas descobertas incentivam o uso exclusivo de PGE1, no lugar das preparações com papaverina nas formulações para terapia de IIC, para prevenir danos permanentes às células endoteliais. Papaverina é largamente metabolizada no fígado, tendo sido verificada hepatotoxicidade durante o seu uso em IIC para tratar DE. O cloridrato de papaverina está disponível no mercado em muitos países sob uma variedade de nomes comerciais, principalmente em ampolas de 1 ou 2 mL contendo 30 mg de papaverina por mL. As doses mais comumente usadas na DE têm sido 30 a 60 mg, variando entre 10 e 110 mg.[81]

Alfabloqueadores

Fentolamina

Fentolamina é um bloqueador competitivo não seletivo dos adrenoceptores α1 e α2, que atua tanto sobre α-adrenoceptores pré-sinápticos quanto pós-sinápticos. Além disso, suas atividades também são atribuídas à abertura dos canais de potássio e propriedades antagonistas da endotelina, assim como a efeitos estimuladores da Óxido Nítrico Sintase (NOS).[87] Num modelo em que se injetou fentolamina no CC de cães observou-se um aumento de 50% a 100% no fluxo sanguíneo arterial, sem qualquer impacto sobre o mecanismo veno-oclusivo.[88] A IIC de 5mg de fentolamina resultou na tumescência peniana, mas não na rigidez, enquanto a combinação de fentolamina com papaverina mostrou eficácia adicional, resultando em ereções de duração e rigidez suficientes para manutenção da atividade sexual.[89]

Polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP)

Polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) foi considerado um dos mais fortes candidatos para atuar na ereção peniana na década de 1980. A razão para isso é o fato ser um dos neurotransmissores naturalmente presentes, em quantidades consideráveis, no trato genital masculino. Nervos VIPérgicos

estão densamente distribuídos no pênis, suprindo as artérias pudendas e as células do músculo liso cavernoso. O VIP possui efeitos facilitadores sobre o fluxo sanguíneo, secreções e tônus muscular, sugerindo que esse peptídeo neurotransmissor pode desempenhar um papel importante no controle neural da função erétil masculina. Curiosamente, VIP foi encontrado em conjunto com a NOS no interior das fibras nervosas perivasculares e trabeculares do tecido erétil do pênis.[90] Considerando que VIP é um potente relaxante do CC e da musculatura lisa vascular peniana *in vitro*, a ineficácia de soro antiVIP para inibir o relaxamento neurogênico em tiras do CC sugere que o VIP não é liberado dos nervos nitrérgicos (NANC) durante a estimulação.[85] Esse importante estudo mostrou ser improvável que o VIP seja o neurotransmissor das ereções. Outra constatação do estudo foi que a IIC de VIP no homem produziu apenas tumescência, mas não ereção. Por conseguinte, o fato de que VIP não foi capaz de induzir rigidez peniana suficiente para o coito, quando injetado no corpo cavernoso em voluntários normais e homens com DE, confirmou que o seu papel potencial como principal neurotransmissor para a ereção peniana é improvável.[76] Isto está alinhado com os resultados obtidos em homens adultos, voluntários saudáveis, nos quais não se detectaram alterações significativas nos níveis plasmáticos sistêmicos e cavernosos de VIP, assim que o pênis flácido tornou-se rígido.[91] O VIP, no entanto, pode desempenhar um papel significativo no mecanismo da excitação sexual masculina, já que níveis cavernosos de VIP foram encontrados elevados durante a detumescência peniana e após a ejaculação.[91] Foi demonstrado recentemente que a castração química em pacientes submetidos a prostatectomia radical não influencia a imunomarcação do VIP no CC humano, sugerindo que VIP não seja um neuromediador da ereção peniana andrógeno dependente, mas que pode ser responsável pelas ereções sexualmente induzidas nesses pacientes castrados.[92] Semelhantemente à PGE1, os efeitos do VIP são mediados por um receptor específico ligado à membrana, dependente da adenilato ciclase, por intermédio de uma proteína G estimulante. Tem sido demonstrado que o VIP eleva as concentrações de AMPc nos tecidos cavernosos, sem afetar o GMPc.[85,93]

Combinações de drogas para autoinjeção

Considerações gerais: PGE1 ainda é a primeira opção, tanto para os pacientes que não respondem quanto para aqueles que tenham contraindicações para o uso de droga oral, os iPDE5. Além da monoterapia com PGE1, várias combinações potencialmente úteis têm sido utilizadas para a autoadministração terapêutica como opções de segunda linha. Os agentes vasoativos mais comumente utilizados em combinação na terapia de IIC têm sido a fentolamina, a papaverina e a PGE1, além do VIP em outros países. Vantagens potenciais do uso de terapias combinadas sobre a monoterapia podem depender do número de drogas e da resistência das formulações utilizadas, de um aumento na eficácia pela atuação em diferentes sítios de ação no processo da ereção, da redução de efeitos colaterais como priapismo ou fibrose, e da redução de custos por aplicação. Estudos *in vitro* em tiras cavernosas de humanos e de coelho demonstraram que a fentolamina potencializou significativamente o relaxamento do CC induzido pela sildenafila, pelo VIP e pela PGE1. Esses vasodilatadores também potencializaram significativamente o relaxamento induzido por fentolamina em tiras de tecido cavernoso. A melhora do relaxamento induzido por VIP e por PGE1 (mediada por AMPc) causado pela fentolamina sugere uma interação sinérgica, enquanto a interação entre fentolamina e sildenafila (mediada por GMPc) parece ser adicional, mas não sinérgica.[87] Os mesmos pesquisadores também foram capazes de mostrar que a sildenafila e a PGE1 têm efeitos aditivos e sinérgicos, respectivamente, com relaxamento induzido por fentolamina. Portanto, na terapêutica combinada usando fentolamina como adjuvante, a eficácia de vasodilatadores que iniciam a ereção por caminhos de relaxamento independentes é aumentada em decorrência de uma diminuição do tônus adrenérgico, por meio do bloqueio α-adrenérgico.

A combinação de papaverina com fentolamina (Bimix)

A combinação de papaverina com fentolamina tornou-se popular desde que foi publicada em 1985, e vem competindo com a monoterapia com PGE1 a partir de então.[89] A formulação de papaverina mais fentolamina, também conhecida por bimix, está disponível e autorizada em nosso país, porém vem sendo produzida somente por algumas farmácias de manipulação. A versão industrializada está comercialmente disponível e aprovada em vários países do mundo, especialmente na Europa, onde é comercializada em ampolas de 2 mL contendo 15 mg de papaverina e 0,5 mg de fentolamina por 1 mL, ou seja, uma dosagem total de 30 mg de papaverina e 1 mg de fentolamina por ampola. Como regra geral, a eficácia de uma ampola deste composto é comparável a 10 µg de PGE1, e duas ampolas a 20 µg PGE1.[81] A mais importante desvantagem da formulação de papaverina mais fentolamina é seu risco relativamente elevado de priapismo por mais de 6 horas variando entre 2% e 10% (média de 7,8%), dependendo da concentração da primeira dose utilizada.[81] A principal indicação para o uso da mistura de papaverina mais fentolamina são os pacientes com DE, nos quais ereções induzidas por PGE1 foram se tornando intoleravelmente dolorosas, o que é relativamente frequente após uma cirurgia pélvica de grande porte como a Prostatectomia Radical, a cistectomia e a amputação do reto, ou numa minoria de pacientes, nos quais o efeito da monoterapia com PGE1 revelou-se inferior ao efeito da combinação papaverina mais fentolamina. O uso em longo prazo da formulação de papaverina mais fentolamina foi marcado por um risco significativamente mais elevado de fibrose cavernosa em comparação com a monoterapia com PGE1.[81]

Combinação de papaverina mais fentolamina e PGE1 (Trimix)

A utilização da combinação terapêutica tripla de papaverina, fentolamina e PGE1 foi relatada pela primeira vez em 1990.[94] Após essa publicação, uma variedade de relatórios so-

bre a utilidade desta combinação de drogas foi publicada na literatura, com ampla gama de recomendações de doses. Um estudo comparativo direto investigou a equivalência entre as doses da monoterapia com a PGE1 e a combinação tripla de drogas, em termos de eficácia.[95] Não há dúvida de que, nesse momento, a tríplice combinação representa o regime mais eficaz na terapia de autoinjeção, a qual foi, também, mais preferida do que a monoterapia com PGE1 no ensaio citado.[95] A maior vantagem dessa poderosa combinação de drogas é a redução das doses utilizadas nas monoterapias de cada uma das drogas, com consequente diminuição dos efeitos colaterais e aumento sinérgico dos efeitos terapêuticos. A principal desvantagem é o fato de, até agora, não existir nenhuma preparação industrializada, comercialmente disponível, ou seja, os pacientes ou os farmacêuticos têm que reconstituir essa combinação individualmente, o que é relativamente complicado e incômodo para muitos pacientes.

Combinação de VIP e fentolamina

O uso da combinação de VIP com fentolamina em uma série maior de pacientes com disfunção erétil, foi publicada pela primeira vez em 1992.[96] Depois, em um par de estudos[97], a mistura de VIP com fentolamina em doses de 25 µg/1 mg ou 25 µg/2 mg foi produzida comercialmente, aprovada e disponibilizada em alguns países (Dinamarca, Reino Unido e Nova Zelândia). Embora a combinação de VIP com fentolamina tenha sido muito promissora, especialmente por causa de sua relativamente alta eficácia, nunca foi amplamente comercializada no mundo, presumivelmente em função da diminuição considerável do mercado de injetáveis em DE.

Outras combinações de medicamentos para autoinjeção

Há uma variedade de combinações de outras drogas, principalmente com PGE1, como a tríplice combinação de drogas com PGE1, papaverina e clorpromazina (0,5 mg /mL) no lugar de fentolamina, ou as tríplices combinações de drogas mais atropina, ou PGE1 mais cetanserina, PGE1 mais calcitonina e PGE1 mais forscolina, droga que ativa a enzima adenilato ciclase e aumenta o AMPc intracelular, ou combinações triplas de drogas e forscolina, mas nenhuma dessas combinações foi capaz de alcançar ampla aceitação pelo mercado ou aprovação oficial.[98]

Combinação de terapêutica de autoinjeção e farmacoterapia oral

A adesão bem-sucedida dos não respondedores às drogas orais, ao uso de monoterapia com PGE1 em alta dose (40 µg) ou à combinação tripla de drogas (40 µg de PGE1/48 mg papaverina/3,2 mg de fentolamina), associando autoinjeção com 100 mg de sildenafila, foi relatada em 34% (32 de 93) de pacientes tratados dessa forma.[99] Em outro estudo prospectivo controlado com placebo, com 40 pacientes experimentando ereções insatisfatórias, tanto com doses de 50 mg quanto de 100 mg de sildenafila, a associação da IIC com 20 µg de PGE1 resultou numa melhoria estatisticamente significativa da resposta erétil avaliada pelo IIEF-EF, em 65% dos pacientes.[100]

Técnica e complicações da autoinjeção

Para superar o receio e aumentar a aceitação dos pacientes por um lado, mas também para, ao mesmo tempo, diminuir as complicações da autoinjeção, é obrigatória uma instrução completa dos pacientes sobre a técnica adequada, além do uso de agulhas ultrafinas. As experiências pessoais dos diversos autores recomendam, pelo menos, duas sessões de ensino antes de o paciente iniciar ele mesmo as injeções. Isto confere a certeza de que ele dominou a técnica e evita possíveis riscos da aplicação malfeita. Os efeitos colaterais mais frequentemente encontrados com a IIC são:

Ereções prolongadas e priapismo: que já se verificou serem droga e dose-dependentes. Priapismo com duração em torno de seis horas pode ser interrompido por meio da IIC de um antídoto simpaticomimético e/ou a evacuação do sangue retido por uma punção no CC. O prazo máximo de seis horas tem de ser absolutamente considerado, a fim de evitar lesão isquêmica irreversível do tecido cavernoso.

Fibrose do tecido cavernoso: está claramente associada a determinadas drogas ou associações destas. O acompanhamento das mudanças fibróticas que ocorrem, tanto no estudo multicêntrico europeu de 4 anos com PGE1, quanto no dos EUA de 5 anos, mostrou que entre 33% e 47% desses nódulos ou placas se curam espontaneamente.[101] Outro estudo mais recente sobre as alterações fibróticas atribuídas à terapia com autoinjeção em 44 pacientes, mostrou melhora espontânea em 52% (n=23) dos pacientes, apesar de a maioria deles (91%) continuar com a autoinjeção.[102] A tendência ao desaparecimento espontâneo das alterações fibróticas pode estar relacionada à suspensão temporária da autoinjeção por dois a quatro meses, seguida por uma reeducação do paciente na técnica correta de autoinjeção. Em cerca de metade dos pacientes, as alterações fibróticas são seguidas pelo desenvolvimento de tortuosidades penianas, frequentemente exigindo intervenção cirúrgica. Hematomas e equimoses penianas são os efeitos colaterais mais frequentemente encontrados com a autoinjeção e ocorreram entre 33% e 47% no estudo europeu de quatro anos.[61] Uma frequência maior de hematomas foi verificada nos pacientes que posteriormente desenvolveram alterações fibróticas, apontando para o papel potencial da injeção mal feita. Em alguns pacientes a ocorrência repetida de hematomas pode ser seguida pelo surgimento de coloração escura na pele do pênis em consequência de depósito de hemossiderina. Complicações mais raras com a autoinjeção são a ocorrência de infecções e abscessos, quebras de agulhas exigindo a remoção cirúrgica, ou mesmo o desenvolvimento de trombose cavernosa com a extensão para as veias pélvicas e, na sequência, embolia pulmonar letal.[103]

Populações especiais e terapia de autoinjeção

Pacientes que tomam anticoagulantes:

De acordo com a literatura, terapia de autoinjeção pode ser realizada mesmo nos homens em uso de anticoagulantes, sem aumentar o risco de hemorragias e equimoses.[61]

Pacientes transplantados:

A literatura não mostra qualquer aumento do risco com terapia de autoinjeção em doentes que receberam transplantes de rim ou coração.[104]

Diabéticos:

Pacientes diabéticos com DE são mais suscetíveis ao risco aumentado de fibrose e sensações dolorosas com as autoinjeções.[105]

Referências

1. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med. 1998;338(20):1397-404.
2. Burnett AL. The role of nitric oxide in erectile dysfunction: implications for medical therapy. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006;8(12 Suppl 4):53-62.
3. DeRogatis L, R, Burnett A, L. The epidemiology of sexual dysfunctions. J Sex Med. 2008;5:289-300.
4. Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med. 2000;342(24):1802-13.
5. Batty GD, Li Q, Czernichow S, Neal B, Zoungas S, Huxley R, et al. Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation) trial. J Am Coll Cardiol. 2010;56(23):1908-13.
6. Burnett AL. Environmental erectile dysfunction: can the environment really be hazardous\ to your erectile health? J Androl. 2008;29(3):229-36.
7. Rajfer J, Aronson W, Bush P, Dorey F, Ignarro L. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. N Engl J Med. 1992;4:326:90.
8. Padma-Nathan H, McMurray JG, Pullman WE, Whitaker JS, Saoud JB, Ferguson KM, et al. On-demand IC351 (Cialis) enhances erectile function in patients with erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2001;13(1):2-9.
9. Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, Goldstein I, Giuliano F, Ulbrich E, et al. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. Int J Impot Res. 2001;13(4):192-9.
10. Porst H. [Erectile dysfunction. New drugs with special consideration of the PDE 5 inhibitors]. Urologe A. 2004;43(7):820-8.
11. Montague DK, Jarow JP, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al. Chapter 1: The management of erectile dysfunction: an AUA update. J Urol. 2005;174(1):230-9.
12. Porst H, Hell-Momeni K, Buttner H. Chronic PDE-5 inhibition in patients with erectile dysfunction - a treatment approach using tadalafil once-daily. Expert Opin Pharmacother. 2012;13(10):1481-94.
13. Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S, al. e. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2005;99:91-5.
14. Aversa A, Caprio M, Rosano GM, Spera G. Endothelial effects of drugs designed to treat erectile dysfunction. Curr Pharm Des. 2008;14(35):3768-78.
15. Hellstrom WJ, Lewis RW. Re: Disappointing initial results with transurethral alprostadil for erectile dysfunction in a urology practice setting. J Urol. 1999;162(4):1390.
16. Fulgham PF, Cochran JS, Denman JL, Feagins BA, Gross MB, Kadesky KT, et al. Disappointing initial results with transurethral alprostadil for erectile dysfunction in a urology practice setting. J Urol. 1998;160(6 Pt 1):2041-6.
17. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, McMurray J, Kaufman J, Goldstein I. Intracavernous alprostadil alfadex (EDEX/VIRIDAL) is effective and safe in patients with erectile dysfunction after failing sildenafil (Viagra). Urology. 2000;55(4):477-80.
18. Lériche R. Désoblitération artérielles hautes (désoblitération de la terminaison de lórte) comme cause des insuffisances circulatoires des membres inférieurs. Bull Soc Chir Paris. 1923:49:1404.
19. Rogers J, H , Rocha-Singh K, J. Endovascular therapy for vasculogenic erectile dysfunction. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2012;14(2):193-202.
20. Mulcahy J, J Implants, mechanical devices and vascular surgery for erectile dysfunction. In: Lue TF, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F, eds. Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in men and Women. 2nd International Consultation on Sexual Dysfunctions. 2004(Charper 14):469-98.
21. Montorsi F, Adaikan G, Becher E, Giuliano F, Khoury S, Lue TF, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. 7. 2010:3572-88.
22. Montorsi F, Deho F, Salonia A, Briganti A, Bua L, Fantini GV, et al. Penile implants in the era of oral drug treatment for erectile dysfunction. BJU Int. 2004;94(5):745-51.
23. Droggin D, Shabsigh R, Anastasiadis A, G. Antibiotic coating reduces penile prosthesis infection. J Sex Med. 2005(2):565-8.
24. Carson CC. Diagnosis, treatment and prevention of penile prosthesis infection. Int J Impot Res. 2003;5(Suppl):139-46.
25. Gacci M, Vittori G, Giubilei G, Nelli F, Rossetti M, Serni S, et al. Long-term delayed extrusion of a penile prosthesis. Arch Ital Urol Androl. 2007;79:41-2.
26. Sadeghi-Nejad H. Penile prosthesis surgery: a review of prosthetic devices and associated complications. J Sex Med. 2007;4:296-09.
27. Carson CC, Noh CH. Distal penile prosthesis extrusion: treatment with distal corporoplasty or Gortex windsock reinforcement. Int J Impot Res. 2002;14(2):81-4.
28. De Stefani S, Simonato A, Capone M, Ciampalini S, Maffezzini M, Carmignani G. The benefit of glans fixation in prosthetic penile surgery. J Urol. 1994;152(5):1533-4.
29. Ball TP. Surgical repair of penile "SST"deformity. Urology. 1980;15:603-4.
30. Shaeer O. Management of distal extrusion of penile prosthesis: partial disassembly and tip reinforcement by double breasting or grafting. J Sex Med. 2008;5:1257-62.
31. Mulcahy J, J. Distal corporoplasty for lateral extrusion of penile prosthesis cylinders. J Urol. 1999;161:193-5.
32. Martínez-Salamanca JI, Mueller A, Moncada I, Carballido J, Mulhall J, P. Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: a state of the art review. J Sex Med. 2011;8:1880-9.
33. Shaeer O. Implantation of penile prosthesis in cases of corporeal fibrosis: modified Shaeer's excavation technique. J Sex Med. 2008;5(10):2470-6.
34. Henry G, Laborde E. A review of surgical techniques for impending distal erosion and intraoperative penile implant complications: part 2 of a three-part review series on penile prosthetic surgery. J Sex Med. 2012;9(3):927-36.
35. Siegrist TC, Kwon EO, Fracchia JA, Eid JF. No touch technique: a novel technique for reducing postoperative infections in patients receiving multicomponent inflatable penile prosthesis. J Urol. 2008;179(Suppl):404–05.
36. Selph JP, Carson C. Penile prosthesis infection: approaches to prevention and treatment. Urol Clin North Am. 2011;38(2):227-35.
37. Wilson SK, Costerton JW. Biofilm and penile prosthesis infections in the era of coated implants: a review. J Sex Med. 2012;9(1):44-53.
38. Brant MD, Ludlow JK, Mulcahy JJ. The prosthesis salvage operation: immediate replacement of the infected penile prosthesis. J Urol. 1996;155(1):155-7.
39. Mulcahy JJ. Management of the infected penile implant--concepts on salvage techniques. Int J Impot Res. 1999;11 58-9.
40. Knoll LD. Penile prosthesis infection: management by delayed and immediate salvage technique. Urology. 1998;52:287-90.
41. Henry G, Wilson SK, Delk JR, Carson CC, Silverstein A, Cleves MA, et al. Penile prosthesis culture during revision surgery: multicenter study. J Urol. 2004;172:153-6.
42. Henry G, Wilson SK, Delk JR, Carson CC, Wiygul J, Tornehl C, et al. Revision washout decreases penile prosthesis infection in revision surgery: a multicenter study. J Urol. 2005;173:89–2.
43. Porst H, Buvat J. Standard Practice in Sexual Medicine. Blackwell. 2006.
44. Lederer O. Vorrichtung zur künstlichen erektion des penis. European patent office, Den Haag; The Netherlands. 1914;Patentschrift Nr. 268874(Klasse 30d):Gruppe 15.
45. Nadig PW, Ware JC, Blumoff R. Noninvasive device to produce and maintain an erection-like state. Urology. 1986;27:126-31.
46. Tan H. Economic cost of male erectile dysfunction using a decision analytic model: for a hypothetical managed-care plan of 100,000 members. Pharmacoeconomics. 2000;17:77-107.
47. Montague DK, Jarow JP, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton J, Lue TF, et al. Chapter 1: The management of erectile dysfunction: an AUA update. J Urol. 2005;174(Erectile Dysfunction Guideline Update Panel):230-9.
48. Soderdahl DW, Thrasher JB, Hansberry K. Intracavernosal drug-induced erection therapy versus external vacuum devices in the treatment of erectile dysfunction. Br J Urol. 1997;79:952-7.
49. Chen J, Mabjeesh NJ, Greenstein A. Sildenafil versus the vacuum erection device: patient preference. J Urol. 2001;166:1779-81.
50. Raina R, Agarwal A, Allamaneni SS, Lakin MM, Zippe CD. Sildenafil citrate and vacuum constriction device combination enhances sexual satisfaction in erectile dysfunction after radical prostatectomy. Urology. 2005;65(2):360-4.
51. Wylie KR, Jones RH, Walters S. The potential benefit of vacuum devices augmenting psychosexual therapy for erectile dysfunction: a randomized controlled trial. J Sex Marital Ther. 2003;29(3):227-36.

52. Broderick GA, McGahan JP, Stone AR, White RD. The hemodynamics of vacuum constriction erections: assessment by color Doppler ultra--sound. J Urol. 1992;147(1):57-61.
53. Blackard CE, Borkon WD, Lima JS, Nelson J. Use of vacuum tumescence device for impotence secondary to venous leakage. Urology. 1993;41:225-30.
54. Marmar JL, DeBenedictis TJ, Praiss DE. The use of a vacuum constrictor device to augment a partial erection following an intracavernous injection. J Urol. 1988;140(5):975-9.
55. Lewis RW, Witherington R. External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results. World J Urol. 1997;15(1):78-82.
56. Witherington R. Vacuum devices for the impotent. J Sex Marital Ther. 1991 Summer;17(2):69-80.
57. Meinhardt W, Lycklama a Nijeholt AA, Kropman RF, Zwartendijk J. The negative pressure device for erectile disorders: when does it fail? J Urol. 1993;149:1285-7.
58. Cookson MS, Nadig PW. Long-term results with vacuum constriction device. J Urol. 1993;149(2):290-4.
59. Raina R, Agarwal A, Ausmundson S, Lakin M, Nandipati KC, Montague DK, et al. Early use of vacuum constriction device following radical prostatectomy facilitates early sexual activity and potentially earlier return of erectile function. Int J Impot Res. 2006;18:77-81.
60. Derouet H, Zehl U. Treatment of erectile dysfunction with vacuum pumps. Urologe A. 1993;32:312-5.
61. Limoge JP, Olins E, Henderson D, Donatucci CF. Minimally invasive therapies in the treatment of erectile dysfunction in anticoagulated cases: a study of satisfaction and safety. J Urol. 1996;155(4):1276-9.
62. Delizonna LL, Wincze JP, Litz B, Brown TA, Barlow DH. A comparison of subjective and physiological measures of mechanically produced and erotically produced erections (or, is an erection an erection?). J Sex Marital Ther. 2001;27:21-31.
63. Hakim LS, Munarriz RM, Kulaksizoglu H, Nehra A, Udelson D, Goldstein I. Vacuum erection associated impotence and Peyronie's disease. J Urol. 1996;155:534-5.
64. Seckin B, Atmaca I, Ozgok Y, Gokalp A, Harmankaya C. External vacuum device therapy for spinal cord injured males with erectile dysfunction. Int Urol Nephrol. 1996;28(2):235-40.
65. Ganem JP, Lucey DT, Janosko EO, Carson CC. Unusual complications of the vacuum erection device. Urology. 1998;51(4):627-31.
66. Montague DK, Barada JH, Belker AM, Levine LA, Nadig PW, Roehrborn CG, et al. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. The American Urological Association. J Urol. 1996;156(6):2007-11.
67. Meuleman EJ, Diemont WL. Investigation of erectile dysfunction. Diagnostic testing for vascular factors in erectile dysfunction. Urol Clin North Am. 1995;22(4):803-19.
68. Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. A comparative review of the options for treatment of erectile dysfunction: which treatment for which patient? Drugs. 2005;65(12):1621-50.
69. Nunez Mora C, Rios Gonzalez E, Martinez-Pineiro Lorenzo L, Julve Villalta E, Pastor Arquero T, Cortes Guiseris R, et al. [Treatment of erectile dysfunction with vacuum devices]. Arch Esp Urol. 2000;53(9):819-25.
70. Moul JW, McLeod DG. Negative pressure devices in the explanted penile prosthesis population. J Urol. 1989;142:729-31.
71. Lue TF, El-Sakka AI. Lengthening shortened penis caused by Peyronie's disease using circular venous grafting and daily stretching with a vacuum erection device. J Urol. 1999;161:1141-4.
72. Chen J, Godschalk MF, Katz PG, Mulligan T. Combining intracavernous injection and external vacuum as treatment for erectile dysfunction. J Urol. 1995;153(5):1476-7.
73. Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. Lancet. 1982 Oct 23;2(8304):938.
74. Virag R, Frydman D, Legman M, Virag H. Intracavernous injection of papaverine as a diagnostic and therapeutic method in erectile failure. Angiology. 1984;35(2):79-87.
75. Karim SM, Hillier K. Physiological roles and pharmacological actions of prostaglandins in relation to human reproduction. MTP Press. 1975(Lancaster):23-75.
76. PG, Karim SM, Kottegoda SR, Ratnam SS. Cholinoreceptors in the corpus cavernosum muscle of the human penis. J Auton Pharmacol. 1983;3:107-11.
77. Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. 1982. J Urol. 2002;167(2 Pt 2):1196.
78. Virag R. About pharmacologically induced prolonged erection. Lancet. 1985;1(8427):519-20.
79. Kifor I, Williams GH, Vickers MA, Sullivan MP, Jodbert P, Dluhy RG. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secre-tion and effects in the corpus cavernosum. J Urol. 1997;157:1920-5.
80. Moreland RB, Traish A, McMillin MA, Smith B, Goldstein I, Saenz de Tejada I. PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. J Urol. 1995;153:826-34.
81. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. J Urol. 1996;155:802-15.
82. Thiounn N, Flam T, Zerbib M, B. D. Does prostaglandin El (PGE1) help restoration of spontaneous erections? J Urol. 1993;99:136-8.
83. Schultheiss D, Pilatz A, Gabouev AI, Schlote N, Wefer J, Mertsching H, et al. Cytotoxicity of different intracavernous vasoactive drugs on cultured endothelial cells of human corpus cavernosum penis. Urology. 2004;64:598-602.
84. Marshall GA, Breza J, Lue TF. Improved hemodynamic response after long-term intracavernous injection for impotence. Urology. 1994;43:844-8.
85. Adaikan PG, Ratnam SS. Pharmacological consideration of intracavernous drug injection in the treatment of impotence. Acta Urol Belg. 1988;56(2):149-53.
86. Stackl W, Loupal G, Holzmann A. Intracavernous injection of vasoactive drugs in the rabbit. Urol Res. 1988;16:455–8.
87. Traish AM, Gupta S, Gallant C, Huang YH, Goldstein I. Phentolamine mesylate relaxes penile corpus cavernosum tissue by adrenergic and non--adrenergic mechanisms. Int J Impot Res. 1998;10(4):215-23.
88. Junemann KP, Jecht E, Muller-Mattheis V, Weiske WH, Wetterauer U, Baccouche M, et al. Open multicenter study of the differential diagnosis of erectile dysfunction with a papaverine-phentolamine combination (BY023). Urologe A. 1988;27(1):2-7.
89. Zorgniotti AW, Lefleur RS. Auto-injection of the corpus cavernosum with a vasoactive drug combination for vasculogenic impotence. J Urol. 1985;133(1):39-41.
90. Polak JM, Gu J, Mina S, Bloom SR. Vipergic nerves in the penis. Lancet. 1981;2:217–9.
91. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, Truss MC, Hartmann U, Jonas U. Systemic and cavernosal plasma levels of endothelin (1-21) during different penile conditions in healthy males and patients with erectile dysfunction. World J Urol. 2001;19(5):371-6.
92. Miller CA. New treatments for erectile dysfunction. Geriatr Nurs. 1997;18(6):285-6.
93. Goldstein M. Intracavernous injection of vasoactive drugs after radical prostatectomy. J Urol. 1988;139(4):800.
94. Azadzoi KM, Payton T, Krane RJ, Goldstein I. Effects of intracavernosal trazodone hydrochloride: animal and human studies. J Urol. 1990;144(5):1277-82.
95. Wu CC, Xue ZY, Apichat K, Huang ST, He Z, Garceau RJ. The use of alprostadil sterile powder in a home self-injection study of Asian men with erectile dysfunction. Clin Ther. 1996;18(2):256-64.
96. Gerstenberg TC, Metz P, Ottesen B, Fahrenkrug J. Intracavernous self -injection with vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine in the management of erectile failure. J Urol. 1992;147(5):1277-9.
97. Sandhu D, Curless E, Dean J, Hackett G, Liu S, Savage D, et al. A double blind, placebo controlled study of intracavernosal vasoactive intestinal polypeptide and phenotolamine mesylate in a novel auto-injector for the treatment of non-psychogenic erectile dysfunction. Int J Impot Res. 1999;11(2):91-7.
98. Porst H. Current perspectives on intracavernosal pharmacotherapy for erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2000;12 (4):91-100.
99. McMahon CG, Samali R, Johnson H. Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. J Urol. 1999;162:1992-8.
100. Gutierrez P, Hernadez P, Mas M. Combining programmed intracavernous PGE1 injections and sildenafil on demand to salvage sildenafil nonresponders. Int J Impot Res. 2005;17:354-8.
101. Porst H, Buvat J, Meuleman E, Michal V, Wagner G. Intracavernous Alprostadil Alfadex--an effective and well tolerated treatment for erectile dysfunction. Results of a long-term European study. Int J Impot Res. 1998;10(4):225-31.
102. Chew KK. Combination pharmacotherapy in the management of patients with hard-to-treat erectile dysfunction. J Sex Med. 2006;3(1):185-7.
103. Hashmat AI, Abrahams J, Fani K, Nostrand I. A lethal complication of papaverine-induced priapism. J Urol. 1991;145(1):146-7.
104. Mansi MF, Ackhudair WK, Huraib S. Treatment of erectile dysfunction after kidney transplantation with intracavernosal self-injection of prostaglandin E1. J Urol. 1998;159:1927-30.
105. Plekhanov AY, Zhivovo AV, Goryachew LA. Comparative complications rate after alprostadil intracavernous pharmacotherapy for erectile dysfunction in diabetes mellitus vs. non-diabetic patients. Int J Impotence Res. 1998;10(3):50.

Capítulo 24

Dr. Adriano Fregonesi
Dr. João Paulo de Pádua
Dr. Tiago Pereira

Ejaculação precoce

Palavras-chave: ejaculação precoce, ejaculação rápida, distúrbios ejaculatórios

Introdução

Há muito se tem conhecimento da ejaculação rápida. Existem relatos sobre a frustração causada pela rapidez da ejaculação no manual indiano Kama Sutra, que foi escrito entre os séculos I e IV.[1]

A ejaculação vaginal é necessária para a perpetuação e preservação da espécie. O tempo decorrido entre a penetração vaginal e a ejaculação varia de espécie para espécie. Em leões, por exemplo, o macho dominante ejacula em poucos segundos com um período refratário muito curto. Em muitas espécies de animais, o ato copulatório é um período muito vulnerável, tanto para o macho quanto para a fêmea. Tendo um período de latência vaginal curto, os riscos são menores.[2]

Nos humanos, o ejaculado é derivado dos testículos (10%), próstata (15-30%) e vesículas seminais (50-80%). A maioria das ejaculações em humanos não está associada a reprodução e sim com uma parte importante do relacionamento sexual, da intimidade dos parceiros. A ejaculação rápida pode afetar significativamente este relacionamento e a intimidade do casal.[2]

Definição

Apesar de se ter conhecimento da ejaculação precoce há muito tempo, publicações e estudos mais detalhados sobre o tema começaram a aparecer na literatura científica em meados do século passado.

Já em 1943, Schapiro publicou casuística de 1.130 casos de ejaculadores precoces com definição pouco precisa, já propondo que as causas do sintoma não eram puramente psicogênicas ou orgânicas.[3]

Já foram propostas algumas definições de ejaculação precoce por comitês de especialistas em sexualidade humana, no entanto, ainda é uma questão intrigante definir o sintoma.

Masters & Johnson consideravam um homem como sendo ejaculador precoce quando não conseguia controlar sua ejaculação por um tempo suficiente para satisfazer sua parceira em pelo menos 50% das relações sexuais do casal. No entanto, eles mesmos notaram que esse conceito era inválido quando a parceira era anorgásmica por outras razões que não a ejaculação rápida do parceiro.[4]

A Organização Mundial da Saúde (OMS), por intermédio da Classificação Internacional de Doenças (ICD-10), definiu ejaculação precoce como sendo a "incapacidade de controle ejaculatório suficiente para ambos os parceiros estarem satisfeitos com o ato sexual".[5]

A Associação Americana de Psiquiatras (APA) define Ejaculação Precoce no Manual Estatístico e Diagnóstico de Doenças Mentais (DSM-IV) como sendo "Orgasmo e ejaculação com mínima estimulação, antes ou muito rapidamente após a penetração vaginal, sem que o indivíduo deseje e que tenha um caráter persistente e recorrente. O médico deve levar em consideração fatores que podem afetar a duração da fase de excitação como a idade, início de relacionamento com uma nova parceira e frequência recente de atividade sexual". Aliado a isto, que "cause desconforto e angústia ao indivíduo, levando a dificuldade de relacionamento interpessoal" e alerta para o fato de que este sintoma possa não estar relacionado a nenhum fármaco ou substância (por exemplo, retirada de opioides).[6]

É interessante dizer que a classificação do ICD-10

apresenta 15 segundos como tempo de latência ejaculatória intravaginal; no entanto, não existe nenhuma evidência científica para isso. Outro fato interessante a ser considerado está na afirmação de que o sintoma cause marcado desconforto e insatisfação e que acarrete dificuldade interpessoal. Mais uma vez, afirmação não baseada em evidências científicas e sim na ideia subjetiva da força-tarefa do DSM-IV, em que qualquer desordem mental no DSM cause desconforto e dificuldade interpessoal. O fato de não se definir um tempo para a latência ejaculatória pode levar a erro de diagnóstico, por exemplo, homens com tempos de latência intravaginal ejaculatória longos de 10 a 20 minutos, podem ser diagnosticados como sendo ejaculadores rápidos se eles se queixam de desconforto e dificuldade interpessoal.[7]

Três critérios foram considerados até então pelas definições propostas: período ejaculatório curto; insatisfação ou perda da satisfação com o ato sexual e concomitante desconforto; e a perda do controle ejaculatório, ou seja, o indivíduo ejacula antes do seu desejo.[8]

O primeiro critério relacionado ao tempo foi avaliado em um estudo de coorte com homens com ejaculação primária, 90% deles ejacularam com tempo de latência ejaculatória intravaginal (TLEI) dentro de 60 segundos e 10% entre um e dois minutos após a penetração vaginal.[9] Em dois estudos de coorte de homens selecionados da população geral de cinco países (Holanda, Reino Unido, Espanha, Turquia e Estados Unidos), o TLEI, medido com cronômetro e "*blinded timer device*", demonstrou valores médios de 5,4 minutos (variação: 0,55 até 44,1 minutos) e 6,0 minutos (variação: 0,1 até 52,1 minutos) respectivamente.[10,11]

O segundo critério, relacionado à insatisfação do indivíduo e parceira, é geralmente aceito pelo fato de o homem e ou sua parceira procurarem uma clínica que trate de problemas sexuais com a queixa de ejaculação rápida.

Em estudo recente, o controle da ejaculação, que é o terceiro critério mencionado acima, foi avaliado comparando as autoavaliações de indivíduos que ejaculavam precocemente e aqueles que eram considerados normais sexualmente. Homens com ejaculação precoce avaliaram seu controle ejaculatório entre 2 e 4 (1 = não conseguia controlar nada; 7 = controle total) enquanto em homens normais seus controles estavam em 4 ou mais alto, demonstrando uma habilidade para retardar a ejaculação.[12,13]

A ISSM (*International Society of Sexual Medicine*), considerando os três fatores acima descritos e com base em evidências mais concretas formulou a definição que até então é a mais utilizada atualmente: "ejaculação que sempre ou quase sempre ocorre antes ou cerca de um minuto após a penetração vaginal; e com consequências pessoais negativas como insatisfação, incômodo, frustração e ou o desinteresse na intimidade sexual".[14]

Verifica-se que não está estabelecido um tempo exato para se definir ejaculação precoce. Esse tempo estaria próximo de um minuto, flexibilizando o diagnóstico da ejaculação precoce para homens que procuram tratamento, e no entanto ejaculam entre um e dois minutos após a penetração.[15]

Classificação

A ejaculação precoce pode ser classificada em quatro grupos:

1. Ejaculação precoce primária: a ejaculação ocorre sempre rapidamente, desde a primeira atividade sexual do indivíduo e com todas ou quase todas as mulheres com quem este teve atividade sexual. A maioria desses homens (80-90%) ejaculam dentro de 30 a 60 segundos e os restantes 10 a 20% entre um e dois minutos. A ejaculação permanece rápida durante toda a vida na maioria (70%) desses homens ou pode ser agravada com a idade (30%). Alguns ejaculam antes da penetração vaginal (*ejaculatio ante portas*) ou logo após a penetração vaginal (*ejaculatio intra portas*). Não existem até então evidências de cura para a ejaculação precoce primária.[16]
2. Ejaculação precoce secundária ou adquirida: a ejaculação rápida ocorre depois de um período de normalidade ejaculatória durante a vida, geralmente apresentando algum fator ou doença que predisponha a isso. Pode ser de instalação gradual ou imediata. Disfunções urológicas podem levar ao problema, como por exemplo, disfunção erétil ou prostatite[17], embora este último ainda seja tema de debate na etiopatogenia da ejaculação precoce adquirida. O hipertireoidismo[18] é outra doença que pode cursar com a ejaculação precoce. Problemas de relacionamento ou distúrbios psicológicos também podem levar a ejaculação precoce adquirida.[19,20] A forma adquirida da ejaculação precoce pode ser curada por tratamento médico ou psicológico da doença de base.[16]
3. Ejaculação precoce de ocorrência ocasional: alguns homens apresentam ejaculação rápida ocasionalmente e com situações específicas. Esse tipo de resposta ejaculatória não deve ser interpretado como sendo algo psicopatológico e sim como uma variação normal no desempenho sexual. A síndrome é caracterizada pelos seguintes sintomas: latências ejaculatórias rápidas são inconsistentes e ocorrem irregularmente; a habilidade de controlar a ejaculação na iminência de ejacular deve estar diminuída ou até mesmo ausente; a experiência do controle ejaculatório diminuído ou ausente está associada a um tempo ejaculatório curto ou até mesmo normal. O tratamento desses homens consiste em suporte psicológico melhorando sua autoestima e confiança e educação, afirmando que esta resposta ejaculatória é normal e não precisa de medicamentos ou psicoterapia.[16]
4. Disfunção ejaculatória *"premature-like":* homens que estão dentro desta classificação experimentam ou

queixam-se de ejaculação precoce enquanto o tempo ejaculatório está dentro de parâmetros normais, entre 2 e 6 minutos e em algumas circunstâncias a latência ejaculatória pode estar mesmo maior, entre 5 e 25 minutos.[16] Este tipo de resposta ejaculatória não deve ser categorizado como sintoma de uma doença ou patologia neurobiológica, embora problemas psicológicos e ou de relacionamento conjugal possam estar presentes. É caracterizada por: percepção subjetiva de latência ejaculatória diminuída durante o ato sexual; preocupação com uma ejaculação rápida ou perda do controle ejaculatório fictício; latência ejaculatória intravaginal normal ou mesmo aumentada; a habilidade de retardar a ejaculação pode estar diminuída ou ausente. Esses homens podem ser tratados com psicoterapia e "*a priori*" não utilizar medicamentos.[16]

Prevalência

Laumann et al. avaliando norte-americanos de ambos os sexos de 18 a 59 anos, constatou que a ejaculação precoce estava presente em 30% dos homens quando entrevistados e questionados sobre esse sintoma. O estudo demonstrou que a probabilidade de um homem apresentar ejaculação precoce não guardava correlação com idade, estado civil, raça ou etnicidade.[21]

Em outro estudo, "*The Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors*", Laumann et al. também encontraram dados semelhantes ao estudo norte-americano. De maneira geral, apesar das diferenças geográficas dos vários países que participaram da pesquisa, aproximadamente um em cada três homens apresentavam ejaculação precoce. Regressão logística desse estudo revelou que a probabilidade de ejaculação precoce estava associada somente com baixos níveis de escolaridade.[22]

No entanto, se considerarmos não mais a entrevista em que o indivíduo se rotula como ejaculador precoce e sim o tempo de latência ejaculatória intravaginal abaixo de um minuto, como foi realizado por Waldinger et al. em países do ocidente, a prevalência de ejaculação cai para a faixa de 1 a 3%.[11]

Etiologia

Fatores hereditários e genéticos

Estudos familiais têm demonstrado a existência de fatores hereditários e genéticos, aumentando o risco de ejaculação precoce em membros da família de um indivíduo comprometido com EP. Estudos realizados em 1.196 gêmeos finlandeses, 33 a 43 anos de idade, sendo 91 pares idênticos, sugerem influência genética moderada (28%) na EP.[23]

Três mil, cento e oitenta e seis gêmeos (média de idade de 26,17 anos, DP 4,77 anos) foram avaliados sobre ejaculação precoce e disfunção erétil durante a primeira atividade sexual. O estudo revelou efeitos genéticos significativos para ejaculação precoce, mas não para disfunção erétil.[24]

Dentro dos limites do conhecimento atual, os efeitos genéticos que provavelmente influenciam mecanismos serotoninérgicos, entre outros, devem ser considerados como de importância para a susceptibilidade genética/hereditária para um tempo de latência ejaculatória intravaginal menor. Apenas este fator causal não conseguiria explicar todos os casos e, indubitavelmente, a adição de outros fatores do meio em que o paciente vive deve ser considerada para levar ao quadro de ejaculação precoce visto que efeitos genéticos representam apenas 30% da variância da doença.[25]

Fatores neurobiológicos

A hipótese mais atual e prevalente para a ejaculação rápida primária está associada a uma falha ou mesmo uma piora dos mecanismos serotoninérgicos inibitórios que controlam a ejaculação. Existem vários receptores serotoninérgicos; no entanto, a hipossensibilidade de receptores 5HT1a/5HT1b[26,27] ou o aumento de expressão de transportadores serotoninérgicos (que removem a serotonina da fenda sináptica e, assim, reduz seu efeito inibitório)[28] têm sido propostos como mecanismos para a ejaculação precoce.

Existe certa controvérsia com relação à sensibilidade da glande. Estudo de caso controle sugere que pacientes com ejaculação precoce primária apresentam hipersensibilidade e hiperexcitabilidade da glande peniana[29], ao passo que outro estudo caso controle não demonstrou condução sensorial mais rápida pelo nervo pudendo ou maior representação cortical nas áreas genitais do encéfalo.[30] Portanto, ainda não se sabe o papel da sensibilidade peniana na ejaculação precoce.[31]

Fatores metabólicos e endócrinos

Carani et al. avaliaram 48 homens, 34 com hipertireoidismo e 14 com hipotireoidismo, a prevalência de EP nos hipertireoideos estava em torno de 50% e caiu para 15% depois do tratamento.[18] Cihan et al. avaliaram 49 pacientes com hipertireoidismo. Dos 43 pacientes que permaneceram no estudo, 30 deles (69,8%) apresentavam ejaculação precoce. Vinte e quatro pacientes que ficaram eutireoideanos após o tratamento, referiram melhora importante do tempo de latência ejaculatória intravaginal.[32]

Avaliando 620 homens com ejaculação primária, nenhum paciente apresentava hipertireoidismo, demonstrando que a associação de EP com hipertireoidismo se resume apenas a casos de ejaculação precoce secundária.[33] Estudo experimental em ratos evidenciou que o hipertireoidismo afeta as fases da emissão e expulsão da ejaculação.[34]

Fatores urológicos

Alguns trabalhos referem a associação de prostatite crônica com EP.[35-37] No entanto, até agora, somente trabalhos de baixo grau de evidência têm demonstrado essa associação. Em um estudo, o processo inflamatório e, em outro, a taxa de sucesso para o tratamento de EP após te-

rapia antimicrobiana para prostatite crônica foi, como era de se esperar, maior em homens com EP secundária do que nos que apresentavam EP primária. Essas taxas foram de 43% e 38% para homens com EP secundária e EP primária. Com base nesses dados, trabalhos randomizados, duplos-cegos, controlados com placebo precisam ser realizados para avaliar a associação da prostatite crônica e EP.[31]

Fatores psicossociais

Existem várias causas psicossociais relacionadas à ejaculação precoce: ansiedade, principalmente ansiedade de desempenho relacionado à sexualidade; experiência sexual precoce; baixa frequência sexual; falta de técnicas apropriadas e experiência para o controle da ejaculação.[31] Até agora, não existe evidência científica com alto nível de significância suficiente para afirmar tais mecanismos psicológicos na etiologia da EP.[38,39] Em muitos casos, esses aspectos psicossociais são, provavelmente, consequência em vez de causa da EP, mesmo que contribuam para agravar e perpetuar o quadro.[31]

Ejaculação precoce e disfunção erétil

Dos pacientes que apresentam disfunção erétil, 30 a 50% apresentam ejaculação precoce.[40] Em algumas circunstâncias, ejaculação precoce e disfunção erétil formam um ciclo vicioso, em que um homem tentando controlar sua ejaculação, instintivamente reduz seu nível de excitação (que pode levar à perda de ereção), ou este mesmo homem tentando ficar mais excitado para uma melhor ereção, pode apresentar ejaculação rápida.[41]

Tratamento

Psicoterapia

Existem diferentes condutas psicoterapêuticas, assim como técnicas comportamentais para o controle da ejaculação precoce, no entanto, sua eficiência não tem sido avaliada em trabalhos com alto nível de evidência científica. Tratamentos comportamentais se resumem nas técnicas de "*stop start*" e de "*squeeze*".[4,42] Embora as taxas de sucesso a curto prazo sejam muito interessantes, variando de 60 a quase 100%[4,43], a metodologia e o desenho desses estudos são fracos e falham em reunir critérios para uma pesquisa com base em evidências.[28] Além disso, a manutenção dos resultados a longo prazo obtidos com essas técnicas tem se mostrado muito baixa.[44] Não existem publicações bem desenhadas incorporando parâmetros objetivos de avaliação da EP como o tempo de latência ejaculatória intravaginal ou até mesmo questionários validados como o *"Premature Ejaculation Profile"* (PEP) ou o *"Index of Premature Ejaculation"* (IPE).[45]

A literatura atual referente à utilidade dos tratamentos comportamentais e psicológicos para PE são conflitantes. Em um estudo, houve um aumento de oito vezes no tempo de latência ejaculatório intravaginal entre homens tratados com técnicas comportamentais comparado com um grupo controle.[46]

No entanto, outro estudo randomizado bem desenhado apresentou resultados contrastantes ao anterior que comparou técnicas comportamentais com dois fármacos (N-60, paroxetina 20 mg diariamente e *spray* de lidocaína). De maneira geral, o tempo de latência ejaculatória intravaginal aumentou 170% após técnicas comportamentais e 807% após farmacoterapia (paroxetina ou *spray* de lidocaína).[47] Em pacientes com ejaculação primária, TLEI aumentou 825% após farmacoterapia e diminuiu 6% após terapia comportamental.[47] Esses resultados mostram que a farmacoterapia é, em geral, superior à terapia comportamental e que a terapia comportamental não é eficaz na ejaculação primária, provavelmente em atribuição a sua etiologia predominantemente neurobiológica. Embora as técnicas comportamentais usadas como terapia isolada pareçam ter bons resultados a longo prazo em situações especiais, existe um consenso geral de que a combinação da farmacoterapia com técnicas sexuais comportamentais é superior à monoterapia na maioria dos pacientes com ejaculação precoce.[45] A conduta terapêutica atual para ejaculação precoce é frequentemente a associação de técnicas comportamentais e abordagem cognitiva por meio de psicoterapia breve focada no controle da ejaculação.[48]

Anestésicos tópicos

O uso de anestésicos tópicos como a lidocaína e ou a prilocaína como gel ou *spray* aplicado ao pênis está bem estabelecido. A associação de lidocaína e prilocaína em *spray* demonstrou-se efetiva em 88% dos pacientes, aumentantdo em seis vezes o tempo de latência ejaculatória intravaginal. Eventos adversos foram relatados por 15% dos pacientes, sendo 12% apresentando hipoestesia do pênis e 3% disfunção erétil.[49]

Xin et al. relataram melhora importante do controle ejaculatório (89,2%) de pacientes com ejaculação precoce tratados com "*SS-cream*", um composto natural feito do extrato de nove ervas, algumas delas tendo efeito anestésico local. Uma hora antes do coito o creme é aplicado na glande e imediatamente lavado. Eventos adversos foram observados em 5,9% dos pacientes, a saber, irritação local leve e ejaculação retardada. Tanto a latência quanto a amplitude do potencial evocado somatossensorial aumentaram comparados com o início do estudo.[50-52]

O uso de anestésicos tópicos para o tratamento da ejaculação precoce é eficaz, tem poucos efeitos colaterais locais e é relativamente barato.[45]

Tratamento farmacológico

Embora o primeiro relato sobre o tratamento farmacológico de sucesso com clomipramina foi publicado em 1973[53], o uso de drogas para retardar a ejaculação não era extensivamente utilizado até o surgimento dos inibidores da recaptação da serotonina por volta de 1990. Essas dro-

gas: paroxetina, sertralina, fluoxetina, citalopram e fluvoxamina, bloqueiam a recaptação axonal da serotonina na fenda sináptica de neurônios serotoninérgicos centrais e periféricos, resultando num aumento da neurotransmissão e estimulação da membrana pós-sináptica aos receptores 5-HT2C.[28,41]

Dapoxetina

Este inibidor da recaptação da serotonina foi recentemente aprovado para ser usado no tratamento da ejaculação precoce em vários países. No Brasil, ainda não foi lançado no mercado. É uma droga com Tmáx rápido, cerca de 1,3 horas e meia-vida curta; cerca de 95% do medicamento é eliminado em 24 horas, sendo assim, por suas propriedades farmacológicas, pode ser usado sob demanda. Foi extensamente investigado em vários países com cerca de 6.000 pacientes. Apresenta dosagens de 30 e 60 mg, sendo que houve um aumento no tempo de latência ejaculatória intravaginal em torno de 2,5 vezes e 3,0 vezes com relação ao início do tratamento, respectivamente nas doses consideradas acima, subindo para 3,4 e 4,3 vezes em pacientes que se apresentavam no início do tratamento com TLEI menor do que 30 segundos. Considerando o questionário para avaliação de ejaculação precoce (PEP), os pacientes que tomaram a dapoxetina obtiveram melhores escores quando comparados ao grupo placebo. Os resultados com o uso da dapoxetina em ejaculação precoce primária ou secundária têm demonstrado eficácia similar.[54]

Os principais eventos adversos relacionados ao medicamento, considerando as doses de 30 e 60 mg, são: náusea (11,0%, 22,2%), tontura (5,8%, 10,9%), cefaleia (5,6%, 8,8%), diarreia (3,5%, 6,9%), sonolência (3,1%, 4,7%), fadiga (2,0%, 4,1%), insônia (2,1%, 3,9%) e nasofaringite (3,2%, 2,9%). A taxa de descontinuação por eventos adversos foi de 1,0%, 3,5% e 8,8% considerando placebo, 30 mg e 60 mg de dapoxetina, respectivamente. No momento, a dapoxetina é o único medicamento aprovado por agências regulatórias de saúde para o tratamento da ejaculação precoce.[54]

Outros inibidores da recaptação de serotonina (ISRS)

Waldinger et al. realizaram estudo de revisão sistemática e meta-análise para avaliar a eficácia do tratamento farmacológico de várias drogas para ejaculação precoce. Setenta e nove estudos (3.034 homens), publicados entre 1943 e 2003 foram revisados. Meta-análise foi realizada considerando 43 estudos que envolviam os inibidores da recaptação da serotonina e a clomipramina, publicados entre 1973 e 2003 envolvendo 1.514 homens. A porcentagem de melhora do tempo de latência ejaculatória intravaginal foi calculado. Observou-se uma significativa diferença entre os ISRS. Usando diariamente o medicamento, paroxetina foi mais efetivo que os outros ISRS. Nesta revisão sistemática as doses de paroxetina variavam de 10 a 40 mg, com dose-padrão de 20 mg diariamente, e em média houve um aumento de oito vezes do tempo de latência ejaculatória intravaginal (TLEI); sertralina (50 - 200 mg), cinco vezes TLEI; fluoxetina (20 - 40 mg), cinco vezes TLEI; citalopram (20 - 40 mg), duas vezes. Os efeitos dos ISRS demoram cerca de uma semana para iniciar o retardo na ejaculação e alcançam sua eficácia máxima em torno de duas a três semanas e geralmente não se observa taquifilaxia a longo prazo.[45,55]

O uso sob demanda de paroxetina, sertralina e fluoxetina 4 a 6 horas antes do ato sexual apresenta eficácia muito inferior ao uso diário. O uso diário de paroxetina 10 - 40 mg por 30 dias seguido por uso sob demanda apresenta melhores resultados, com aumento do TLEI entre 8,0 e 11,6 vezes.[48] Os eventos adversos principais relacionados ao uso da paroxetina, sertralina e fluoxetina são náusea (3 - 22%), tontura (3 - 12%), boca seca (4 - 19%), disfunção erétil (4 - 6%) e anenjaculação (3 - 22%).[56]

Antidepressivos tricíclicos

A principal droga usada para o tratamento da ejaculação precoce dentro da classe dos antidepressivos tricíclicos é a clomipramina. Estudo demonstra que com o uso da clomipramina diariamente na dose de 12,5 a 50 mg, ocorre um aumento acima de seis vezes o tempo de latência ejaculatória intravaginal. Quando tomado sob demanda, ocorre aumento em torno de 4 vezes do TLEI. Os principais eventos adversos relacionados ao medicamento são náusea (30%), sonolência (3 - 30%), tontura (14%), boca seca (10 - 23%) e disfunção erétil (20%).[41,55,56]

Tramadol

O tramadol é um agonista dos receptores de opioides agindo no sistema nervoso central. Seu uso principal é como analgésico e tem sido largamente utilizado para este fim por todo o mundo. Em estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, sessenta pacientes apresentando ejaculação precoce primária e com TLEI menor do que dois minutos foram incluídos no estudo. Os pacientes tomaram 25 mg de tramadol sob demanda, uma a duas horas antes do ato sexual e observou-se aumento no TLEI. Antes do tratamento o TLEI era em média de 1,17 minutos e com o medicamento o TLEI foi de 7,39 minutos, comparado com 2,01 minutos no grupo placebo. Os principais efeitos colaterais foram dispepsia (8%) e sonolência (5%). Considerando-se o risco de adição quando usado cronicamente, é necessária muita precaução na prescrição deste medicamento para ejaculadores precoces. Deve ser usado apenas em casos excepcionais e sob muita supervisão e orientação.[45,57]

Inibidores da fosfodiesterase 5

Uma revisão de 14 trabalhos sobre o uso de inibidores da PDE5 no tratamento da ejaculação precoce não encontrou resultados promissores para indicar esta droga para este fim.[58] Estudo realizado com vardenafila no tratamen-

to da EP demonstrou aumento do TLEI em torno de 4,5 +- 1,1 minutos, o que foi superior ao grupo placebo, 0,9 +- 1,0 minuto.[59] No entanto, quando o paciente apresenta ejaculação precoce secundária à disfunção erétil subjacente, o tratamento da disfunção erétil com inibidores da fosfodiesterase melhora tanto o quadro de DE quanto a ejaculação precoce.[37,39,41,58]

Referências

1. Astbury-Ward E. From Kama Sutra to dot.com: The history, myths and management of premature ejaculation. Sex Relat Ther. 2002;17:367–79.
2. McCullough AR. Ejaculatory Disorders. Male Sexual Function. A Guide to Clinical Management. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc.; 2001. page 351–70.
3. SCHAPIRO B. Premature Ejaculation: A review of 1,130 cases. J Urol. 1943;50:374–9.
4. Masters W, Johnson V. Human Sexual Inadequacy. Boston MA: Little Brown; 1970.
5. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization.; 1993.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
7. Waldinger MD. Premature Ejaculation: State of the Art. Urologic Clinics of North America. 2007 Nov;34(4):591–9.
8. Rowland D, McMahon CG, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. J Sex Med. 2010 Apr;7(4 Pt 2):1668–86.
9. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. The majority of men with lifelong premature ejaculation prefer daily drug treatment: an observation study in a consecutive group of Dutch men. J Sex Med. 2007 Jul;4(4 Pt 1):1028–37.
10. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, Boolell M. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. J Sex Med. 2005 Jul;2(4):492–7.
11. Waldinger MD, McIntosh J, Schweitzer DH. A five-nation survey to assess the distribution of the intravaginal ejaculatory latency time among the general male population. J Sex Med. 2009 Oct;6(10):2888–95.
12. Rowland DL, Kallan K, Slob AK. Yohimbine, erectile capacity, and sexual response in men. Arch Sex Behav. 1997 Feb;26(1):49–62.
13. Rowland DL, Slob AK. Premature ejaculation: psychophysiological considerations in theory, research, and treatment. Annu Rev Sex Res. 1997;8:224–53.
14. McMahon CG, Althof S, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip I, et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. BJU Int. 2008 Aug;102(3):338–50.
15. Jannini EA, Maggi M, Lenzi A. Evaluation of premature ejaculation. The Journal of Sexual Medicine. 2011;8(s4):328–34.
16. Waldinger MD, Schweitzer DH. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. J Sex Med. 2008 May;5(5):1079–87.
17. Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. Urology. 2001 Aug;58(2):198–202.
18. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005 Dec;90(12):6472–9.
19. Althof SE. Psychological treatment strategies for rapid ejaculation: rationale, practical aspects, and outcome. World J Urol. 2005 Jun;23(2):89–92.
20. Hartmann U, Schedlowski M, Krüger THC. Cognitive and partner-related factors in rapid ejaculation: differences between dysfunctional and functional men. World J Urol. 2005 Jun;23(2):93–101.
21. Laumann EO PA. Sexual dysfunction in the united states: Prevalence and predictors. JAMA. 1999 Feb 10;281(6):537–44.
22. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, et al. Sexual problems among women and men aged 40–80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. International Journal of Impotence Research. 2005;17(1):39–57.
23. Jern P, Santtila P, Witting K, Alanko K, Harlaar N, Johansson A, et al. Premature and Delayed Ejaculation: Genetic and Environmental Effects in a Population-Based Sample of Finnish Twins. The Journal of Sexual Medicine. 2007;4(6):1739–49.
24. Santtila P, Sandnabba NK, Jern P. Prevalence and Determinants of Male Sexual Dysfunctions During First Intercourse. Journal of Sex & Marital Therapy. 2009;35(2):86–105.
25. Waldinger MD. Premature ejaculation: different pathophysiologies and etiologies determine its treatment. J Sex Marital Ther. 2008;34(1):1–13.
26. Waldinger MD, Berendsen HH, Blok BF, Olivier B, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. Behav. Brain Res. 1998 May;92(2):111–8.
27. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. J. Urol. 2002 Dec;168(6):2359–67.
28. Giuliano F, Clément P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. Eur. Urol. 2006 Sep;50(3):454–66.
29. Xin ZC, Choi YD, Rha KH, Choi HK. Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. J. Urol. 1997 Aug;158(2):451–5.
30. Perretti A, Catalano A, Mirone V, Imbimbo C, Balbi P, Palmieri A, et al. Neurophysiologic evaluation of central-peripheral sensory and motor pudendal pathways in primary premature ejaculation. Urology. 2003 Mar;61(3):623–8.
31. Buvat J. Pathophysiology of premature ejaculation. The Journal of Sexual Medicine. 2011;8:316–27.
32. Cihan A, Demir O, Demir T, Aslan G, Comlekci A, Esen A. The relationship between premature ejaculation and hyperthyroidism. J. Urol. 2009 Mar;181(3):1273–80.
33. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. Thyroid -stimulating hormone assessments in a Dutch cohort of 620 men with lifelong premature ejaculation without erectile dysfunction. J Sex Med. 2005 Nov;2(6):865–70.
34. Cahangirov A, Cihan A, Murat N, Demir O, Aslan G, Gidener S, et al. Investigation of the neural target level of hyperthyroidism in premature ejaculation in a rat model of pharmacologically induced ejaculation. J Sex Med. 2011 Jan;8(1):90–6.
35. Liang C-Z, Hao Z-Y, Li H-J, Wang Z-P, Xing J-P, Hu W-L, et al. Prevalence of premature ejaculation and its correlation with chronic prostatitis in Chinese men. Urology. 2010 Oct;76(4):962–6.
36. Liang C-Z, Zhang X-J, Hao Z-Y, Shi H-Q, Wang K-X. Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. BJU Int. 2004 Mar;93(4):568–70.
37. Sadeghi-Nejad H, Seftel A. Sexual dysfunction and prostatitis. Curr Urol Rep. 2006 Nov;7(6):479–84.
38. Grenier G, Byers ES. The relationships among ejaculatory control, ejaculatory latency, and attempts to prolong heterosexual intercourse. Arch Sex Behav. 1997 Feb;26(1):27–47.
39. Althof SE, Abdo CHN, Dean J, Hackett G, McCabe M, McMahon CG, et al. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. J Sex Med. 2010 Sep;7(9):2947–69.

40. Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA, Mansani R, Magini A, et al. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. Eur. Urol. 2004 Nov;46(5):615–22.
41. Rowland D, McMahon CG, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. The journal of sexual medicine. 2010;7(4pt2):1668–86.
42. SEMANS JH. Premature ejaculation: a new approach. South. Med. J. 1956 Apr;49(4):353–8.
43. Clarke M, Parry L. Premature ejaculation treated by the dual sex team method of Masters and Johnson. Aust N Z J Psychiatry. 1973 Sep;7(3):200–5.
44. De Amicis LA, Goldberg DC, LoPiccolo J, Friedman J, Davies L. Clinical follow-up of couples treated for sexual dysfunction. Arch Sex Behav. 1985 Dec;14(6):467–89.
45. Porst H. An overview of pharmacotherapy in premature ejaculation. J Sex Med. 2011 Oct;8 Suppl 4:335–41.
46. De Carufel F, Trudel G. Effects of a new functional-sexological treatment for premature ejaculation. J Sex Marital Ther. 2006 Apr;32(2):97–114.
47. Stteggall M, Fowler C, Pryce A. Combination therapy for premature ejaculation: results of a small scale study. Sex Relat Ther. 2008;23:365–76.
48. Althof SE, Abdo CHN, Dean J, Hackett G, McCabe M, McMahon CG, et al. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. J Sex Med. 2010 Sep;7(9):2947–69.
49. Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, Waldinger M, Dean J, Wright P, et al. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. BJU Int. 2007 Feb;99(2):369–75.
50. Xin ZC, Choi YD, Seong DH, Choi HK. Sensory evoked potential and effect of SS-cream in premature ejaculation. Yonsei Med. J. 1995 Nov;36(5):397–401.
51. Xin ZC, Choi YD, Lee SH, Choi HK. Efficacy of a topical agent SS-cream in the treatment of premature ejaculation: preliminary clinical studies. Yonsei Med. J. 1997 Apr;38(2):91–5.
52. Choi HK, Jung GW, Moon KH, Xin ZC, Choi YD, Lee WH, et al. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation. Urology. 2000 Feb;55(2):257–61.
53. Eaton H. Clomipramine in the treatment of premature ejaculation. J Int Med Res. 1973;1:432–4.
54. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, Buvat J, Levine SB, Aquilina JW, et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. J Sex Med. 2011 Feb;8(2):524–39.
55. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, Olivier B. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. Int. J. Impot. Res. 2004 Aug;16(4):369–81.
56. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JPW, Lue TF, et al. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. J. Urol. 2004 Jul;172(1):290–4.
57. Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, Delk JR, Hellstrom WJ, Cleves MA. Tramadol HCL has promise in on-demand use to treat premature ejaculation. J Sex Med. 2008 Jan;5(1):188–93.
58. McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, Winestock CG. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. BJU Int. 2006 Aug;98(2):259–72.
59. Gökçe A, Demirtas A, Halis F, Ekmekcioglu O. The effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors on penile rigidity variables during a period with no sexual stimulation: a laboratory setting double-blind study. BJU Int. 2011 Jan;107(2):264–7.

Capítulo 25

Dr. Fernando Nestor Facio Junior
Dr. Eduardo B. Bertero
Dr. Luis Cesar F. Spessoto

Doença de Peyronie

Palavras-chave: fibrose, disfunção sexual, deformidade peniana, enxerto, próteses

Introdução

Doença de Peyronie (DP) é uma degeneração estrutural, adquirida, fibrótica e multifocal da túnica albugínea do pênis. Fibrose e formação de placas, inclusive com calcificações, podem resultar em deformidade, encurtamento e tortuosidade peniana, evidentes principalmente durante a ereção. Pode haver também dificuldade na penetração vaginal e insatisfação no intercurso sexual, sendo, portanto, uma causa de disfunção sexual. O diagnóstico baseia-se no relato de ereções dolorosas, na curvatura peniana e na palpação de nódulos no pênis. Estima-se que essa afecção acometa 0,39 a 3,9% dos homens, podendo chegar a 16% da população masculina adulta, sendo mais frequente na faixa dos 40 aos 70 anos de idade.[1]

Curvatura peniana pode ser congênita ou adquirida. Em 1743 o médico francês François Gigot de La Peyronie foi o primeiro a descrever e oferecer tratamento para endurecimento de placas do pênis, que posteriormente tornou-se conhecido como Doença de Peyronie.[2,3] A DP é conhecida como um distúrbio de cicatrização da túnica albugínea. É uma doença física e psicologicamente devastadora que causa curvatura, deformidade, encurtamento, estreitamento peniano e ereções dolorosas.[4]

Epidemiologia

As taxas de prevalência variam de 0,4-9%.[5] A etiologia da doença de Peyronie é desconhecida. No entanto, trauma ou lesões microvasculares repetitivas na túnica albugínea é a provavel hipótese mais aceita.[6] A DP começa como um processo inflamatório agudo, caracterizado por uma proliferação de fibroblastos, alguns dos quais se diferenciam em miofibroblastos, com deposição excessiva de colágeno, com persistência de fibrina, elastina e fragmentação. A prolongada resposta inflamatória resultará na remodelação de tecido conjuntivo denso numa placa fibrosa. A placa peniana pode resultar na formação da curvatura, o que, se grave, pode impedir a capacidade de penetração vaginal. As comorbidades mais comumente associadas e fatores de risco são diabetes, hipertensão arterial, alterações lipídicas, cardiopatia isquêmica, disfunção erétil, tabagismo, e o alcoolismo.[7]

DP também tem sido relatada em associação com contraturas de Dupuytren, contraturas fasciais, timpanosclerose, trauma durante instrumentação uretral, diabetes, gota, doença de Paget e o uso de beta-bloqueadores.[8] Contratura de Dupuytren é uma manifestação genética autossômica dominante comum em pacientes com DP, afetando 15% dos pacientes.[8] Lindsay et al. demostraram que homens jovens e brancos apresentam riscos aumentados para a DP e notaram que a curvatura peniana apresenta evolução com piora em 30-50% e estabilização em 47-67% dos pacientes.[9]

Bekos et al. demostraram que a melhora espontânea é verificada em apenas 3-13% dos pacientes com DP.[10] Melhorias na curvatura peniana são verificadas quando tratada na fase inicial da doença, na fase tardia os resultados são pobres em consequência de formação densa e calcificada da placa. Dor está presente em 35-45% dos doentes durante a fase inicial da doença e tende a resolução em 90% dos homens, geralmente durante os 12 meses iniciais.[11]

Existem inúmeras hipóteses para explicar a etiologia da DP, dentre elas, deficiência de vitamina E, exposição a medicamentos (propranolol e metotrexato), aumento dos níveis de serotonina, predisposição genética sugerida pela associação com contratura de Dupuytren e antígeno

HLAB27, fatores autoimunes, produção de radicais livres, alterações citogenéticas, instrumentação uretral e associação com outras doenças (diabetes, doença de Paget e gota).

Apesar de muitas teorias sugeridas, a mais aceita é a de que a DP seria o resultado final de traumas agudos e repetitivos ao pênis. Como consequência, haveria delaminação das camadas da túnica albugínea, normalmente em nível do septo, com formação de hematomas, processo inflamatório, fibrose e até calcificação. Haveria, então, um desarranjo entre tecido de cicatrização e matriz extracelular formados e quantidade de colágeno e matriz extracelular reabsorvidos.[12]

Um estudo com 732 pacientes demonstrou associação entre trauma peniano e doença de Peyronie e DE.[12] A deposição de fibrina é uma consequência inicial da lesão microvascular e pode ser o precursor para a formação da placa.[13]

Um componente autoimune tem sido também implicado com a doença de Peyronie com base na análise de que alguns pacientes apresentam um teste imunológico anormal (75,8%), alterações na imunidade mediada por células (48,5%) ou de alterações nos marcadores de doença autoimune (37,9%).[14] Níveis superiores ao normal de anticorpos antielastina no soro de pacientes com DP sugerem uma etiologia autoimune.[15]

As placas são formadas por tecido colágeno denso com reduzido número de fibras elásticas. Infiltração de células perivascular é frequentemente encontrada ao lado da túnica albugínea em associação com a doença de Peyronie.[16]

Quadro clínico

Pacientes portadores de DP podem apresentar qualquer combinação dos seguintes sintomas: curvatura peniana, placa ou nódulo palpável, ereção dolorosa e DE. Essa afecção manifesta-se em duas fases. A fase inflamatória aguda, normalmente autolimitada, com duração de 6 a 18 meses, comumente caracteriza-se por dor, curvatura peniana e formação de nódulo(s) no pênis. A fase crônica é marcada por mínima ou nenhuma dor, estabilidade nas dimensões da placa e da curvatura ou alterações estruturais, mas a curvatura residual geralmente está presente. DE está mais associada à fase crônica.[17]

A DP é uma alteração do tecido conjuntivo comumente atribuída a lesão microvascular repetitiva ou trauma durante a relação sexual. O diagnóstico é geralmente feito pela história médica, sexual e exame físico. O exame físico inclui avaliação de nódulos palpáveis e comprimento do pênis. A curvatura é melhor documentada por uma autofotografia ou ereção farmacologicamente induzida.

A sintomatologia da DP pode ser precoce ou tardia. Um paciente na fase inicial, tipicamente apresenta-se com um nódulo ou placa, ereção dolorosa e / ou deformidade do pênis durante a ereção. A tríade de sintomas tardios são mais difíceis: placa, deformidade peniana durante a ereção e DE.

Uma história psicossexual detalhada deve incluir capacidade de rigidez peniana durante a ereção, encurtamento, presença de forma de ampulheta peniana (constrição), dor com ou sem ereção e avaliação do impacto psicológico da doença. O exame físico geralmente detecta a placa bem definida ou uma área de endurecimento palpável em 38% a 62% dos pacientes.[18] A placa é localizada geralmente na superfície dorsal do pênis com a informação de deformidade peniana dorsal.

Placas laterais e ventrais são menos comuns, mas resultam em dificuldade coital, em decorrência de maior desvio do ângulo natural do coito.[19]

Tratamento clínico

O tratamento clínico da doença de Peyronie (DP) apresenta controvérsias desde sua primeira descrição em 1743, principalmente em função do limitado conhecimento sobre sua etiologia multifatorial e fatores de risco.

A fase aguda da DP deve ser tratada de forma conservadora.[20] Diversas modalidades de tratamento estão disponíveis, incluindo terapias orais, intralesional e externa. Atualmente, a combinação entre agentes orais e ou injeção intralesional com terapia de tração pode proporcionar sinergia entre efeitos químicos dos medicamentos e efeitos mecânicos da tração.[21]

Terapia oral

Dentre as principais terapias orais utilizados no tratamento clínico da DP destacam-se: pentoxifilina, vitamina E, colchicina, aminobenzoato de potássio (Potaba), citrato de tamoxifeno, carnitina e procarbazina (Quadro 1).

Quadro 1. *Terapias orais utilizadas no tratamento clínico da DP.*

Medicamento	Mecanismo de ação	Benefício clínico	Efeitos colaterais	Diretrizes da ICSM*
Pentoxifilina	Inibidor não específico da fosfodiesterase, atenuando a deposição de fibras de colágeno e elastogênese	Apenas um ensaio clínico demonstrou redução na curvatura	Indigestão, náusea, vômito, tontura, cefaleia, angina, anemia aplástica, leucopenia, trombocitopenia	Outras pesquisas são necessárias para confirmar esses achados
Vitamina E	Antioxidante que limita o estresse oxidativo de espécies reativas ao oxigênio que é aumentado em pacientes com DP	Não há	Possíveis eventos cerebrovasculares, náuseas, vômito, diarreia, cefaleia, tontura	Não há benefício quanto à deformidade
Colchicina	Inibidor da fibrose e deposição de colágeno	Não há	Mielossupressão, diarreia, náuseas, vômitos	Não há benefício quanto à deformidade
Aminobenzoato de potássio	Antifibrótico causado por efeito inibidor direto sobre a secreção de glicosaminoglicanas por fibroblastos	Possível estabilização da placa	Anorexia, náusea, febre, erupção cutânea, hipoglicemia	Não há benefício quanto à deformidade
Citrato de tamoxifeno	Redutor potencial da fibrogênese	Não há	Alopecia, retinopatia, tromboembolismo, pancitopenia	Não há benefício quanto à deformidade
Carnitina	Atenua deposição de fibras de colágeno e elastogênese	Não há	Convulsão, diarreia, náusea, vômito, dispepsia	Não há benefício quanto à deformidade
Procarbazina	Agente alquilante oral	91% de falha ou piora	Hepatoxicidade, mielossupressão, distúrbios gastrointestinais	Não incluída nas diretrizes da ICSM

** ICSM = International Consultation on Sexual Medicine.[19]*

Pentoxifilina

Pentoxifilina é inibidor não específico da fosfodiesterase com propriedades anti-inflamatória e antifibrinogênica.

No único estudo duplo-cego e controlado por placebo sobre eficácia e segurança da pentoxifilina, Safarinejad et al.[22] verificaram redução na curvatura peniana e volume da placa quando comparada com placebo. Os pacientes estudados tiveram falha em terapias anteriores com potaba, carnitina, colchicina, citrato de tamoxifeno, vitamina E ou combinação desses medicamentos. A curvatura foi medida utilizando-se ultrassonografia peniana dinâmica antes e após injeção intracavernosa de 20 mg de prostaglandina E1. O resultado do tratamento mostrou que as curvaturas ventral, dorsal e lateral diminuíram 40%, 22,2% e 20%, respectivamente, num total de 36,9% pacientes. A satisfação quanto ao tratamento foi avaliada por meio do inventário de disfunção erétil de satisfação do tratamento[23], cuja pontuação, após 6 meses de tratamento, foi superior em relação ao placebo (64,2 *versus* 38,3, respectivamente). Outras pesquisas são necessárias para confirmar esses resultados.

Vitamina E

A vitamina E, lipossolúvel, metabolizada no fígado e excretada na bílis, é uma das mais antigas formas de terapia oral para DP.[17,24] Essa vitamina é antioxidante, limitando o estresse oxidativo que está aumentado durante a fase aguda da DP.[25]

Em estudo duplo-cego e controlado por placebo, Pryor & Farell[26], avaliando 40 pacientes com DP, não observaram melhora significativa no tamanho da placa ou na curvatura peniana. Safarinejad et al.[27], comparando os efeitos da vitamina E com os da L-carnitina, isoladamente ou em combinação com placebo, não verificaram diferença significativa na melhora da dor, curvatura peniana ou no tamanho da placa de 236 pacientes portadores de DP.

Até o presente, estudos clínicos controlados por placebo utilizando vitamina E não mostraram benefício no tratamento da DP.[28]

Colchicina

Colchicina é um medicamento que inibe fibrose e deposição de colágeno principalmente por meio da inibição da resposta inflamatória. Essa droga tem sido utilizada como monoterapia ou associada a outras modalidades para tratamento da DP.[29]

Em estudo randomizado e controlado por placebo com 84 pacientes com DP tratados com colchicina, mas com insucesso na terapia com aminobenzoato, vitamina E e ou citrato de tamoxifeno, Safarinejad[30] constatou que esse medicamento não foi melhor que o placebo na redução da curvatura peniana, melhora da dor ou no tamanho da placa mensurado por meio de ultrassonografia.

Este ensaio é o único na literatura que analisa os efeitos da colchicina enquanto monoterapia, cujos possíveis efeitos colaterais incluem distúrbios gastrointestinais, diarreia e anemia aplástica.[31]

Aminobenzoato de potássio (Potaba)

Aminobenzoato de potássio é uma droga com propriedade anti-inflamatória e antifibrótica. Em estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo[32], foi avaliado o efeito da Potaba em 103 pacientes com DP diagnosticada há menos de 1 ano e sem calcificação das placas. Os resultados mostraram que essa droga pode proteger contra a progressão da curvatura peniana. Em 13 indivíduos com pênis reto e placa, não houve desvio com o uso desse medicamento. Entretanto, 6 de 8 pacientes que receberam placebo apresentaram desvio peniano.

Citrato de tamoxifeno

Citrato de tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio, tendo efeitos agonista e antagonista sobre os tecidos-alvo, dependendo da expressão de receptor do estrogênio no tecido específico. Além disso, essa droga reduz potencialmente a fibrogênese.[33]

Teloken et al.[34], investigando o efeito do citrato de tamoxifeno em 25 pacientes com DP, verificaram que não houve melhora na dor, redução da curvatura ou tamanho da placa. Além disso, não houve diferença significativa entre citrato de tamoxifeno e placebo.

Carnitina

A carnitina é um metabólito intermediário natural que facilita a entrada de ácidos graxos de cadeia longa nas mitocôndrias de células musculares, podendo ser utilizado como substrato energético.

Investigando 236 indivíduos com DP em estudo duplo-cego, controlado por placebo[27], compararam os efeitos da L-carnitina, L-carnitina com vitamina E e vitamina E com placebo. Os autores concluíram que não houve melhora na dor, curvatura ou no tamanho da placa em nenhuma dessas combinações.

Procarbazina

Procarbazina é um agente alquilante (antineoplásico) oral utilizado principalmente como um componente da quimioterapia em casos de linfoma de Hodgkin, linfoma primário do sistema nervoso central e gliomas

de alto grau.[35] Morgan & Pryor[36] verificaram que houve falha ou piora em 91% dos pacientes com DP tratados com esse medicamento.

Dentre os principais efeitos colaterais da procarbazina estão hepatotoxicidade, mielossupressão, distúrbios gastrointestinais.[37]

Conclusão do tratamento oral

Atualmente, não há comprovação de que a terapia oral reduza de forma significativa a curvatura peniana. Recentemente, a Sociedade Internacional de Medicina Sexual publicou diretrizes sobre tratamento da DP afirmando que existem evidências de que não há benefício no emprego da terapia oral.[38]

Terapia intralesional

A terapia intralesional pode ser realizada com as seguintes drogas: bloqueador de canal de cálcio, interferon, colagenase, corticosteroide e orgoteína (Quadro 2).

Bloqueadores de canal de cálcio

Os principais bloqueadores de canal de cálcio empregados no tratamento clínico da DP incluem verapamil e nicardipina.

Verapamil é um bloqueador de canal de cálcio que inibe a produção da matriz extracelular local por fibroblastos, reduz a proliferação de fibroblastos, aumenta a atividade da colagenase local e modifica o processo inflamatório.[39]

Em estudo prospectivo não randomizado com 121 pacientes portadores de DP, tratados anteriormente com vitamina E, potaba ou colchicina, submetidos a terapia com verapamil, Levine et al.[40] constataram que a curvatura peniana diminuiu em 60% deles, aumentou em 8% e permaneceu inalterada em 31% desses pacientes.

Shirazi et al.[41], num estudo randomizado, simples-cego controlado por placebo, comparando verapamil intralesional com solução salina em 80 pacientes com DP, verificaram que não houve diferença significativa entre os grupos com relação à deformidade peniana, dor, flexibilização da placa ou função sexual.

Recentemente, Soh et al.[42], comparando o efeito da nicardipina com o do soro fisiológico em 74 indivíduos com DP, concluíram que houve melhora significativa na pontuação do *Índice Internacional de Função Erétil* (IIFE-5) e na redução do tamanho da placa naqueles pacientes que utilizaram nicardipina.

Interferon

O interferon é uma proteína que reduz a taxa de proliferação de fibroblastos *in vitro* em placas de Peyronie, diminui a produção de colágeno extracelular e aumenta a atividade da colagenase.[43]

Em estudo multicêntrico controlado por placebo, Hellstrom et al.[44], estudando 117 pacientes com DP, observaram redução da curvatura em 27%, diminuição no tamanho da placa em 54,6% e resolução da dor em 67% dos pacientes.

Inal et al.[45] em pesquisa prospectiva e randomizada compararam 30 pacientes com DP submetidos a injeção intralesional à base de interferon-α2b com e sem vitamina E e somente vitamina E. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa quanto à curvatura peniana entre os três grupos.

***Quadro 2**. Terapias intralesionais utilizadas no tratamento clínico da DP.*

Medicamento	Mecanismo de ação	Benefício clínico	Efeitos colaterais	Diretrizes da ICSM*
Verapamil	Inibe produção da matriz extracelular local, reduz proliferação de fibroblastos e aumenta atividade da colagenase local	Redução na curvatura e volume da placa	Náusea, vômito, dor peniana, equimose	Necessita de ensaios clínicos em larga escala controlados por placebo
Nicardipina	Mecanismo similar ao do verapamil	Melhora na pontuação do IIFE e tamanho da placa	Cefaleia e hipotensão	Não incluída nas diretrizes da ICSM
Interferon	Reduz proliferação de fibroblastos in vitro, diminui produção da matriz extracelular e aumenta colagenase	Redução na curvatura e tamanho da placa, resolução da dor	Mialgia, sintomas gripais, febre	Apenas 1 estudo mostrou benefício
Colagenase	Decomposição do colágeno	Redução na curvatura peniana	Dor local, edema, equimoses	Estudos com casuística pequena mostram benefício limitado
Corticosteroides	Anti-inflamatório	Resolução da dor, não há diferença significativa na curvatura ou tamanho da placa	Atrofia do tecido, afilamento da pele e imunossupressão	Não há benefício terapêutico
Orgoteína	Anti-inflamatório com acentuada atividade da superóxido dismutase	Não há	Dor, edema, rigidez, disestesia, erupção cutânea	Não incluída nas diretrizes da ICSM

** ICSM = International Consultation on Sexual Medicine.[19]*

Colagenase

Colagenase é uma enzima que catalisa a decomposição do colágeno, o principal componente das placas da DP.

Em estudo duplo-cego, controlado por placebo, Gelbard et al.[46] estudaram 49 indivíduos com DP tratados com colagenase, constatando efeito positivo da colagenase intralesional, ou seja, houve melhora significativa na curvatura peniana.

Recentemente, Jordan[47] também verificou diferença significativa na melhora do desvio peniano e tamanho da placa em pacientes com DP submetidos a injeção intralesional à base de colagenase.

Corticosteroides

Corticosteroides têm sido utilizados no tratamento da DP em função de seus efeitos anti-inflamatórios.

Na literatura alguns estudos não randomizados mostram redução no tamanho da placa e dor peniana enquanto outros trabalhos não apresentam diferença com relação a essas manifestações clínicas da DP. Dickstein et al.[48] relataram melhora na dor peniana em 16 pacientes após aplicação de triancinolona. Pesquisas científicas são necessárias para validar esses achados.

Orgoteína

Orgoteína (superóxido dismutase exógena) possui propriedades anti-inflamatórias. Essa droga foi desenvolvida em 1981 para melhorar a dor peniana, curvatura e tamanho da placa.[49] Entretanto, não existem estudos com delineamento adequado que fundamentem cientificamente sua indicação para o tratamento da DP.

Conclusão do tratamento intralesional

De acordo com as diretrizes da *International Consultation on Sexual Medicine* (ICSM)[38], verapamil (bloqueador de canal de cálcio) e a colagenase apresentam melhores resultados, necessitando de estudos controlados por placebo e em larga escala. Interferon, corticosteroide e orgoteína necessitam de mais estudos (Quadro 2).

Terapia externa

A terapia externa pode ser realizada por meio de iontoforese, terapia *extracorpórea* por *ondas de choque e dispositivo de tração* (Quadro 3).

Iontoforese

A iontoforese compreende o transporte de íons através do tecido por meio de uma corrente elétrica.

Di Stasi et al.[50], em estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 96 pacientes portadores de DP, compararam o resultado do tratamento com iontoforese associada a verapamil e dexametasona *versus* iontoforese com lidocaína 2%. Os autores observaram diminuição no volume da placa e curvatura peniana de pacientes tratados com iontoforese associada a verapamil e dexametasona.

Terapia extracorpórea por ondas de choque

A terapia extracorpórea por ondas de choque tem sido indicada para o tratamento da DP. Existem diversas hipóteses sobre seu mecanismo de ação como 1- injúria direta à placa, desencadeando reação inflamatória com aumento da atividade de macrófagos que causam lise da placa; 2- melhora da vascularização resultando em absorção da placa e 3- criação de cicatrizes contralaterais no pênis gerando falso alinhamento.[51]

No primeiro estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, Palmieri et al.[52], estudando 100 pacientes com DP tratados com terapia extracorpórea por ondas de choque, observaram que houve resolução da dor em 53% deles, sem diferença significativa na redução do tamanho da placa e curvatura peniana. Os autores concluíram que essa terapia extracorpórea parece estabilizar a progressão da deformidade.

Quadro 3. *Terapias externas utilizadas no tratamento clínico da DP.*

Medicamento	Mecanismo de ação	Benefício clínico	Efeitos colaterais	Diretrizes da ICSM*
Iontoforese	Diminuição da expressão do RNA mensageiro do fator de crescimento fibroblástico básico (FCFb) e expressão da proteína do FCFb em placas de Peyronie excisadas	Redução na curvatura e resolução da dor	Eritema leve	Redução da deformidade após iontoforese associada a verapamil e dexametasona
Terapia extracorpórea por ondas de choque	Reação inflamatória local com lise da placa, melhora da vascularização, absorção da placa e cicatrização contralateral	Resolução da dor	Hemorragia cutânea, hematoma, sangramento uretral	Não há benefício quanto à deformidade
Dispositivo de tração	Proliferação celular induzida por tensão, reorientação de fibrilas de colágeno e regulação de genes antifibróticos	Redução na curvatura	Irritação local	Redução da deformidade e aumento do comprimento peniano

ICSM = International Consultation on Sexual Medicine.[19]

Dispositivo de tração

Tecidos colocados sob tensão têm sido empregados em várias áreas da medicina como ortopedia, cirurgia bucomaxilofacial e plástica. O uso de dispositivo de tração é relativamente novo na urologia.

O mecanismo de ação compreende proliferação celular induzida por tensão, reorientação de fibrilas de colágeno e regulação de genes antifibróticos.

Levine & Newell[53] avaliando 11 pacientes com DP submetidos a terapia de tração peniana, observaram redução média na curvatura e aumento no comprimento peniano em todos os indivíduos. Até que um tratamento não cirúrgico de eleição seja recomendado, a terapia multimodal pode ser utilizada para estabilizar o processo de cicatrização, podendo resultar em algum grau de redução da curvatura com melhora da função sexual.

Tratamento cirúrgico

O objetivo da cirurgia é corrigir a curvatura e permitir uma relação sexual satisfatória. A cirurgia só deve ser indicada àqueles pacientes com doença estável por no mínimo 3 meses, embora um período de 6 a 12 meses já tenha sido sugerido.[54] Montorsi e cols. sugerem que se a cirurgia ocorrer antes de 12 meses de estabilidade da doença, esses pacientes poderão sofrer recorrência.[55]

A escolha do procedimento cirúrgico ideal depende da necessidade e expectativa de cada paciente. O aconselhamento e decisão devem se basear na função coital, na deformidade e rigidez alcançada.[56] Um termo de consentimento informado deverá ser assinado e assuntos importantes a serem discutidos incluem: risco de encurtamento independentemente da técnica cirúrgica, disfunção erétil, hipoestesia peniana, curvatura residual ou recorrente, potencial de sentir abaixo da pele nós e fios e potencial necessidade de circuncisão durante a cirurgia.[54]

Três categorias de cirurgia são utilizadas para pacientes com DP. Corporoplastia ou técnica de plicatura (encurtamento peniano), incisão ou excisão da placa seguida de procedimento de enxertia (alongamento peniano) e prótese peniana. Fundamental para escolher uma opção de cirurgia é a presença ou não de função erétil. Caso a disfunção erétil (DE) não se beneficie com tratamento clínico medicamentoso, então deve ser adotado o tratamento cirúrgico com prótese peniana. Pênis com comprimento adequado, curvatura < 60º, ausência de deformidades (ampulheta) deve ser optado pelas técnicas de encurtamento peniano (Nesbit ou plicatura). Caso o pênis seja curto, curvatura > 60º, presença de deformidades importantes ou complexas deve ser adotada a técnica de alongamento peniano (Figuras 1 e 2).

Figura 1.

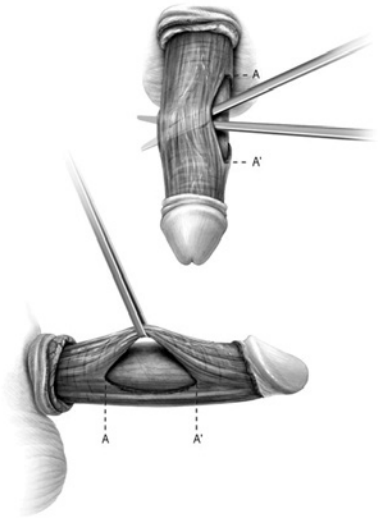
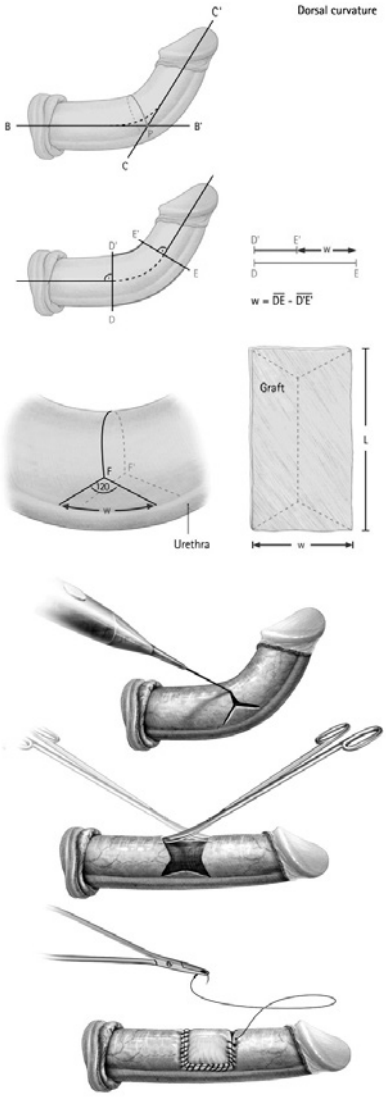


Figura 2.



Técnica de encurtamento peniano (Nesbit/Plicatura)

Historicamente foi Nesbit quem introduziu esta cirurgia, na ocasião para pênis curvo congênito.[57] Essa cirurgia se baseia em excisões elípticas transversais da túnica albugínea de 5 a 10 mm de cada no lado convexo. Os resultados são considerados excelentes e o nível de satisfação dos pacientes também.[58] É, sem dúvida, a técnica cirúrgica mais popularizada e mais utilizada até hoje, embora tenhamos conhecimento de inúmeras modificações. Yachia modificou o procedimento de Nesbit ao realizar incisões únicas ou múltiplas de 1 a 1,5 cm longitudinalmente na parte convexa e depois fechando-as no sentido transversal, aplicando o princípio de Heinike-Micwlicz.[59] Para auxiliar no planejamento das incisões aconselhamos a utilização de clampe de Allis durante a ereção induzida. Preferimos adotar esta técnica como padrão (Yachia) pois é simples, a percepção dos nós ou fios é mínima e a recorrência é reduzida. Outra técnica bastante difundida é a preconizada por Gholami e cols. Descrita como técnica de "16 pontos", apresenta resultados semelhantes à de Nesbit não havendo necessidade de excisão da túnica além de poder ser realizada sob anestesia local.[60]

A queixa mais comum após esta técnica é o encurtamento. Um estudo recente defende a realização de plicatura, sem a necessidade de circuncisão, para diversos casos de curvatura peniana incluindo os casos mais complexos. Os autores relataram que 95% dos pacientes operados estavam melhor após a cirurgia e que 78% afirmaram ter percepção de que o pênis havia encurtado.[61]

Como a maioria dos casos de Nesbit ou Plicatura induzem a encurtamento da rafe, é aconselhável medir o comprimento do pênis antes da cirurgia e discutir a respeito com o paciente.

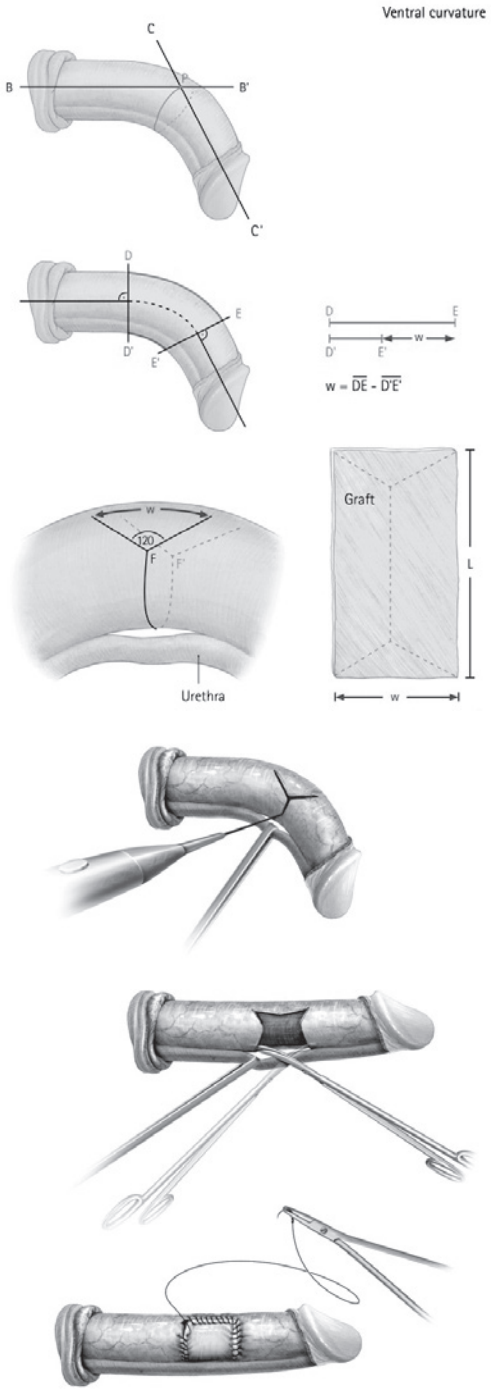
Técnica de alongamento peniano (Incisão/Excisão)

A ideia é alongar o lado côncavo, ou seja, o lado mais curto. Fazer com que esse lado se aproxime do mais longo por meio de uma incisão ou excisão na placa que cria um defeito que será coberto por um enxerto.[54] Existem vários tipos de materiais que podem ser utilizados como enxerto: 1-Autólogos: derme, veia, túnica albugínea, mucosa oral; 2-Aloenxertos: pericárdio de cadáver, fáscia lata de cadáver e dura-máter de cadáver; 3-Xenoenxertos: pericárdio bovino, submucosa de intestino delgado suíno, derme suína e os sintéticos, Gore-Tex e Dacron. O risco de DE é maior de quando comparado às técnicas de plicatura ou Nesbit. Adormecimento da glande ou da rafe peniana é um risco potencial como em qualquer intervenção que mobiliza o feixe neurovascular dorsal.

O enxerto ideal é aquele fácil de manusear, embalado em vários tamanhos, boa força tênsil, baixa resposta inflamatória e baixo custo.[62] O enxerto de matriz acelular de submucosa de suíno tem ganho popularidade.[56] Materiais sintéticos como Dacron e Gore-Tex devem ser evitados, pois podem evoluir com fibrose acentuada, deformidade pós-operatória e insatisfação pelo paciente.[63] Pericárdio bovino tem sido muito utilizado com bons resultados e facilidade do manuseio intraoperatório.[64] A utilização de veias é bem documentada com resultados variando de 60% a 95% em termos de retificação e de 88% a 92% em termos de satisfação.[65] Os resultados com diferentes técnicas e enxertos têm mostrado resultados decepcionantes em alguns trabalhos. Chung e col. mostraram um estudo com três tipos de enxertos, derme, submucosa de suíno e Tutoplast® e concluiu que 65% dos homens operados estavam insatisfeitos com a cirurgia de correção de Peyronie com a técnica de alongamento. O *follow-up* foi consistente de 5 anos embora estudo retrospectivo.[66] Flores e cols. fizeram um estudo em homens submetidos a cirurgia utilizando enxerto e identificaram que quase metade evoluiu com perda da função erétil.[67] Um grupo do Brasil publicou a utilização da própria túnica albugínea como enxerto. O único ponto desfavorável é a necessidade de outra cirurgia no mesmo tempo, pois o enxerto é removido do corpo cavernoso proximal.[68]

A técnica de alongamento deve ser iniciada com uma ereção artificial para acessar a curvatura. Em geral utiliza-se uma circuncisão com desenluvamento peniano e exposição da fáscia de Buck. Nos casos de curvatura dorsal, deve ser realizada a dissecção do feixe neurovascular e exposição da área onde está a placa. No caso mais raro de curvatura ventral é necessário dissecar a uretra. Várias incisões já foram descritas. Incisão em "H" foi muito popularizada por Lue e cols. e mais recentemente, Egydio e cols. relataram a incisão circunferencial bifurcada que produz uma falha geometricamente otimizada para facilitar a colocação do enxerto[69,70] (Figura 3). Esta última técnica vem sendo adotada por diversos autores em diferentes países com bons resultados.[71] O enxerto escolhido deve ser 20% maior de que o defeito na túnica para evitar retrações. Um tamanho aproximado do enxerto pode ser obtido ao subtrair o comprimento do lado curto do lado mais longo.[3] A sutura deve ser contínua e utilizando fio absorvível, polidioxanona 4-0 (PDS; Ethicon, Cincinnati,OH). Recomendável drenagem fina por sucção por uma noite. Nos casos de placas muitos extensas ou nos casos de deformidades complexas pode ser necessário excisão da placa ou colocação de mais de um enxerto.[72]

Figura 3.



Cuidados pós-operatórios

Ultimamente, alguns autores têm defendido o uso de dispositivos a vácuo e extensores penianos, em geral iniciando 3 a 4 semanas após a cirurgia.[73] Outros preferem o uso de inibidores de fosfodiesterase tipo 5 por longos períodos.[74] A ideia é minimizar a retração e preservar a função erétil.

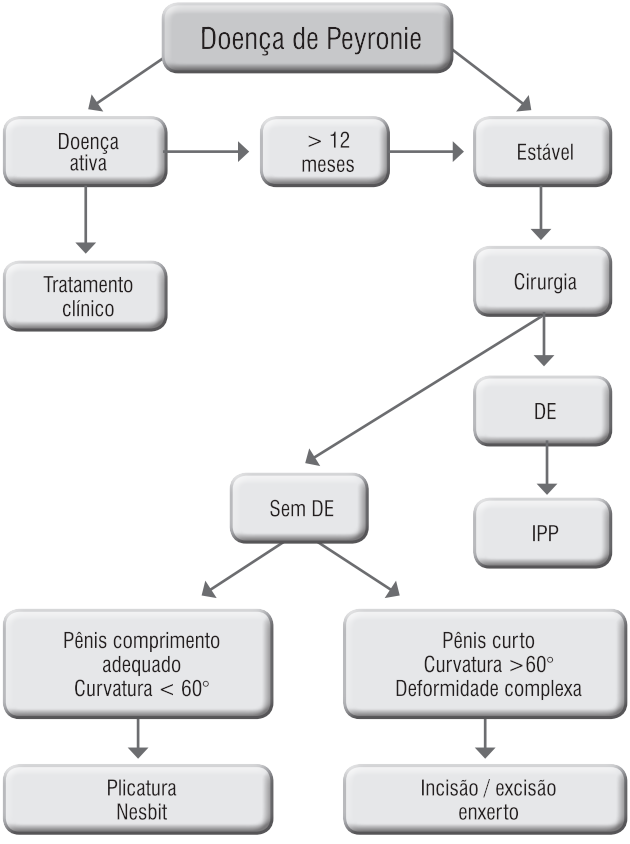
Implante de prótese peniana

Para pacientes que apresentam DP associada a DE severa o melhor tratamento combinado é o implante de prótese peniana (IPP). Quando o implante for maleável não será necessário corrigir a curvatura, pois a própria prótese semirrígida implantada já retificará a haste peniana. Ao colocar uma prótese inflável, seja de 2 ou 3 volumes, é necessário em muitos casos realizar incisões de relaxamento na túnica albugínea, incisões com enxerto ou modelagem sobre a prótese.[75,76]

Conclusão

DP é uma doença que resulta em deformidade peniana, dificuldade ou impossibilidade de manter uma relação sexual satisfatória e que causa angústia e sofrimento psicológico para o homem e sua parceira. O tratamento deve ser individualizado (Figura 4) e suprir as expectativas de cada um, dependendo do histórico da doença, exame físico e função erétil. Após falha no tratamento clínico e estabilização da doença, a correção cirúrgica deve ser considerada e a melhor opção deve ser uma escolha conjunta do paciente e médico. Resultados são satisfatórios quando as opções de tratamento foram realizadas corretamente e o retorno à vida sexual prazerosa alcançado.

Figura 4. *Algoritmo de manuseio de doença de Peyronie; DE, disfunção erétil; IPP - implante prótese peniana.*



Referências

1. Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, Braun M, Reifenrath B, Engelmann U. The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. BJU Int. 2001 Nov;88(7):727-30.
2. de la Peyronie F. Sur quelques obstacles qui s'opposent a l'ejaculation naturelle de la semence. Mem Acad Royale Chir. 1743;1:337–42.
3. Musitelli S, Bossi M, Jallous H. A brief historical survey of ''Peyronie's disease''. J Sex Med. 2008;5:37–46.
4. El-Sakka A, Hassoba H, Chui R, al. e. An animal model of Peyronie's like condition associated with an increase of transforming growth factor beta mRNA and protein expression. J Urol. 1997;158:2284–90.
5. Sommer F, Schwarzer U, Wassmer G, Bloch W, Braun M, Klotz T, et al. Epidemiology of Peyronie's disease. Int J Impot Res. 2002 Oct;14(5):379-83.
6. Gonzalez-Cadavid N, Rajfer J. Mechanisms of disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. Nat Clin Pract Uro. 2005;2:291–7.
7. Rhoden E, Riedner C, Fuchs S, Ribeiro E, Halmenschlager G. A cross-sectional study for the analysis of clinical, sexual and laboratory conditions associated to Peyronie's disease. J Sex Med. 2010;7:1529–37.
8. Nyberg LM, Jr., Bias WB, Hochberg MC, Walsh PC. Identification of an inherited form of Peyronie's disease with autosomal dominant inheritance and association with Dupuytren's contracture and histocompatibility B7 cross-reacting antigens. J Urol. 1982 Jul;128(1):48-51.
9. Lindsay MB, Schain DM, Grambsch P, Benson RC, Beard CM, Kurland LT. The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. J Urol. 1991 Oct;146(4):1007-9.
10. Bekos A, Arvaniti M, Hatzimouratidis K, Moysidis K, Tzortzis V, Hatzichristou D. The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. Eur Urol. 2008;53:644–51
11. Nelson CJ, Diblasio C, Kendirci M, Hellstrom W, Guhring P, Mulhall JP. The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. J Sex Med. 2008 Aug;5(8):1985-90.
12. Jarow JP, Lowe FC. Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. J Urol. 1997 Oct;158(4):1388-90.
13. Somers KD, Dawson DM. Fibrin deposition in Peyronie's disease plaque. J Urol. 1997 Jan;157(1):311-5.
14. Schiavino D, Sasso F, Nucera E, Alcini E, Gulino G, Milani A, et al. Immunologic findings in Peyronie's disease: a controlled study. Urology. 1997 Nov;50(5):764-8.
15. Stewart S, Malto M, Sandberg L, Colburn KK. Increased serum levels of anti-elastin antibodies in patients with Peyronie's disease. J Urol. 1994 Jul;152(1):105-6.
16. Davis CJ, Jr. The microscopic pathology of Peyronie's disease. J Urol. 1997 Jan;157(1):282-4.
17. Taylor FL, Levine LA. Peyronie's Disease. Urol Clin North Am. 2007 Nov;34(4):517-34, vi.
18. Casabe A, Bechara A, Cheliz G, De Bonis W, Rey H. Risk factors of Peyronie's disease. What does our clinical experience show? J Sex Med. 2011 Feb;8(2):518-23.
19. Ralph DJ, Brooks MD, Bottazzo GF, Pryor JP. The treatment of Peyronie's disease with tamoxifen. Br J Urol. 2010 Dec;70(6):648-51.
20. Kuehhas FE, Weibl P, Georgi T, Djakovic N, Herwig R. Peyronie's Disease: Nonsurgical Therapy Options. Rev Urol. 2011;13(3):139-46.
21. Abern MR, Larsen S, Levine LA. Combination of penile traction, intralesional verapamil, and oral therapies for Peyronie's disease. J Sex Med. 2012 Jan;9(1):288-95.
22. Safarinejad MR, Asgari MA, Hosseini SY, Dadkhah F. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease. BJU Int. 2010 Jul;106(2):240-8.
23. Althof SE, Corty E, W, , Levine SB, Levine F, Burnett AL, McVary K, et al. EDITS: development of questionnaires for evaluating satisfaction with treatments for erectile dysfunction. Urology. 1999;53((4)):793-9.
24. Scott WW, Scardino PL. A new concept in the treatment of Peyronie's disease. South Med J. 1948 Feb;41(2):173-7.
25. Sikka SC, Hellstrom WJ. Role of oxidative stress and antioxidants in Peyronie's disease. Int J Impot Res. 2002 Oct;14(5):353-60.
26. Pryor JP, Farell CR. Controlled clinical trial of vitamin E in Peyronie's disease. Prog Reprod Biol Med. 1983;9:41-5.
27. Safarinejad MR, Hosseini SY, Kolahi AA. Comparison of vitamin E and propionyl-L-carnitine, separately or in combination, in patients with early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled, randomized study. J Urol. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1398-403; discussion 403.
28. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med. 2001;345((22)):1583-92.
29. Larsen SM, Levine LA. Peyronie's disease: review of nonsurgical treatment options. Urol Clin North Am. 2011 May;38(2):195-205.
30. Safarinejad MR. Therapeutic effects of colchicine in the management of Peyronie's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled study. Int J Impot Res. 2004 Jun;16(3):238-43.
31. Larsen SM, Levine LA. Review of non-surgical treatment options for Peyronie's disease. Int J Impot Res. 2012 Jan-Feb;24(1):1-10.
32. Weidner W, Hauck EW, Schnitker J. Peyronie's Disease Study Group of Andrological Group of German Urologists. Potassium paraaminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. Eur Urol. 2005;47((4)):530-5.
33. Ralph DJ, Hughes T, Lees WR, Pryor JP. Pre-operative assessment of Peyronie's disease using colour Doppler sonography. Br J Urol. 1992 Jun;69(6):629-32.
34. Teloken C, Rhoden EL, Grazziotin TM, Ros CT, Sogari PR, Souto CA. Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. J Urol. 1999 Dec;162(6):2003-5.
35. Fesler MJ, Becker-Koepke S, Di Bisceglie AM, Petruska PJ. Procarbazine-induced hepatotoxicity: case report and review of the literature. Pharmacotherapy. 2010;30((5)):540.
36. Morgan RJ, Pryor JP. Procarbazine (Natulan) in the treatment of Peyronie's disease. Br J Urol. 1978 Apr;50(2):111-3.
37. Armand JP, Ribrag V, Harrousseau JL, Abrey L. Reappraisal of the use of procarbazine in the treatment of lymphomas and brain tumors. Ther Clin Risk Manag. 2007;3((2)):213-24.
38. Ralph D, Gonzalez-Cadavid N, Mirone V, Perovic S, Sohn M, Usta M, et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. J Sex Med. 2010 Jul;7(7):2359-74.
39. Mulhall JP, Anderson MS, Lubrano T, Shankey TV. Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses. Int J Impot Res. 2002;14((5)):397-405.
40. Levine LA, Estrada CR. Intralesional verapamil for the treatment of Peyronie's disease: a review. Int J Impot Res. 2002 Oct;14(5):324-8.
41. Shirazi M, Haghpanah AR, Badiee M, Afrasiabi MA, Haghpanah S. Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. Int Urol Nephrol. 2009;41(3):467-71.
42. Soh J, Kawauchi A, Kanemitsu N, Naya Y, Ochiai A, Naitoh Y, et al. Nicardipine vs. saline injection as treatment for Peyronie's disease: a prospective, randomized, single-blind trial. J Sex Med. 2010 Nov;7(11):3743-9.
43. Duncan MR, Berman B, Nseyo UO. Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. Scand J Urol Nephrol. 1991;25(2):89-94.
44. Hellstrom WJ, Kendirci M, Matern R, Cockerham Y, Myers L, Sikka SC, et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. J Urol. 2006 Jul;176(1):394-8.
45. Inal T, Tokatli Z, Akand M, Ozdiler E, Yaman O. Effect of intralesional interferon-alpha 2b combined with oral vitamin E for treatment of

early stage Peyronie's disease: a randomized and prospective study. Urology. 2006 May;67(5):1038-42.

46. Gelbard MK, James K, Riach P, Dorey F. Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a double-blind study. J Urol. 1993 Jan;149(1):56-8.
47. Jordan GH. The use of intralesional clostridial collagenase injection therapy for Peyronie's disease: a prospective, single-center, non-placebo-controlled study. J Sex Med. 2008;5((1)):180-7.
48. Dickstein R, Uberoi J, Munarriz R. Severe, disabling, and/or chronic penile pain associated with Peyronie disease: management with subcutaneous steroid injection. J Androl. 2010 Sep-Oct;31(5):445-9.
49. Gustafson H, Johansson B, Edsmyr F. Peyronie's disease: experience of local treatment with Orgotein. Eur Urol. 1981;7(6):346-8.
50. Di Stasi SM, Giannantoni A, Capelli G, Jannini EA, Virgili G, Storti L, et al. Transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. BJU Int. 2003 Jun;91(9):825-9.
51. Levine LA. Review of current nonsurgical management of Peyronie's disease. Int J Impot Res. 2003 Oct;15 Suppl 5:S113-20.
52. Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, Fusco F, Verze P, Mangiapia F, et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. Eur Urol. 2009 Aug;56(2):363-9.
53. Levine LA, Newell MM. FastSize Medical Extender for the treatment of Peyronie's disease. Expert Rev Med Devices. 2008 May;5(3):305-10.
54. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Salonia A, et al. EAU guidelines on penile curvature. Eur Urol. 2012 Sep;62(3):543-52.
55. Montorsi F, Salonia A, Maga T, Bua L, Guazzoni G, Barbieri L, et al. Evidence based assessment of long-term results of plaque incision and vein grafting for Peyronie's disease. J Urol. 2000 Jun;163(6):1704-8.
56. Langston J, Carson III C. Peyronie disease: plication or grafting. Urol Clin N Am. 2011;38:207-16.
57. Nesbit R. Congenital curvature of the phallus: report of three cases with description of corrective operation. J Urol. 1965;93:230-2.
58. Pryor JP. Correction of penile curvature and Peyronie's disease: why I prefer the Nesbit technique. Int J Impot Res. 1998 Jun;10(2):129-31.
59. Yachia D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. J Urol. 1990;143:80-2.
60. Gholami SS, Lue TF. Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. J Urol. 2002 May;167(5):2066-9.
61. Hudak SJ, Morey AF, Adibi M, Bagrodia A. Favorable Patient Reported Outcomes Following Penile Plication For Wide Array of Peyronie's Deformities. J Urol. 2012 Sep 24.
62. Kadioglu A, Sanli O, Akman T, Ersay A, Guven S, Mammadov F. Graft materials in Peyronie's disease surgery: a comprehensive review. J Sex Med. 2007 May;4(3):581-95.
63. Licht MR, Lewis RW. Modified Nesbit procedure for the treatment of Peyronie's disease: a comparative outcome analysis. J Urol. 1997 Aug;158(2):460-3.
64. Djinovic R. Penile corporoplasty in Peyronie's disease: which technique, which graft? Curr Opin Urol. 2011 Nov;21(6):470-7.
65. Yurkanin JP, Dean R, Wessells H. Effect of incision and saphenous vein grafting for Peyronie's disease on penile length and sexual satisfaction. J Urol. 2001 Nov;166(5):1769-72; discussion 72-3.
66. Chung E, De Young L, Brock GB. Rat as an animal model for Peyronie's disease research: a review of current methods and the peer-reviewed literature. Int J Impot Res. 2011 Nov-Dec;23(6):235-41.
67. Flores S, Choi J, Alex B, Mulhall JP. Erectile dysfunction after plaque incision and grafting: short-term assessment of incidence and predictors. J Sex Med. 2011 Jul;8(7):2031-7.
68. Da Ros C, T, , Graziottin T, M, , Ribeiro E, Averback MA. Long-term follow-up of penile curvature correction utilizing autologous albuginea crural graft. Int Braz J Urol. 2012;38:242-7.
69. Lue TF, El-Sakka AI. Venous patch graft for Peyronie's disease. Part I: technique. J Urol. 1998 Dec;160(6 Pt 1):2047-9.
70. Egydio P, H, , Lucon A, M, , Arap S. A single relaxing incision to correct different types of penile curvature: surgical technique based on geometrical principles. BJU Int 2004;7:1147-57.
71. Sansalone S, Garaffa G, Djinovic R, Pecoraro S, Silvani M, Barbagli G, et al. Long-term results of the surgical treatment of Peyronie's disease with Egydio's technique: a European multicentre study. Asian J Androl. 2011 Nov;13(6):842-5.
72. Egydio P, H, , Kuehhas F, E, , Sansalone S. Penile length and girth restoration in severe Peyronie's disease using circular and longitudinal grafting. BJU Int. 2012:EPUB (electronic publication ahead of print).
73. Rybak J, Papagiannopoulos D, Levine L. A retrospective comparative study of traction therapy vs. no traction following tunica albuginea plication or partial excision and grafting for Peyronie's disease: measured lengths and patient perceptions. J Sex Med. 2012 Sep;9(9):2396-403.
74. Levine LA, Greenfield JM, Estrada CR. Erectile dysfunction following surgical correction of Peyronie's disease and a pilot study of the use of sildenafil citrate rehabilitation for postoperative erectile dysfunction. J Sex Med. 2005 Mar;2(2):241-7.
75. Rolle L, Ceruti C, Timpano M, Sedigh O, Destefanis P, Galletto E, et al. A new innovative, lengthening surgical procedure for Peyronie's disease by penile prosthesis implantation with double dorsal-ventral patch graft: "the sliding technique. J Sex Med. 2012;9:2389-95.
76. Wilson SK, Delk JR, 2nd. A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. J Urol. 1994 Oct;152(4):1121-3.

Capítulo 26

Dr. Ernani Luis Rhoden
Dr. Daniel de Freitas G. Soares
Dr. Luiz Otavio Torres

Deficiência androgênica do envelhecimento masculino (DAEM)

Palavras-chave: hipogonadismo masculino, deficiência androgênica, testosterona, reposição hormonal masculina

Introdução

O aspecto demográfico mais relevante dos últimos anos é o aumento da expectativa de vida da população mundial. No que concerne à população brasileira, esse fenômeno é igualmente surpreendente, estimando-se que no ano de 2045 o número de pessoas com mais de 65 anos ultrapasse o número de crianças. Frente a isso, cresce o interesse na assistência a populações idosas, e o preparo para enfrentar as demandas dessa população na sua integralidade passa a ser uma exigência de instituições governamentais, sociedades médicas e universidades formadoras de profissionais da saúde.[1,2]

As concentrações séricas de andrógenos tendem a diminuir conforme o envelhecimento masculino. A este fenômeno, associado às suas consequências clínicas, a Sociedade Brasileira de Urologia cunhou o termo DAEM (Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino). Outros termos como hipogonadismo de início tardio ou mesmo andropausa têm sido empregados com a mesma sinonímia. Entretanto, diferentemente do período pós-menopausa, quando há deficiência completa de estrogênio, com suas consequências bem conhecidas na população feminina, a diminuição da testosterona (T) relacionada ao envelhecimento do homem é discreta, lentamente progressiva e com consequências clínicas ainda não completamente elucidadas.

Em homens com mais de 40 anos, a deficiência androgênica é, na maioria dos casos, consequência de defeitos neurorregulatórios hipotalâmico-hipofisários, da diminuição do tamanho da hipófise com a idade, da diminuição das células de Leydig e de sua capacidade de produzir testosterona.

Esse declínio é mais nitidamente observado nas formas bioativas da testosterona (testosterona livre e testosterona biodisponível), e decorre tanto por um defeito periférico, uma vez que a esteroidogênese testicular se torna menos eficaz para manter o nível de atividade de produção desses hormônios, quanto central, reflexo da incapacidade do eixo hipotálamo-hipofisiário em responder de forma apropriada a níveis subnormais de testosterona.

Embora essa diminuição lenta dos níveis de testosterona com a idade ocorra mesmo na ausência de doença, comorbidades e medicações podem exacerbar esse declínio.[3,4]

Sabidamente a testosterona desempenha papel fundamental no desenvolvimento de características sexuais secundárias masculinas. Os efeitos dos andrógenos em outros órgãos e sistemas fisiológicos são significativos e merecedores de investigações cada vez mais específicas, tendo em vista o papel relevante que desempenham. A deficiência de testosterona e, portanto, suas distintas manifestações clínicas, podem ser sensivelmente abrandadas com a suplementação terapêutica de testosterona.

Atualmente a possibilidade de um homem maduro ter baixa T é amplamente discutida, inclusive motivo de divulgação na mídia. A importância do tópico em tela pode também ser aferido quando se observa que as prescrições de formulações de T aumentaram mais de 15 vezes nos EUA (de 122.000 para mais de 1,8 milhões) entre 1992 e 2002, e entre 2001 e 2002 o aumento observado foi de 29%.[5,6]

Embora o conhecimento sobre TRT no envelhecimento tenha progredido muito nos últimos 30 anos, muito ainda necessita ser esclarecido para que tenhamos um nível de evidência mais apropriado, com o intuito de definir distintas abordagens clínicas e terapêuticas. Nesse contexto, o

objetivo deste capítulo visa avaliar o fenômeno DAEM e a maneira mais adequada de abordar esta condição clínica do ponto de vista de diagnóstico e tratamento.[1-6]

Aspectos fisiológicos da testosterona e efeitos do envelhecimento masculino

Tanto a testosterona quanto seus principais metabólitos, a di-hidrotestosterona (DHT) e o estradiol, atuam diretamente sobre órgãos-alvo, como órgãos sexuais, ossos, músculos, medula óssea, pele e fâneros e tecido adiposo, bem como em diversas regiões do sistema nervoso central.[1-3]

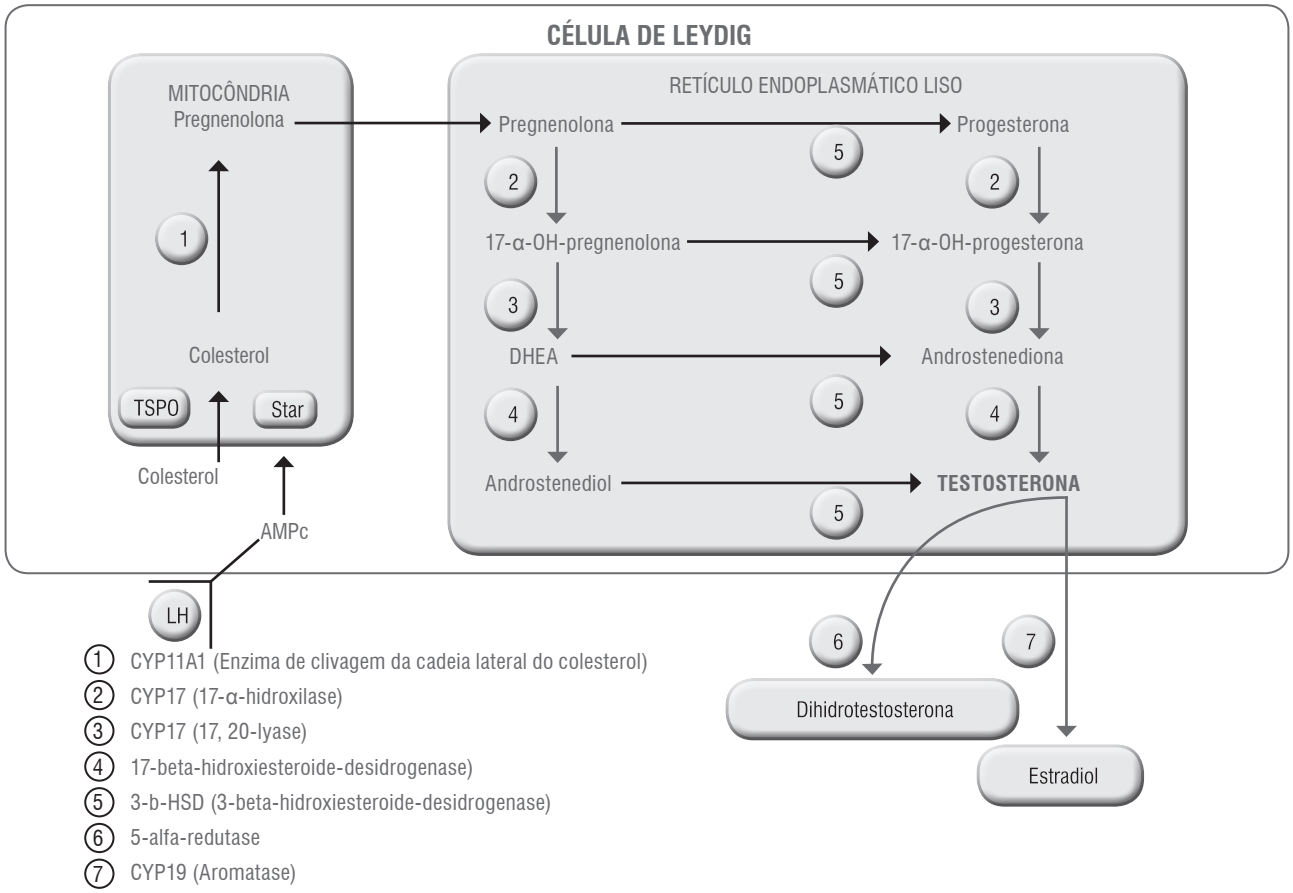
A patogênese da diminuição da testosterona em homens com mais de 40 anos, envolve pelo menos 3 mecanismos: 1) declínio da capacidade do testículo de produzir a testosterona decorrente tanto de uma diminuição do numero de células de Leydig quanto à sua capacidade de resposta ao hormônio luteinizante (LH); 2) alteração da regulação neuroendócrina em função de uma secreção pulsátil do LH mais atenuada e desordenada, com uma aparente falha no mecanismo de *feedback*; 3) aumento independente da capacidade de ligação ao SHBG resultando na diminuição da T biodisponível.[5]

Uma vez que o *clearance* da testosterona sérica também diminui com a idade, a diminuição dos níveis séricos de testosterona sugere realmente que menos testosterona seja produzida pelas células de Leydig envelhecidas.[7] As células de Leydig no testículo adulto raramente se multiplicam e o seu número não se altera com a idade. Portanto, a reduzida produção de T resulta de relativa irresponsividade dessas células ao hormônio luteinizante (LH), bem como da menor eficiência dessas células testiculares em produzir níveis apropriados de testosterona idade-relacionados. Estudos em animais evidenciam que, após a administração exógena de LH, os níveis baixos de T não se alteram em roedores velhos, ao passo que em roedores jovens a T aumenta de maneira significativa.[8]

Além disso, os níveis estáveis ou levemente elevados de LH explicitam que a redução da testosterona não resulta diretamente da diminuição de gonadotrofinas, e estudos em humanos sugerem uma incapacidade crescente, com o passar dos anos, do LH em estimular a produção testicular de T.[9,10]

Hoje está mais claro que as células de Leydig envelhecidas possuem déficits no número de receptores de LH, na produção de monofosfato de adenosina – cíclico (AMPc),

***Figura 1**. Biossíntese da testosterona na célula de Leydig a partir do colesterol. Ao se ligar ao receptor de membrana da célula de Leydig, o LH induz a síntese de AMPc a partir do ATP. StAR e TSPO transportam colesterol para a membrana interna da mitocôndria (Inner Mitochondrial Membrane – IMM), onde é convertida a pregnenolona. Esta é transferida ao retículo endoplasmático liso, onde sofre uma série de reações enzimáticas que culminam com a síntese de testosterona. Após ganhar a circulação sistêmica, a testosterona é convertida em seus principais metabólitos, dihidrotestosterona e estradiol, nos tecidos periféricos.*



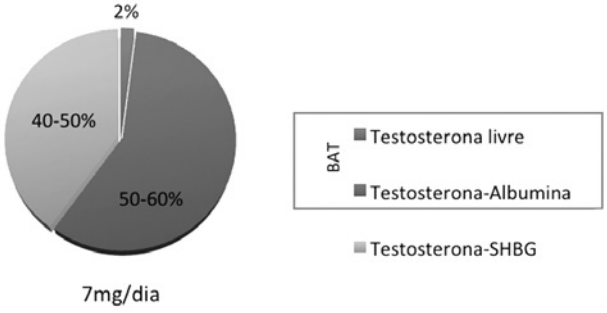
proteína regulatória aguda da esteroidogênese (*Steroidogenesis Acute Regulatory Protein* – StAR), proteína translocadora (*Translocator Protein* – TSPO) e transporte de colesterol e enzimas esteroidogênicas mitocondriais e reticulares, elementos fundamentais para a produção de esteroides a partir do colesterol[8,11] (Figura 1).

Espécies reativas de oxigênio, derivadas de etapas da própria esteroidogênese, de alguma forma alteram a produção de AMPc e o transporte de colesterol para a mitocôndria, resultando em relativa insensibilidade ao LH e redução da produção de T.[11]

A incidência de DAEM aumenta proporcionalmente com a idade, obesidade e presença de comorbidades. Essa deficiência androgênica pode se tornar clinicamente relevante dependendo da capacidade endócrina dos testículos em manter a produção de testosterona e da sensibilidade individual aos androgênios. Os sinais e sintomas clínicos são heterogêneos, de pouca especificidade e, portanto, nem sempre reconhecidos.[12,13]

Diariamente um total de 7 mg de testosterona é secretado pelos testículos do homem adulto. Cerca de 1 a 2 % dessa testosterona circula livremente pelo plasma, enquanto, 98 a 99% do restante desse andrógeno estão ligados ou à albumina (40-50%), ou à SHBG (*sex hormone-binding globulin)* (50-60%). A testosterona se liga à SHBG com alta afinidade, razão pela qual apenas a testosterona livre e a ligada à albumina estão disponíveis para ação biológica (testosterona biodisponível, ou BAT – *bioavailable testosterone*)[12,13] (Figura 2).

Figura 2. *Formas de testosterona presentes na circulação sanguínea.*[8]



BAT: bioavailable testosterone (testosterona biodisponível).

A deficiência relativa de androgênios pode agravar-se, portanto, pelo aumento da SHBG típico do envelhecimento, já que magnifica a diminuição da testosterona livre em relação à total.[1] Trabalhos demonstram uma prevalência de 40, 70 e 90% de testosterona livre na faixa de hipogonadismo para homens de 60, 70 e 80 anos, respectivamente.[14]

A partir dos 60 anos, portanto, o declínio estimado da testosterona livre é de 2,8% ao ano, ao passo que o da testosterona total sérica é entre 0,4 e 2% ao ano.[15]

A dosagem de testosterona livre é mais precisa quando realizada pelo método dialítico, de alto custo e pouco disponível. Sua obtenção por radioimunoensaio é menos confiável, ao passo que seu valor calculado a partir dos valores de testosterona total e SHBG é considerado mais adequado do que sua dosagem direta por esse método.[13]

Definição e diagnóstico de DAEM

DAEM é uma síndrome clínica caracterizada por sinais e sintomas persistentes de hipogonadismo, associados a níveis de testosterona consistentemente subnormais, e que apresenta íntima relação com o envelhecimento masculino, uma vez que se manifesta em homens com passado de desenvolvimento puberal normal.[13-17]

O cenário clínico resultante é heterogêneo, por vezes vago e insidioso, e muitas vezes não se traduz no principal motivo da consulta médica. Os pacientes podem apresentar graus variados de diminuição de libido, disfunção erétil, sarcopenia e perda de massa óssea, pensamentos depressivos, fadiga e diminuição da capacidade laboral, diminuição dos pelos corporais, fogachos e infertilidade (Tabela 1). A probabilidade da presença e a intensidade desses sintomas é diretamente proporcional à idade do paciente e inversamente aos seus níveis séricos de testosterona.[18,19]

Tabela 1. *Síndrome clínica de DAEM.*[18,19]

• Reconhecimento simples da diminuição do desejo sexual e qualidade da função erétil, particularmente das ereções noturnas.
• Alterações do humor com diminuição concomitante da atividade intelectual.
• Desorientação espacial.
• Fadiga, depressão e irritabilidade.
• Distúrbios do sono.
• Diminuição da massa magra com diminuição associada no volume e força muscular.
• Aumento da gordura corporal.
• Diminuição dos pelos corporais e alterações da pele.
• Diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia e osteoporose.

É surpreendente, contudo, que muitos homens idosos com níveis de T considerados baixos para homens jovens sejam assintomáticos, o que torna a prevalência de DAEM menor do que aquela com base apenas nos níveis de T. Entretanto esses sintomas são muito mais prevalentes em homens com níveis hipogonádicos de T, e muitos deles melhoram com a TRT.[2,20]

Assumindo-se, então, que os tecidos-alvo à atividade androgênica permanecem responsivos à T, é lógico o raciocínio que melhorar a deficiência de T deva amenizar os sintomas.

Embora entenda-se que a T biodisponível ou a T livre (TL) possam refletir o cenário clínico de forma mais fidedigna, nenhum ensaio clínico até o momento foi capaz

de definir que método de medida de T melhor define o homem hipogonádico ou sua probabilidade de responder ao tratamento. Convencionou-se, então, utilizar a testosterona total (TT) sérica como teste diagnóstico, por ser este mais acessível, barato e reprodutível.

Diretrizes da Sociedade Americana de Endocrinologia recomendam que a investigação de DAEM deva incluir dosagem de T total como exame inicial. Na presença de valores limítrofes, uma nova medida pode ser acompanhada da TL ou da T biodisponível na sua forma calculada.[21]

Os valores normais de TT estabelecidos em diretrizes clínicas, no entanto, variam, sendo que a maioria dos especialistas estima um valor acima de 300 ng/dL como normal. Embora a unidade padronizada pelo Sistema Internacional de Unidades (*SIU*) seja nmol/L, os valores de testosterona são expressos em ng/dL na quase totalidade dos estudos e pela maioria dos laboratórios brasileiros. Caso haja necessidade de convertê-los para nmol/L, basta multiplicar o valor total pelo fator 0,0347.[22]

A abordagem proposta por Morales e Lunenfeld em 2002 sugere que seja adotado um limite mínimo de 346 ng/dL (12 nmol/L) de testostorona total, porém enfatizando que a definição bioquímica é menos relevante do que a clínica, e concluindo que todo homem que apresente características clínicas de hipogonadismo associadas a evidência bioquímica de diminuição da produção de testosterona pode se beneficiar da suplementação com testosterona, excetuando-se os casos que apresentem contraindicações.[18]

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, em suas Diretrizes publicadas em 2004, sugere a reposição quando a presença de sintomas sugestivos de deficiência androgênica for acompanhada de níveis séricos de testosterona total abaixo de 300 ng/dL e níveis de testosterona livre abaixo de 6,5 ng/dL.[23]

A Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) acompanha, no contexto global, as recomendações das principais Sociedades Internacionais, destacando que DAEM é uma síndrome fundamentalmente clínica, não dependente de valores bioquímicos rígidos.[22-24]

Alguns autores citam a seguinte regra: homens com dosagem de TT < 300 ng/mL são hipogonádicos. Aqueles com dosagem > 400 ng/mL dificilmente o são e, os indivíduos com dosagem entre 300-400 ng/mL devem ser avaliados com base na apresentação clínica.[18,19] O emprego de outros parâmetros hormonais, como níveis de gonadotrofinas ou estradiol, por exemplo, é raramente útil para a tomada de decisões.

O rastreamento para deficiência de testosterona é, portanto, recomendado para homens adultos com sinais e sintomas de hipogonadismo, listados na tabela 1. Embora questionada por alguns autores, a coleta de sangue para dosagem da TT sérica deve ser realizada, preferencialmente, no período da manhã, entre 8 e 10 horas, em função da variação circadiana desse hormônio. Sugere-se, ainda, que homens com DAEM estabelecida sejam rastreados para osteoporose.[13,25]

Com o intuito de simplificar o diagnóstico clínico do DAEM e padronizar os estudos científicos que envolvem esse fenômeno, foram desenvolvidos questionários que avaliam aspectos potencialmente relacionados à deficiência androgênica, abordando, de forma sistemática, as funções sexual, psicológica e somático-vegetativa. Os mais utilizados estão listados na tabela 2 e exemplificados nos anexos 1 e 2. Entretanto nenhum dos questionários atuais possui especificidade suficiente para auxiliar tanto no diagnóstico clínico quanto no monitoramento da resposta.[26-29] Logo, trabalha-se continuamente no desenvolvimento de novas ferramentas.

Tabela 2. *Questionários para diagnóstico clínico de DAEM.*

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
AMS (*Ageing Male Symptoms*)	83	39
ADAM (*Androgen Deficiency in the Aging Male*)	88	60
MMAS (*Massachusets Male Aging Study*)	76	49

Anexo 1*. Questionário AMS (Aging Male's Symptoms Rating Scale).*

Pontos fundamentais
DAEM é uma síndrome clínica associada à idade e caracterizada por deficiência dos níveis séricos de andrógenos e hipofunção de diversos sistemas.
Rastreamento para deficiência de testosterona é recomendado a homens adultos com sinais e sintomas de hipogonadismo.
Os valores normais de testosterona total estabelecidos em diretrizes clínicas variam, sendo que a maioria dos especialistas estima um valor acima de 300 ng/mL.
Homens com DAEM estabelecida devem ser rastreados quanto osteoporose.
Situações clínicas diversas podem simular o quadro de DAEM e devem ser excluídas na avaliação.
A TRT está indicada a pacientes com hipogonadismo sintomático e que não apresentem contraindicações.
Não existe indicação de biópsia de próstata de rotina para pacientes que iniciarão um programa de TRT.
Homens que ainda desejam prole devem evitar o uso de testosterona exógena ou criopreservar sêmen antes do início da TRT.
A TRT oferece benefícios consistentes em relação à composição corporal, controle metabólico e parâmetros sexuais e psicológicos no homem hipogonádico.
As formas de apresentação de testosterona diferem amplamente entre si e devem ser discutidas com o paciente.
Monitorização frequente é fundamental para o sucesso do tratamento e o controle de efeitos adversos.

O mínimo escore possível é 17 e o máximo 85. As 17 questões são divididas em 3 subescalas: **sexual, psicológica e física,** especialmente úteis na avaliação da resposta clínica ao tratamento.

Como interpretar o questionário AMS43		
Questões	Subescala	Soma dos escores por subescala
1, 2, 3, 4, 5	Física	
6, 7, 8, 11, 13	Psicológica	
12, 14, 15, 16, 17	Sexual	
Escore total (soma dos escores das 3 subescalas):		
17 – 26: sintomas leves; 27 – 36: sintomas moderados >50: sintomas graves		

***Anexo 2**. Questionário ADAM (Androgen Deficiency in the Aging Male).*

Pergunta	Sim	Não
1. Seu desejo sexual (vontade de ter relações sexuais) está diminuído?		
2. Você notou diminuição da sua energia ou disposição para suas atividades?		
3. Você notou diminuição de sua força e capacidade de trabalho?		
4. Você observou diminuição da sua altura?		
5. Você observou uma diminuição no prazer de viver?		
6. Você está triste ou seu humor está diminuído?		
7. Você acha que suas ereções estão menos rígidas?		
8. Durante a relação sexual você tem percebido que é mais difícil manter sua ereção para completar a relação sexual?		
9. Você tem sentido muito sono após o jantar?		
10. Você notou redução de seu desempenho físico?		

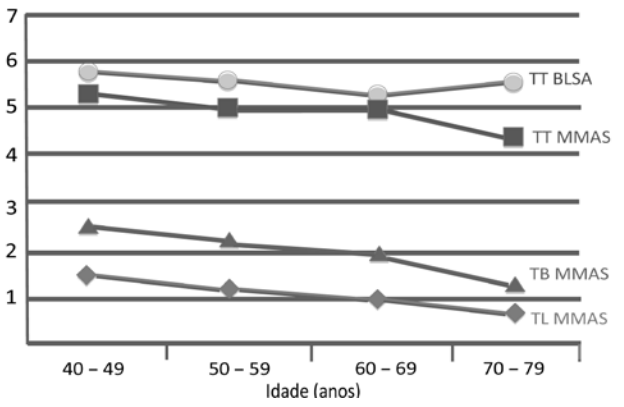
Respostas afirmativas às questões 1 ou 7, ou a quaisquer outras três questões significam resultado positivo no questionário ADAM.[22]

Aspectos epidemiológicos

Estima-se a ocorrência de DAEM em aproximadamente 20% dos idosos, com variabilidade entre países. É interessante observar que as cifras de DAEM aumentam de forma substancial nos estudos em que são empregadas a testosterona livre ou biodisponível como parâmetro. Nos Estados Unidos, por exemplo, há uma prevalência aproximada de 4 a 5 milhões de indivíduos com DAEM, numa população constituída de 40 milhões (13%) de idosos. A população idosa norte-americana estimada para 2025 é de aproximadamente 60 milhões (17,9%).[1-3]

No *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, estudo que avaliou 890 homens entre 22 e 91 anos (média de 56), a prevalência de níveis de testosterona considerados hipogonádicos, ou seja, abaixo do percentil 2,5 para homens entre 21 e 45 anos, aumentou com a idade (12%, 19%, 28% e 49% para homens entre 50-59, 60-69, 70-79 e acima de 80 anos, respectivamente), sendo que a testosterona sérica diminuiu a uma taxa constante, independentemente de outras variáveis clínicas. Quando se considerou o índice de testosterona livre, essa variação foi de 9% para a faixa etária de 50-59 anos, para 34%, 68% e 91%, respectivamente, nas faixas etárias seguintes[3] (Figura 3).

***Figura 3.** Testosterona total (tt), testosterona livre (tl) e testosterona biodisponível (tb), por faixa etária, segundo o BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging) e o MMAS (Massachusetts Male Aging Study).*



Já o estudo HIM (*Hypogonadism in Males*), traz uma prevalência global de hipogonadismo ainda maior, atingindo 39% em homens com mais de 45 anos e 50% em homens com mais de 85 anos. Não houve evidência de diferença na prevalência de hipogonadismo entre grupos étnicos e raciais.[30]

Estima-se, portanto, que o percentual de indivíduos com concentração sérica de testosterona total <325 ng/dL seja de 20, 30 e 50% para homens de 60, 70 e 80 anos, respectivamente. Um declínio ainda maior foi observado na presença de obesidade, de uma nova doença ou de sério estresse emocional.[30,31]

Contudo, medir níveis de testosterona em populações, embora útil, é diferente de medir sintomas de hipogonadismo, uma vez que a correlação entre ambos não é linear. Por outro lado, avaliar apenas os sintomas não é confiável, já que as manifestações de hipogonadismo são inespecíficas. O MMAS (*Massachusetts Male Aging Study*) aferiu a combinação de níveis de testosterona e sintomas de hipogonadismo, e encontrou entre 6 e 12% de homens com deficiência androgênica sintomática.[27] Em estudo de base populacional realizado por Araujo e colaboradores[20], a prevalência de hipogonadismo (definido neste estudo pela presença de sintomas associados a testosterona total menor do que 300 ng/dL e testosterona livre menor do que 5 ng/dL) foi de 3,1 a 7% em homens entre 30 e 69 anos, e de 18,4% em homens com mais de 70 anos.

O *European Male Aging Study*, que incluiu 3220 homens entre 40 e 79 anos, demonstrou uma queda anual de 0,4% na testosterona total e de 1,3% na testosterona livre.[17] Como resultado dessa queda, um maior número de idosos atinge níveis de testosterona suficientemente baixos para serem considerados hipogonádicos. Estima-se, todavia, que apenas 5 – 35% de todos os homens considerados hipogoná-

dicos recebam tratamento para essa condição atualmente.[32]

Situações clínicas diversas podem simular o quadro de DAEM e devem ser excluídas na avaliação, como depressão maior, distúrbios da tireoide, senilidade, estresse, uso de medicações e doenças vasculares cerebrais. Nessas situações o nível de testosterona sérica pode apresentar valores normais, e exames subsidiários devem ser considerados.

Candidatos a terapia de reposição hormonal com testosterona (TRT)

A TRT está indicada para pacientes com hipogonadismo sintomático e que não apresentem contraindicações. Distintas Sociedades e Entidades de diferentes países e continentes como a EAU (*European Association of Urology*), EAA (*European Academy of Andrology*), ISSAM (*International Society for the Study of Ageing*), ISA (*International Society of Andrology*) e ASA (*American Society of Andrology*) apresentam recomendações próprias, que diferem especialmente nos pontos de corte utilizados para definir o hipogonadismo bioquímico, conforme discutido anteriormente.[13,19,22]

A abordagem do paciente candidato a terapia de reposição hormonal deve obedecer uma sequência ordenada de avaliação que envolve a presença de um quadro clínico sugestivo (Tabela 1), exame clínico (Tabela 3) e avaliação laboratorial complementar (Tabela 4).[13,19,22]

Tabela 3. *Avaliação clínica do paciente candidato a TRT.*

• História clínica
• Exame digital da próstata
• Pesquisar sintomas urinários e sua severidade (*IPSS* ou urofluxometria livre)
• Pesquisar apneia obstrutiva do sono
• Considerar realização de densitometria óssea
• Pesquisar contraindicações a TRT
• Questionar desejo de paternidade

IPSS: International prostate symptom score.

Tabela 4. *Avaliação bioquímica previamente a instituição de TRT.*

• Testosterona total
• Hematócrito e hemoglobina
• PSA total
• Prolactina sérica
• Perfil lipídico*
• Testosterona livre calculada*
• SHBG*
• Exames subsidiários (Glicemia de jejum, TSH e T4 livre, Provas de Função Hepática)*

**Auxílio diagnóstico, não sendo obrigatórios.*
SHBG: Sex hormone-binding globulin; TSH: thyroid-stimulating hormone T4 livre: tetratiodotironina livre.

Não existe indicação de biópsia de próstata de rotina para pacientes que iniciarão um programa de TRT. Entretanto, em pacientes com alterações dos níveis séricos de PSA ou do exame digital da glândula prostática, é recomendada sua realização antes de se instituirb a administração de testosterona.

Ao contrário do que se possa pensar, poucas são as contraindicações para TRT. Entre as absolutas, incluem-se: (1) a presença de neoplasia de próstata não tratada com intenção curativa; (2) câncer de mama em homens; e (3) prolactinomas.

Por outro lado, pacientes com contraindicações relativas, como portadores de SAOS (*síndrome da apneia obstrutiva do sono*), hiperplasia prostática com sintomas miccionais severos, eritrocitose ou poliglobulia podem ser incluídos em programas de TRT desde que a condição subjacente tenha sido controlada.[13]

Além disso, é importante lembrar que homens que ainda desejem prole devem evitar o uso de testosterona exógena, haja vista a possibilidade de azoospermia, que em até 25% dos casos pode ser irreversível. A criopreservação de sêmen previamente ao início do tratamento deve, nesse cenário, ser oferecida a candidatos a TRT com prole não constituída.[21]

Objetivos da terapia de reposição hormonal com testosterona

O objetivo da terapia com testosterona nos homens com hipogonadismo é restaurar os níveis séricos de testosterona e seus metabólitos, visando assim amenizar ou reverter o quadro clínico de DAEM. A TRT oferece benefícios consistentes em relação à composição corporal, controle metabólico e parâmetros sexuais e psicológicos, conforme já demonstrado por diversos estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados e meta-análises.[2,33-35]

Há diversas formas farmacêuticas disponíveis, sendo fundamental para o médico estar familiarizado com cada uma delas, suas vantagens, seus riscos e custos, a fim de adequá-las às demandas do paciente na sua individualidade. Avaliação clínica regular do paciente em TRT permite a pronta detecção de efeitos indesejados e eventuais necessidades de ajustes de dose.[35]

Alguns autores defendem que o tratamento deve manter os níveis de testosterona e seus metabólitos dentro da faixa normal para adultos jovens (500-700 ng/dL). Outros, no entanto, preconizam que a faixa normal para homens idosos é de 300-450 ng/dL.[36,37] A Organização Mundial da Saúde conclui que o maior objetivo da reposição hormonal é manter os níveis de testosterona próximos das concentrações fisiológicas, ou elevados o suficiente para aliviar os sintomas relacionados à deficiência hormonal e restaurar o bem-estar físico e mental.[38]

Formas farmacêuticas disponíveis para administração de testosterona

A testosterona foi isolada e sintetizada em laboratório pela primeira vez em 1935. Até a década de 1950, era prescrita por via intramuscular para homens idosos com o intuito de tratar uma variedade de sintomas, como irritabilidade, fadiga, disfunção erétil e diminuição de libido (o complexo de sintomas então chamado de "climatério masculino"), mesmo antes da possibilidade de medição da testosterona no sangue.

Os métodos para medir a T sérica foram desenvolvidos em meados de 1960 e aprimorados na década de 1970. A possibilidade de medir os níveis de testosterona trouxe ao médico uma informação adicional ao diagnóstico de uma afecção que até então, era exclusivamente clínica e de tratamento empírico. O consequente aumento no número de diagnósticos e, logo, da demanda por formulações de testosterona que facilitassem sua administração, levaram ao ressurgimento da pesquisa sobre a testosterona em 1980, destacando-se seus efeitos no envelhecimento.[36-38]

Nos primeiros estudos sobre DAEM e TRT, as únicas apresentações de testosterona existentes eram os ésteres injetáveis administrados semanalmente ou a cada 3 semanas. Com o passar do tempo, porém, novas modalidades foram desenvolvidas. Hoje a TRT pode ser administrada pelas vias oral, transdérmica, intramuscular ou intrabucal (transmucosa) (Tabela 5).

Tabela 5. Formas de apresentação dos medicamentos à base de testosterona.

Via	Droga	Dose e intervalo	Vantagens	Desvantagens
Intramuscular	Cipionato de testosterona (*Deposteron®, Sigma Pharma*)	50-400 mg 2-4 semanas	Baixo custo.	Picos suprafisiológicos; dor local; consultas frequentes.
	Enantato de testosterona (*Trinestril ap®, Aventis Pharma*)	50-400 mg 2-4 semanas		Picos suprafisiológicos; dor local; consultas frequentes.
	Propionato de testosterona (*Durateston®, Akzo Nobel Ltda - Organon Brasil*)	25-50 mg 2-3x/semana		Picos suprafisiológicos; dor local; consultas frequentes.
	Undecilato de testosterona (*Nebido®, Bayer HealthCare Pharmaceuticals*)	1000 mg 3/3 meses	Longa duração; níveis de testosterona estáveis.	Alto custo.
Transdérmica gel	Gel de testosterona hidroalcólica a 1% (*Androgel®, Abbott Laboratories*) (*Testim®, Auxilium Pharmaceuticals*) (*Fortesta®, Endo Pharmaceuticals*)	50 mg/dia (4 doses de *Androgel®*, 4 doses de *Fortesta®* ou 1 tubo de 5g de *Testim®*) Diário	Reproduz ciclo circadiano; irritação local mínima (6% dos pacientes).	Alto custo; evitar contato cutâneo com outras pessoas.
Transdérmica Adesivo escrotal	Testosterona não modificada (*Testoderm®, Alza and Pharmagenesis*)	2,5-5 mg / dia Diário	Reproduz ciclo circadiano.	Irritação local; necessidade de tricotomia.
Transdérmica Adesivo não escrotal	Testosterona não modificada (*Androderm®, Watson Pharmaceuticals)*	2 – 5 mg/dia (iniciar com 4 mg, aplicar à noite e manter pelas 24h) Diário	Reproduz ciclo circadiano; aplicado no dorso, coxas, braços ou abdome.	Rash cutâneo em 66% dos pacientes.
Transdérmica Solução axilar	Testosterona 2% (*Axiron®, Eli Lilly and Company*)	1 dose em cada axila (30 mg de testosterona / dose)	Testosterona em níveis fisiológicos.	Risco de transferência para contatos; alto custo.
Transmucosa Bucal	Testosterona não-modificada (*Striant®, Actient Pharmaceuticals*)	30 mg 2x/dia	Reproduz ciclo circadiano; sem metabolismo hepático de primeira passagem.	Irritação mucosa; baixo risco de transferência por meio da saliva.
Subcutânea Implantes	Buciclato de testosterona	1200 mg 4-6 meses	Longa duração.	Implante cirúrgico; dor, infecção, extrusão.
Oral	Undecanoato de testosterona (*Androxon®, Schering Plough*)	120-160 mg em várias doses diárias	Administração cômoda.	Necessita refrigeração; custo elevado; biodisponibilidade variável.

As diversas formas de apresentação diferem em vários aspectos que devem ser avaliados pelo especialista. Segurança, liberação adequada da substância ativa, aplicação fácil e tolerável e intervalo entre doses são fatores importantes que devem ser discutidos individualmente com o paciente. Aspectos econômicos e a privacidade na aplicação também devem ser considerados, tendo em vista a gama de alternativas disponíveis. Vale ressaltar, ainda, o potencial de abuso dessas substâncias.[33-38]

O estímulo à produção de testosterona endógena também é possível a partir de medicamentos, como a gonadotrofina coriônica humana (HCG) e o citrato de clomifeno.

Drogas à base de HCG se propõem a aumentar os níveis séricos de testosterona total e livre e de estrógenos. A literatura atual demonstra esse efeito de forma significativa, além da diminuição da gordura corporal e do aumento da massa muscular, com pouco impacto sobre a próstata e o hematócrito. Entretanto, o pequeno número de estudos não permite afirmações definitivas sobre a sua segurança.

A eficácia do citrato de clomifeno, por sua vez, baseia-se no estímulo da hipófise e de seus hormônios sobre as gônadas, aumentando a produção testicular de testosterona. É utilizado em doses de 25 a 50 mg por dia de forma contínua. Essa alternativa terapêutica é particularmente indicada para o paciente que ainda deseja prole.[13]

Riscos potenciais relacionados à TRT

Obviamente, mesmo considerando ideais os efeitos clínicos da TRT em pacientes com DAEM, ainda deve-se balancear esses possíveis benefícios com os potenciais riscos.

Alguns riscos sinalizados nos primeiros estudos sobre TRT com o tempo se mostraram inconsistentes, como dislipidemia, alteração da função hepática e agressividade. Outros, como aumento da hematopoiese, podem ser facilmente monitorados. Entretanto, riscos relacionados ao sistema cardiovascular e à próstata ainda carecem de estudos de maior impacto.

Estudos epidemiológicos já reportaram associação entre níveis mais altos de TT e baixas taxas de mortalidade global em homens idosos. Estudo observacional recentemente publicado envolvendo homens com DAEM concluiu que o uso de TRT diminuiu a mortalidade quando comparado a pacientes sem tratamento.[39,40]

Meta-análise que incluiu 30 estudos sobre TRT e 1642 homens sugere que a reposição de T em pacientes hipogonádicos e a manutenção de seus níveis na faixa fisiológica não aumenta o risco de desfechos cardiovasculares (CV).[41] Já em estudo publicado por Caminiti em 2009, a TRT resultou em aumento na capacidade para o exercício em idosos com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Entretanto, um estudo publicado posteriormente foi interrompido prematuramente em função do excesso de eventos CV.[42] Deve-se atentar, no entanto, que os homens incluídos nesse estudo possuíam mais doença CV de base e fatores de risco CV do que participantes de outros estudos sobre TRT, alguns eventos reportados não foram verdadeiramente eventos CV (como edema periférico sem outros sintomas de ICC, por exemplo), e os níveis séricos de T atingidos durante o estudo foram maiores. Contudo, esse estudo exalta a necessidade de se definir a população candidata a receber TRT e de monitorizá-la cuidadosamente.

Ao contrário do que se possa pensar, poucas são as contraindicações para TRT nos dias atuais[1,2,13] (Tabela 6).

Tabela 6. *Contraindicações para TRT em 2013.*

Absolutas	Relativas*
Neoplasia de próstata não tratada com intenção curativa	Síndrome da apneia obstrutiva do sono
Câncer de mama em homens	Sintomas miccionais severos
Prolactinomas	Eritrocitose ou poliglobulia
*Pacientes com contraindicações relativas podem ser incluídos em programas de TRT desde que a condição subjacente tenha sido controlada.	

TRT e risco de câncer de próstata (CaP)

Em relação à próstata, não há nenhuma evidência direta até o momento de que a TRT em homens hipogonádicos possa precipitar patologias ou sintomas, particularmente câncer.[43,44]

Na realidade, a relação entre câncer de próstata (CaP) e testosterona (T) é extremamente controversa, certamente resultante do desconhecimento que cerca a etiologia da doença, uma vez que, até o momento, apenas idade, dieta rica em gorduras, fatores raciais e genéticos foram referidos como potencialmente relacionados ao seu surgimento.[45]

É justificável pensar que o câncer de próstata é, pelo menos em parte, uma doença testosterona-dependente. Isso é ilustrado pela prática atual de tratar homens com neoplasia avançada com bloqueio da produção desse hormônio. Desde que Charles Huggins e colaboradores demonstraram, em 1941, a resposta dramática à castração em um paciente com câncer de próstata avançado (o que lhe valeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1966), bem como as posteriores publicações destes e outros autores sugerindo a rápida progressão clínica da doença após administração de testosterona, estabeleceu-se e solidificou-se o conceito de hormônio-dependência (*testosterona-dependência, ou T-dependência*) do câncer de próstata. A orquiectomia rapidamente se tornou tratamento de escolha para homens com doença avançada, e seus resultados clínicos reforçavam o conceito.[46,47]

O modelo da T-dependência não foi seriamente questionado até a década de 1990, quando o tratamento para o hipogonadismo começou a se popularizar por intermédio das formulações tópicas de testosterona. Um grande número de publicações demonstrava a melhora física e sexual experimentada por homens hipogonádicos submetidos a tratamento com testosterona e, de forma surpreendente, as taxas de CaP nos indivíduos tratados com a droga ativa não foram significativamente distintas daquelas observadas nos indivíduos dos grupos controles ou mesmo na população geral.[46-49]

Níveis séricos endógenos de testosterona parecem exercer efeitos limitados sobre as células prostáticas. Diversos estudos sugerem que a testosterona estimula o crescimento do CaP apenas em níveis muito baixos, próximos aos níveis de castração, e que variações na concentração de testosterona endógena dentro dos limites fisiológicos ou mesmo em níveis suprafisiológicos não parecem influenciar os níveis de PSA. Esse efeito limitado seria decorrente da saturação dos receptores androgênicos das células prostáticas.[46]

Monath e cols. investigaram a correlação entre os níveis séricos de testosterona e PSA em 150 pacientes sem CaP, com idade média de 60,1 anos. O PSA médio foi de 2,0 ng/mL e a testosterona total média de 458 ng/dL, porém não houve correlação entre ambos ($r = 0,054$, $p = 0,515$). O *Massachusetts Male Aging Study*, elegante estudo que envolveu 1576 homens, também não encontrou correlação entre níveis de PSA e de testosterona séricos.[15,49]

Estudos que analisaram concentrações suprafisiológicas de testosterona por meio de sua administração exógena também não identificaram elevações significativas, seja no nível de PSA, seja no volume prostático.[48,49]

Esses resultados demonstram de maneira convincente que variações da testosterona sérica em níveis fisiológicos

ou acima destes não parecem ter influência sobre a próstata, reforçando a capacidade finita dos receptores androgênicos de se ligarem à testosterona. Abaixo de algum valor sérico de testosterona, designado como *ponto de saturação*, há uma escassez relativa de testosterona ou DHT, quando, então, a concentração de androgênios se torna fator limitante à proliferação tecidual prostática, seja esta maligna ou benigna. Acima desse ponto, portanto, a concentração sérica de testosterona tem mínimo, ou nenhum efeito sobre a próstata.[13,45,46]

Esse modelo explica o efeito dramático observado após a redução da testosterona a níveis de castração em pacientes com CaP metastático, ao passo que, em homens sem câncer, o seu aumento suprafisiológico não interfere no volume prostático ou no PSA.

Nenhum estudo, contudo, conseguiu demonstrar com precisão a concentração de testosterona sérica capaz de saturar os receptores androgênicos prostáticos, mas há estudos em andamento a esse respeito.

Mais recentemente um interessante estudo publicado no JAMA em 2006 demonstrou os efeitos limitados da elevação endógena da testosterona sobre os níveis teciduais prostáticos (obtidos a partir de biópsia de próstata) de andrógenos e mais importantemente sobre a expressão gênica de diferentes genes e oncogenes e fatores de crescimento em nível de tecido prostático; aspecto que de sobremaneira reforça efeito limitado da testosterona sérica quando os receptores androgênicos prostáticos estiveram saturados.[50]

Compreende-se, portanto, por que homens normogonádicos apresentam taxas progressivamente maiores de neoplasia prostática histológica com o envelhecimento, mas somente um percentual inferior a 20% expressam essa doença de forma clínica e relevante. Outro aspecto importante é o fato de que os hipogonádicos, quando submetidos a biópsia de próstata ao entrar num programa de reposição hormonal com testosterona, têm diagnósticos de câncer de próstata em números surpreendentes de 14% quando considerados todos os indivíduos acima de 40 anos, sendo que essas taxas ascendem a 29% quando homens com mais de 60 anos são considerados. Quando uma população hipogonádica recebe TRT, no entanto, apenas aproximadamente 1% desenvolve câncer de próstata. Por que os outros homens que potencialmente tinham neoplasia de próstata oculta não desenvolveram doença clinicamente detectável merecem compreensão maior desta relação entre testosterona e câncer de próstrata.[51-53]

Durante anos um grande número de estudos foi realizado por distintos autores em diferentes partes do mundo tentando estabelecer uma relação causal entre níveis séricos de testosterona e risco de câncer de próstata.[54]

Meta-análise publicada pelo *Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group* em uma renomada revista, a *Journal National Cancer Institute*, avaliou os 18 melhores estudos prospectivos que tiveram como objetivo avaliar a relação entre níveis séricos de hormônios e os risco de câncer de próstata (totalizando 3886 homens com CaP e 6438 homens nos grupos-controle). O trabalho concluiu que nenhum dos andrógenos mais conhecidos (testosterona, di-hidrotestosterona ou seus metabólitos) apresentou relação com risco de câncer de próstata.[55]

Ainda nesse contexto, outra meta-análise, que incluiu 25 estudos retrospectivos comparando os níveis séricos de testosterona de homens com CaP com os de homens sem CaP, demonstrou que, em 4 desses estudos, homens com CaP efetivamente apresentaram níveis séricos mais elevados de testosterona. Entretanto, em 15 deles os níveis de testosterona foram semelhantes em homens com ou sem CaP. O mais surpreendente foi o fato de que em 6 desses estudos uma relação inversa foi observada, ou seja, homens com diagnóstico de câncer de próstata apresentaram níveis séricos de testosterona mais baixos do que aqueles que não tiveram esse diagnóstico.[56]

O real efeito da TRT a longo prazo sobre o risco de CaP permanence, portanto, desconhecido. O verdadeiro embargo que envolve este assunto é o tempo limitado de observação e o pequeno número de pacientes incluídos nos estudos. Estima-se que um ensaio clínico sobre TRT deva incluir no mínimo 6000 homens, seguidos por pelo menos 5 anos, para que se obtenha poder estatístico adequado para estimar o risco de câncer de próstata. Como não há expectativa de que um estudo de tamanha magnitude seja publicado nos próximos anos, resta a necessidade de manter uma monitorização rígida de efeitos adversos prostáticos em homens em TRT.

TRT em homens com câncer de próstata tratado

O questionamento mais relevante quando se contempla esta abordagem terapêutica diz respeito à influência dos níveis séricos endógenos de testosterona sobre o risco de recidiva bioquímica. São escassas as informações na literatura nesse contexto. Todavia percebe-se um número crescente de trabalhos demonstrando que em homens hipogonádicos tratados previamente por neoplasia prostática e sem sinais de recorrência podem ser candidatos a TRT.[57-62]

O primeiro estudo nesse contexto foi publicado por Kaufman e Graydon em 2004, incluindo 7 pacientes tratados por neoplasia prostática localizada por intermédio de prostatectomia radical (PR). Todos apresentavam neoplasias de prognóstico favorável. Ausência de sinais de recidiva da neoplasia em acompanhamento de 1 a 12 anos foi observada nesse estudo.[57]

Semelhantemente, estudo conduzido por Agarwal e Oefelein, que incluiu 10 homens hipogonádicos previamente submetidos à prostatectomia radical retropúbica e sem sinais de recidiva bioquímica, foi publicado. A maioria dos pacientes apresentava CaP com prognóstico favorável, mas um homem com escore de Gleason 8 foi incluído. A média de duração da TRT foi de 19 meses e nenhum caso de recidiva bioquímica foi observado no período de seguimento, apesar de os níveis séricos de testosterona total terem au-

mentado de forma categórica e sustentada, de uma média de 197 (95% IC: 145 a 248) para 591 ng/dL (95% IC: 469 a 713) após suplementação androgênica.[59]

Embora o número de pacientes nesses estudos seja singelo, a contribuição para literatura na compreensão dos fenômenos testosterona e CaP foram extremamente relevantes.

Talvez a mais importante contribuição da literatura neste contexto seja o artigo publicado por Shabsigh em 2009, no qual os autores avaliam a recorrência bioquímica em homens hipogonádicos, previamente submetidos a tratamento para câncer de próstata. Em 111 homens tratados, tanto por radioterapia (RT) quanto por prostatectomia radical, a recorrência bioquímica da neoplasia em indivíduos em TRT ocorreu em apenas 2 (1,8%) casos, bem inferior à observada na maioria das séries de prostatectomia radical. Entretanto, deve-se levar em consideração que esta população selecionada certamente é distinta da maioria das séries que avaliam a recorrência bioquímica em homens submetidos a tratamento com intenção curativa para CaP.[63]

Em 2009, Khera e colaboradores também publicaram estudo retrospectivo sobre TRT após PR. Cinquenta e sete pacientes com valores indetectáveis de PSA e margens cirúrgicas negativas receberam TRT por um tempo médio de 36 meses (1 – 136 meses). Os valores médios da testosterona aumentaram de 255 ng/dL para 459 ng/dL após a TRT ($p < 0,001$). Não houve aumento nos níveis de PSA após o início da TRT e, dessa forma, não houve diagnóstico de recorrência bioquímica, permitindo aos autores concluir que a TRT se mostrou segura em pacientes tratados para CaP.[60]

Adicionalmente, progressos no conhecimento da fisiopatologia e biologia molecular do câncer de próstata continuarão se desenvolvendo, e poderão auxiliar nas decisões clínicas. Por exemplo, é provável que a maioria dos pacientes candidatos a TRT tenha níveis basais de TT já acima dos valores necessários para saturar os receptores androgênicos prostáticos. Portanto, a TRT nesses casos exerceria pouco ou nenhum efeito adicional sobre a próstata (Tabela 7).

Tabela 7. *Evidências atuais para TRT em pacientes com CaP e DAEM.*

Evidência	NE	GR
O risco de um homem desenvolver CaP não se correlaciona com seus níveis séricos de T	1b	A
TRT em pacientes selecionados não aumenta o risco de CaP	1b	A
T baixa não é fator protetor para CaP	3	C
Altas concentrações de T não se correlacionam com pior prognóstico de CaP	3	C
Homens com CaP que zeraram o PSA após tratamento com intenção curativa podem ser incluídos em programas de TRT	3	C
O monitoramento do paciente em TRT deve ser regular e incluir PSA total sérico, exame digital da próstata e pesquisa de sintomas miccionais	4	C

Monitorização da terapia de reposição hormonal com testosterona

A compreensão do paciente e sua correta adesão ao tratamento e monitorização são fundamentais para a obtenção de sucesso clínico com benefício máximo e risco mínimo.

Uma vez iniciado o tratamento, sugere-se avaliar a resposta clínica em 2 a 3 meses, ajustando-se a dose em função de: (1) resposta inadequada; (2) testosterona em níveis subnormais; ou (3) surgimento de efeitos adversos.

A testosterona pode ter efeito estimulador direto ou indireto sobre a medula óssea, porém hematócrito > 54% sugere sobredose de tratamento, abuso da substância ou outra causa subjacente, e a TRT deve ter o esquema de administração ajustado ou, eventualmente, temporariamente suspenso.[19,41]

O PSA e o exame digital da próstata devem ser avaliados rotineiramente. As indicações de biópsia devem ser as mesmas utilizadas nos esquemas tradicionais de rastreamento de câncer de próstata (com atenção aos valores absolutos de PSA e especialmente à velocidade de aumento e tempo de duplicação).[12,19,42] Elevações do PSA do estado hipogonádico para o estado eugonádico podem ser esperadas e estas se situam em valores de aproximadamente 0,5 ng/mL. Quando essas elevações se situam entre 0,7 a 0,9 ng/mL, repetimos a medida do PSA em 3-6 meses e recomendamos a biópsia de próstata para qualquer elevação adicional. Finalmente, indicamos biópsia para qualquer elevação acima de 1ng/mL.

As formas não alquiladas de testosterona não são hepatotóxicas. Os estudos disponíveis na literatura não referem hepatotoxicidade com as formas de testosterona habitualmente empregadas no meio médico.[12] Esta é também uma das razões pelas quais não há necessidade do controle de provas de função hepática no homem em TRT (Tabela 8).

Tabela 8. *Recomendação de monitorização do paciente em TRT.*[12,19]

Tempo de tratamento	Avaliação indicada
Pré-tratamento	Ht/Hb, PSA total, testosterona total, perfil lipídico. Exame digital da próstata. Registrar sintomas miccionais. Considerar densitometria óssea.
2-3 meses	Acessar eficácia do tratamento: nível de testosterona e alívio dos sintomas. Considerar ajuste de dose.
3/3 meses no primeiro ano	Acessar alívio dos sintomas de DAEM, sintomas miccionais e apneia do sono.
Anualmente após o primeiro ano	Acessar alívio dos sintomas de DAEM, sintomas miccionais e apneia do sono. Ht/Hb, PSA total, testosterona total, perfil lipídico. Exame digital da próstata. Registrar sintomas miccionais. Considerar densitometria óssea.

Ht: hematócrito, Hb: hemoglobina.

Considerações finais

A deficiência androgênica é causa relevante de diferentes morbidades associadas ao envelhecimento, e existem evidências de que níveis reduzidos de testosterona estejam associados a mortalidade por várias causas. Entretanto, não existem evidências clínicas suficientes que justifiquem o uso de terapia de reposição hormonal no homem assintomático. Já em homens hipogonádicos, a TRT está relacionada com melhora significativa da performance física, psicológica e sexual, inclusive com ganho de massa muscular e óssea, sendo fortemente recomendada.

No que concerne ao diagnóstico do DAEM, é importante reforçar que esta não é uma entidade bioquímica que deva ser norteada exclusivamente pelo declínio dos níveis séricos de testosterona, mas sim, pelo conjunto de sinais e sintomas associados a essa diminuição. O principal objetivo da abordagem diagnóstica e terapêutica sugerida por este capítulo deve visar, portanto, a recuperação da qualidade de vida e da funcionalidade dos pacientes.

Quais dos seguintes sintomas se aplicam neste momento ao seu caso? Assinale o quadrado apropriado para cada sintoma. Para os sintomas que não se aplicam ao seu caso, assinale o quadrado "nenhum" (Quadro 1).

Quadro 1.

Sintoma e intensidade Nenhum (1) Leve (2) Moderado (3) Grave (4) Muitíssimo grave (5)					
1. Declínio da sua sensação de bem-estar geral (estado geral de saúde, sensação subjetiva)	1	2	3	4	5
2. Dores nas articulações e dores musculares, dor na base das costas, dor nas articulações, dor num membro, dores nas costas em geral	1	2	3	4	5
3. Sudorese excessiva (episódios inesperados súbitos de sudorese, independente de esforço físico)	1	2	3	4	5
4. Problemas de sono (dificuldade de adormecer, dificuldade de dormir toda a noite, acordar cedo e sentir-se cansado, sono agitado, insônia)	1	2	3	4	5
5. Aumento da necessidade de dormir (sentir-se frequentemente cansado)	1	2	3	4	5
6. Irritabilidade (sentir-se agressivo, facilmente perturbado com pequenas coisas, com humor instável)	1	2	3	4	5
7. Nervosismo (tensão, agitação, sentir-se desassossegado)	1	2	3	4	5
8. Ansiedade (sentimento de pânico)	1	2	3	4	5
9. Exaustão física / Falta de vitalidade (diminuição geral de performance, atividade reduzida, falta de interesse em atividades de lazer, sensação de produzir menos, de se esforçar para fazer atividades)	1	2	3	4	5
10. Diminuição da força muscular (sensação de fraqueza)	1	2	3	4	5
11. Estado de espírito depressivo (sentir-se em baixa, com falta de energia, alterações de humor, sensação de que nada vale a pena)	1	2	3	4	5
12. Sensação de que já passou o seu ponto máximo	1	2	3	4	5
13. Sentir-se esgotado / sentir que chegou ao ponto mais baixo	1	2	3	4	5
14. Diminuição do crescimento da barba	1	2	3	4	5
15. Diminuição da capacidade / frequência do desempenho sexual	1	2	3	4	5
16. Diminuição do número de ereções matinais	1	2	3	4	5
17. Diminuição do desejo sexual / da libido (ausência de prazer no sexo, ausência de desejo de relações sexuais)	1	2	3	4	5
Tem mais algum sintoma importante? DESCREVA-O.	SIM			NÃO	

Referências

1. Nieschlag E, Behre HM (eds). Andrology: male reproductive health and dysfunction. 3rd edn. Heidelberg: Springer, 2010.
2. Wu FC, Tajar A, Beynon M, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med 2010 Jul 8;363(2):123-35.
3. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:724.
4. Mohr BA, Guay AT, O'Donnel AB, McKinlay JB. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachussets Male Ageing Study. Clin Endocrinol 2005; 62:64-73.
5. Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay A, Kaufman J, Morgentaler A, Schulman C, Tan H.M, Torres L.O, Yassin A, Zitzmann M. Report of committee 14, Endocrine Aspects of Male Sexual Dysfunctions in Sexual Medicine, Sexual Dysfunction in men and women. F Montorsi, R Basson, G Adaikan, E Becker, A Clayton, F Giuliano, S Khoury, I Sharlip. July 2009. Eds, proceedings of third international consultation on Sexual Medicine, Paris, Health Publication Ldt 2010, pp 684-751. Condensed version in Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay A.T, Kaufman J.M, Morgentaler A, Schulman C, Tan H.M, Torres L.O, Yassin A, Zitzmann M, Endocrine Aspects of Male Sexual Dysfunctions. J Sex Med 2010;7:1627-1656.
6. Dandona P, Rosenberg MT, Practical Guide to Male Hypogonadism in the Primary Care Setting, Int J Clin Pract. 2010;64(6):682-696.
7. Coviello AD, Lakshman K, Mazer NA, Bhasins. Differences in the apparent metabolic clearance rate of testosterone in young and older men with gonadotropin suppression receiving graded doses of testosterone. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:4669-4675.
8. Chen H, Ge RS, Zirkin BR. Leydig cells: from stem cells to aging. Mol Cell Endocrinol 2009; 306:9-16.
9. Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy. Int J Endocrinol. 2012; 2012:625434.
10. Veldhuis JD, Liu PT, Keenan DM, Takahashi PY. Older men exhibit reduced efficacy of and heightened potency downregulation by intravenous pulses of recombinant human LH: a study in 92 healthy men. Am Physiol Endocrinol Metab 2012; 302:E117-E122.
11. Midzak A, Rone M, Aghazadeh Y, Culty M, Papadopoulos V. Mitochondrial protein import and the genesis of steroidogenic mitochondria. Mol Cell Endocrinol. 2011; 336:70-79.
12. Halmenschlager G, Rhoden EL, Riedner Ch. Calculated free testosterone and radioimmunoassay free testosterone as a predictor of subnormal levels of total testosterone. Int Urol Nephrol 2012 (44): 673-81.
13. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. N Engl J Med 2004; 350: 482–92.
14. Harman, SM, Metter, EJ, Tobin, JD, Pearson, J. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:724.
15. Feldman, HA, Longcope, C, Derby, CA, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:589.
16. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. Endocr Rev 2005 Oct;26(6):833-76.

17. Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab 2008 Jul;93(7):2737-45.
18. Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males – Official recommendations of ISSAM. The Aging Male, 2002; 5: 74-86.
19. Lunenfeld B, Saad F, Hoesi CE. ISA, ISSAM, and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: Scientific background and rationale. The Aging Male, 2005; 8 (2): 59-74.
20. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4241–7.
21. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:2536-2559.
22. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. J Androl 2009; 30: 1–9.
23. Hipogonadismo Masculino Tardio (Andropausa): Tratamento, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2004.
24. Sociedade Brasileira de Urologia. II Consenso Brasileiro de Disfunção Erétil. Campinas: Cultural; 2002. p.33-40.
25. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. J Androl 2009; 30: 1–9.
26. Heinmann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel C, Hummel W. A new 'aging males' symptoms rating scale. The aging Male, 1999; 2: 105-114.
27. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, Perry HM. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. Metabolism, 2000; 49: 1239-1242.
28. McKinlay JB, Longcope C, Gray A. The questionable physiologic and epidemiologic basis for a male climacteric syndrome: preliminary results from the Massachusetts Male Aging Study. Maturitas, 1989; 11: 103-115.
29. Johanes CB, Araujo AB, Feldmann HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinley JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. Journal of Urology, 2000; 163: 460-463.
30. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. Int J Clin Pract 2006; 60: 762–9.
31. Rhoden EL, Ribeiro EP, Teloken C, Souto CA. Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men. BJU Int. 2005 Oct;96(6):867-70.
32. Seftel AD. Male hypogonadism. Part I: epidemiology of hypogonadism. Int J Impot Res 2006; 18: 115–20.
33. Caminiti G, Volterrani M, Iellano F, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance and baroflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. J Am Coll Cardiol 2009 Sep 1;54(10):919-27.
34. Storer TW, Woodhouse L, Magliano L, et al. Changes in muscle mass, muscle strength and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men. J Am Geriatr Soc 2008 Nov;56(11):1991-9.
35. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. Ther Clin Risk Manag 2009 Jun;5(3):427-48.
36. Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male: a critical evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:2380-90.
37. World Health Organization. Nieschlag E, Wang C. Guidelines for the use of androgens. Geneva: WHO; 1992.
38. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men – uses and abuses. N Engl J Med 1996; 334: 707–14.
39. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, et al. High sérum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. J Cam Coll Cardiol 2011; 58:1674-1681.
40. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW. et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:2050-2058.
41. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo controlled trials. Mayo Clin Proc 2007; 82:29-39.
42. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse effects associated with testosterone administration. N Engl J Med 2010; 363:109-122.
43. Tenover JL. Testosterone replacement therapy and the prostate. Current Sexual Health Reports 2007; 4:79-82.
44. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Clinical Review 1: Adverse effects of testosterone in adult men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:2560-75.
45. Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. Eur Urol 2006;50: 935–9.
46. Morgentaler A and Traish AM: Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the Saturation Model and the limits of androgen-dependent growth. Eur Urol 2009; 55: 310.
47. Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941; 1: 293.
48. Cooper CS, Perry PJ, Sparks AE et al: Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. J Urol 1998; 159: 441.
49. Monath JR, McCullough DL, Hart LJ et al: Physiologic variations of serum testosterone within the normal range do not affect serum prostatespecific antigen. Urology 1995; 46: 58.
50. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:2351-61.
51. Morgentaler A. Testosterone replacement therapy and prostate cancer. Urol Clin North Am 2007;34:555–63.
52. Mohr BA, Feldman HA, Kalish LA, Longcope C, McKinlay JB. Are serum hormones associated with the risk of prostate câncer? Prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. Urology 2001;57:930-5.
53. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized placebo controlled trials. J Gerontol A Biol Med Sci 2005; 60:1451-7.
54. Rhoden EL and Morgentaler A: Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. J Urol 2003; 170: 2348.
55. Endogenous Hormones, Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: A collaborative analysis of 18 prospective studies. JNCI 2008;100:170–83.
56. Slater S et al., Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy. Drugs and Aging 2000; 17(6):431-9.
57. Kaufman, J. M., Graydon, R. J.: Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate carcinoma in hypogonadal men. J Urol, 172: 920, 2004.
58. Rhoden EL; Averbeck MA; Teloken PE. Androgen replacement in men undergoing treatment for prostate carcinoma. J Sex Med;5(9):2202-8, 2008 Sep.
59. Agarwal, P. K., Oefelein, M. G.: Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate carcinoma. J Urol, 173: 533, 2005.
60. Khera M, Grober ED, Najari B, Colen JS, Mohamed O, Lamb DJ, Lipshultz LI. Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. J Sex Med. 2009 Apr;6(4):1165-70. Epub 2009 Jan 22.
61. Sarosdy, M. F.: Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate carcinoma with brachytherapy. Cancer 2007; 109: 536.
62. Morales A., Black AM, Emerson LE. Testosterone administration to men with testosterone deficiency syndrome after external beam radiotherapy for localized prostate carcinoma: preliminary observations. BJU Int, 2008.
63. Shabsigh R et al., Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. IJIR 2009; 21:9-2.

Capítulo 27

Dra. Carmita H. N. Abdo
Dr. Gerson Pereira Lopes

Função sexual feminina

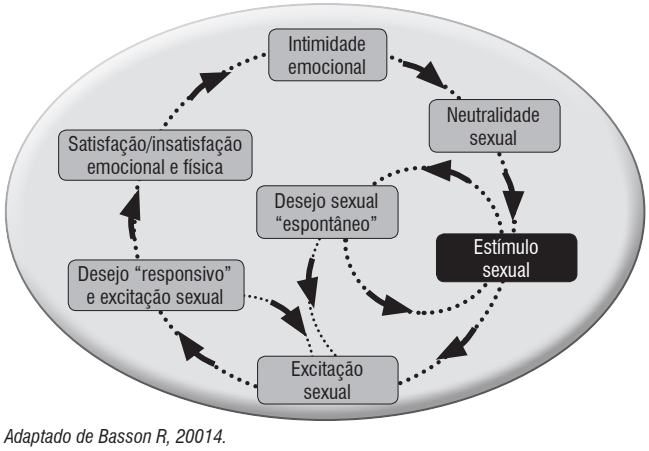
Palavras-chave: ciclo de resposta sexual, ciclo de vida da mulher, disfunções sexuais femininas, fatores de risco, diagnóstico, tratamento farmacológico, terapia sexual, fisioterapia, quociente sexual – versão feminina (QS-F)

Inicialmente sistematizado em quatro fases, tanto para homens como para mulheres, o ciclo de resposta sexual resultou composto de: desejo (duração de minutos a horas); excitação (duração de segundos a minutos); orgasmo (entre 3 e 15 segundos); resolução (duração de minutos a horas).

Tal modelo, ainda adotado pela Associação Psiquiátrica Americana (APA) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para diagnóstico e tratamento das disfunções sexuais femininas e masculinas, origina-se da formulação proposta por Masters e Johnson[1] (1966) e modificada por Helen Kaplan[2] (1970). Entretanto, alguns aspectos específicos da resposta sexual da mulher vêm sendo discutidos. São eles:[3,4]

- desejo e excitação femininos estão integrados, podendo um retroalimentar o outro, além de não serem distinguidos um do outro por boa parcela das mulheres;
- desejo sexual "espontâneo" é "gatilho" para o ciclo de resposta sexual de mulheres em relacionamentos recentes e em determinadas circunstâncias;
- desejo sexual "responsivo" (consequente a estímulo externo), mais que o "espontâneo", caracteriza o ciclo de resposta sexual da maioria das mulheres em relacionamentos de longa duração;
- elementos relacionais (não sexuais) são preditores da motivação sexual das mulheres. Ressentimentos, mágoas, constrangimento e medo, decorrentes de experiências prévias negativas, podem invalidar a estimulação sexual promovida pelo parceiro;
- do acima exposto deduz-se que o modelo feminino de resposta sexual é circular, ou seja, cada fase atua como estímulo à próxima e é estimulada pela anterior.[4] Diferentemente da progressão linear e sequencial (desejo, excitação e orgasmo), o ciclo de resposta feminino inclui elementos sexuais e não sexuais, os quais influenciam todas as fases (Figura 1);
- sentimentos de satisfação (não necessariamente orgasmo) ou insatisfação caracterizam o término do encontro sexual, ao final do ciclo.

Figura 1. *Modelo circular do ciclo de resposta sexual feminino.*



Adaptado de Basson R, 20014.

Disfunção sexual feminina

Disfunção sexual é a incapacidade para participar do relacionamento sexual com satisfação.[5] Mulheres, quando

sexualmente insatisfeitas, queixam-se especialmente da condição subjetiva da falta de prazer ou interesse, mais do que da falha de uma resposta específica (falta de excitação/lubrificação, por exemplo). Para os homens, são as dificuldades de desempenho sexual (falta de ereção ou descontrole da ejaculação) que mais incomodam.

Sabe-se que fatores psicológicos, socioculturais e biológicos influenciam a atividade sexual feminina em diferentes fases da vida. Por outro lado, a inter-relação desses fatores é pouco conhecida, em função da anatomia genital da mulher (menos exposta), mas também em consequência dos mitos e tabus referentes ao assunto. Além disso, as características do ciclo menstrual (fase estrogênica versus fase progesterônica) e as fases do ciclo de vida da mulher (menarca, gravidez, lactação, puerpério, climatério, menopausa e senilidade) alteram e são alteradas pela atividade sexual.[6,7]

As disfunções sexuais são caracterizadas por dificuldade em uma ou mais das fases da resposta sexual e/ou dor associada ao intercurso, resultando em prejuízo ao desejo e/ou ao desempenho, bem como à experiência subjetiva do prazer.[5,8] Portanto, tal alteração pode se manifestar de forma isolada ou combinada, afetando desejo e/ou excitação e/ou orgasmo.

Classificação e quadro clínico

A Classificação Internacional de Doenças – 10ª edição (CID-10) da OMS[5] sistematiza as disfunções sexuais da mulher de acordo com o que apresenta a tabela 1.

Pelo *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* – 4ª edição, Texto revisado (DSM-IV-TR) da APA,[8] as disfunções sexuais femininas são classificadas conforme apresentado na tabela 2.

Tabela 1. *Classificação das disfunções sexuais femininas, segundo a CID-10.*[5]

F52.0	Ausência ou perda do desejo sexual: perda do desejo sexual é o problema principal e não é secundário a outras dificuldades sexuais, tal como dispareunia. A falta de desejo não impede o prazer ou a excitação sexual, mas torna a iniciação da atividade sexual menos provável. Frigidez Transtorno hipoativo de desejo sexual
F52.1	Aversão sexual e ausência de prazer sexual: a perspectiva de interação sexual com um parceiro está associada a fortes sentimentos negativos e produz medo e ansiedade suficientes para que a atividade seja evitada. As respostas sexuais ocorrem normalmente e o orgasmo pode ser experimentado, mas existe falta do prazer apropriado. Anedonia (sexual)
F52.2	Falha de resposta genital: ressecamento vaginal ou falta de lubrificação são os principais desconfortos. A causa pode ser psicogênica ou orgânica (por exemplo, infecção ou deficiência de estrogênio na pós-menopausa). Raramente as mulheres queixam-se primariamente de ressecamento vaginal, exceto como um sintoma de deficiência de estrogênio na pós-menopausa. Transtorno de excitação sexual
F52.3	Disfunção orgásmica: o orgasmo não ocorre ou está bastante retardado. Pode ser situacional e, nesse caso, a etiologia provavelmente é psicogênica. É constante, quando fatores físicos ou constitucionais não podem ser facilmente excluídos, exceto por uma resposta positiva a tratamento psicológico. Anorgasmia psicogênica Inibição do orgasmo
F52.5	Vaginismo não orgânico: espasmo dos músculos que circundam a vagina, causando oclusão da abertura vaginal. A penetração do pênis é impossível ou dolorosa. Se for uma reação secundária a alguma causa local de dor, essa categoria não deve ser utilizada. Vaginismo psicogênico
F52.6	Dispareunia não orgânica: dor intensa durante o intercurso sexual. Frequentemente atribuída a uma condição patológica local, deve então ser apropriadamente categorizada. Em alguns casos, entretanto, nenhuma causa óbvia é aparente e fatores emocionais podem ser importantes. Essa categoria é usada somente se não houver outra disfunção sexual mais primária, como vaginismo ou ressecamento vaginal. Dispareunia psicogênica
F52.7	Impulso sexual excessivo: mulheres podem ocasionalmente queixar-se de impulso sexual excessivo como um problema por si só, usualmente durante o final da adolescência ou início da vida adulta. Quando o impulso é secundário a um transtorno afetivo ou quando ocorre durante os estágios iniciais de demência, o transtorno subjacente deve ser codificado. Ninfomania
F52.8	Outras disfunções sexuais não atribuídas a transtorno ou a doença orgânica. Dismenorreia psicogênica
F52.9	Disfunção sexual não atribuída a transtorno ou a doença orgânica não especificada.

Tabela 2. *Classificação das disfunções sexuais femininas, segundo DSM-IV-TR.8.*

Disfunções sexuais	
Transtornos do desejo sexual	
302.71	Transtorno de desejo sexual hipoativo
302.79	Transtorno de aversão sexual
Transtornos da excitação sexual	
302.72	Transtorno da excitação sexual feminina
Transtornos do orgasmo	
302.73	Transtorno do orgasmo feminino
Transtornos sexuais dolorosos	
302.76	Dispareunia (não atribuída a uma condição médica geral)
306.51	Vaginismo (não atribuído a uma condição médica geral)
Disfunção sexual atribuída a... (indicar uma condição médica geral)	
625.8	Transtorno de desejo sexual feminino hipoativo atribuído a... (indicar a condição médica geral)
625.0	Dispareunia feminina atribuída a ... (indicar a condição médica geral)
625.8	Outra disfunção sexual feminina atribuída a ... (indicar a condição médica geral)
Disfunção sexual induzida por substância	
302.70	Disfunção sexual sem outra especificação

Prevalência

O Estudo da Vida Sexual do Brasileiro (EVSB)[9] demonstrou que, em média, 26,6% das mulheres queixam-se de dificuldade de excitação, 26,2% referem anorgasmia, 17,8% têm dor à relação sexual e 9,5% têm desejo sexual hipoativo, prevalências essas que variam conforme a idade.[10] A dificuldade de excitação, por exemplo, ocorre a 28,0% das mulheres entre 18 e 25 anos, contra 38,1% das brasileiras acima dos 60 anos e 24,4% daquelas entre 41 e 50 anos.[9] Esses índices coincidem com aqueles de estudos populacionais de outros países.[11,12]

Diagnóstico

Sendo essencialmente sintomatológico, o diagnóstico das disfunções sexuais femininas baseia-se na queixa e nos elementos da anamnese. Exames subsidiários orientam a elucidação etiológica (para as disfunções de origem orgânica, como hipo/hipertireodismo, diabetes e dislipidemias, por exemplo).

Duração (superior a seis meses, persistente ou recorrentemente), presença de sofrimento ou desconforto, além de consequentes dificuldades interpessoais são os critérios diagnósticos.[8] Portanto, não apenas a deficiência na função sexual, mas também a insatisfação ou o desconforto da mulher e/ou do(a) seu(sua) parceiro(a) com essa condição devem ser identificados. Falhas eventuais, por si só, não definem um quadro disfuncional, visto que resultam de influências negativas que incidem sobre o cotidiano da mulher (como preocupações ou excesso de trabalho).

Em relação à época de início, a disfunção pode ser primária (quando ocorre desde a iniciação sexual) ou secundária (se advém após algum tempo de atividade sexual satisfatória). Quanto às circunstâncias, pode ser generalizada (quando presente com qualquer parceria ou condição) ou situacional (se ocorre em determinadas situações e/ou parcerias). Segundo a causa, a disfunção pode ser psicogênica, orgânica ou mista (psicogênica e orgânica). Importa saber, também, se a disfunção decorre de alguma condição médica geral ou sob uso de alguma medicação ou substância.[8] Para que se estabeleça a terapêutica correta, esse raciocínio diagnóstico se faz necessário.

Os critérios do DSM-IV-TR para o diagnóstico das disfunções sexuais femininas estão esquematizados na tabela 3.

Tabela 3. *Critérios diagnósticos para disfunções sexuais femininas, segundo o DSM-IV-TR.[8]*

A. Alteração nos processos próprios do ciclo de resposta sexual ou presença de dor associada ao intercurso.

B. Acentuado sofrimento ou dificuldade interpessoal.

C. Não é melhor explicado por outro transtorno do Eixo I e não está relacionado exclusivamente aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou de condição médica geral.

Considerar os subtipos pela identificação de início, contexto e fatores etiológicos associados, aspectos socioculturais, religiosos e relativos à idade e ao gênero do indivíduo:

- *Ao longo da vida* — este subtipo se aplica se a disfunção sexual está presente desde o início da vida sexual.
- *Adquirido* — aplica-se à disfunção sexual que se desenvolve apenas após um período de funcionamento sexual normal.

Um dos seguintes subtipos indica o contexto no qual a disfunção sexual ocorre:

- *Generalizado* — neste subtipo a disfunção sexual não está limitada a certas formas de estimulação, situações ou parceiros.
- *Situacional* — aplica-se quando a disfunção sexual está limitada a determinados parceiros, estimulação ou situações. Embora, na maior parte dos casos, as disfunções ocorram durante a atividade sexual com um parceiro, pode ser importante identificar disfunções que ocorram durante a masturbação.

Os subtipos abaixo indicam os fatores etiológicos associados com a disfunção sexual:

- *Decorrente de fatores psicológicos* — neste subtipo, supostamente fatores psicológicos desempenham papel importante para o início, a exacerbação ou a manutenção da disfunção sexual. Condições médicas gerais e substâncias não exercem qualquer papel na etiologia dessa disfunção sexual.
- *Decorrente de fatores combinados* — (1) fatores psicológicos supostamente desempenham um papel para o início, a exacerbação ou a manutenção da disfunção sexual; (2) uma condição médica geral ou o uso de substância também contribui, supostamente, mas não basta para explicar a disfunção sexual. Se uma condição médica geral ou o uso de substância (inclusive efeitos adversos de medicamentos) é suficiente para explicar a disfunção sexual, pode-se diagnosticar disfunção sexual atribuída a uma condição médica geral e/ou disfunção sexual induzida por substância.

Quando a estimulação pelo(a) parceiro(a) for insuficiente quanto ao foco, à intensidade e/ou duração, não se faz diagnóstico de disfunção sexual da mulher.[8] Recomenda-se, ainda, levar em consideração a idade e a experiência sexual dela, visto que as jovens e/ou menos experientes têm mais dificuldade para relaxar e lubrificar durante o ato, o que afasta o diagnóstico de disfunção sexual (pela ausência de experiência suficiente).

Sendo a dificuldade sexual melhor explicada por outra razão, o diagnóstico não se efetiva. Um exemplo é a falta de desejo sexual no contexto da depressão. Entretanto, quando a dificuldade sexual antecede o quadro depressivo ou apresenta especial relevância, valoriza-se tanto a disfunção do desejo quanto o quadro depressivo.[13] Portanto, a concomitância de disfunção sexual e alguma condição médica geral pode conduzir a dois diagnósticos distintos.

Se uma disfunção sexual (dispareunia, por exemplo) deflagrar outra (falta de desejo sexual), devem ser diagnosticadas ambas as disfunções.

Como a disfunção sexual masculina pode prejudicar o interesse e o desempenho da mulher, precipitando nela alguma dificuldade sexual (desejo hipoativo, por exemplo) a atividade sexual do(a) parceiro(a) deve ser investigada.

Por constituírem fatores de risco para a disfunção sexual feminina, também devem ser investigados: doenças subjacentes, condições e procedimentos médicos e uso de medicamentos e substâncias[14-16] (Tabela 4).

Quociente sexual – Versão feminina (QS-F)

Instrumentos diagnósticos foram desenvolvidos em outros países, validados e adaptados para o português do Brasil. Contudo, podem ser pouco acessíveis à população pesquisada, por características e restrições culturais dessa população. Some-se a isso que o método de aplicação pode não ser adequado, gerando viés, como por exemplo, quando o entrevistador acompanha as respostas da paciente, mesmo que ele seja seu médico. O método de aplicação que respeita a privacidade da respondente (autorresponsivo) obtém dados mais confiáveis.

O *Quociente sexual – versão feminina* (QS-F)[17] é um instrumento elaborado e validado no Brasil, com a finalidade de avaliar globalmente a função/satisfação sexual da mulher, além de avaliar cada domínio da resposta sexual, em particular. É composto por 10 questões, com alternativas de 0 a 5. O resultado da soma das 10 respostas deve ser multiplicado por 2, definindo um escore total que varia de 0 a 100. Exclusivamente para a sétima questão, o escore é obtido subtraindo-se de 5 o valor assinalado pela paciente. Ou seja: 5 – 2 = 3 (escore final da questão), por exemplo. Para as outras questões, o escore é o próprio número que a paciente assinalou na resposta.

O QS-F avalia a qualidade global de desempenho/satisfação sexual da mulher, por meio do escore total obtido. Também indica em quais fases e domínios da função sexual está(ão) a(s)dificuldade(s) de cada paciente, conforme demonstra a tabela 5. Todos esses dados devem ser confirmados pela anamnese e pelos exames comple-

Tabela 4. *Doenças, condições e procedimentos médicos, medicamentos e substâncias que interferem negativamente na função sexual feminina.*[14-16]

Doenças	Condições e procedimentos médicos	Medicamentos e substâncias
▪ Depressão ▪ Ansiedade ▪ Psicoses ▪ Doenças cardiovasculares ▪ Hipertensão ▪ Dislipidemia ▪ Diabetes mellitus ▪ Hipo/hipertireoidismo ▪ Doença de Addison ▪ Hipopituitarismo ▪ Câncer ▪ Insuficiência hepática ▪ Insuficiência renal ▪ Esclerose múltipla ▪ Doenças degenerativas	▪ Cirurgias pélvicas e perineais ▪ Traumas raquimedulares ▪ Estresse ▪ Incontinência urinária ▪ Contraceptivos orais ▪ Esterilidade ▪ Ciclo gravídico-puerperal ▪ Ciclo de vida ▪ Patologias pélvicas ▪ inflamações, endometriose, tumores, cistos, gravidez ectópica, algias ▪ Desordens genitais ▪ aderências clitoridianas, fibroses, vaginite atrófica, agenesia vaginal, vaginismo, infecções geniturinárias, debilidade muscular, leucorreia, hímen imperfurado, dismenorreia, transtorno pré-menstrual, vulvodinia	▪ Antidepressivos tricíclicos ▪ Estabilizadores de humor e anticonvulsivantes ▪ Neurolépticos ▪ Ansiolíticos (benzodiazepínicos) ▪ Inibidores da monoamina-oxidase ▪ Inibidores da recaptação da serotonina ▪ Diuréticos ▪ Anti-hipertensivos ▪ Antialérgicos ▪ Antiulcerosos (cimetidina) ▪ Anorexígenos ▪ Anticancerígenos ▪ Drogas de adição (inclusive nicotina) ▪ Hormônios (especialmente progesterona, corticoide)

Tabela 5. *Quociente Sexual – versão feminina (QS-F).*[17]

Questionário para a paciente

Responda este questionário, com sinceridade, baseando-se nos últimos 6 meses de sua vida sexual e considerando a seguinte pontuação:

0 → nunca
1 → raramente
2 → às vezes
3 → aproximadamente metade das vezes
4 → a maioria das vezes
5 → sempre

Questões	Domínios Avaliados*
1. Você costuma pensar espontaneamente em sexo, lembra de sexo ou se imagina fazendo sexo? ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Capacidade de criar fantasias sexuais
2. O seu interesse por sexo é suficiente para você participar da relação sexual com vontade? ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Desejo e interesse sexual
3. As preliminares (carícias, beijos, abraços, afagos etc.) a estimulam a continuar a relação sexual? ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Qualidade de respostas às preliminares
4. Você costuma ficar lubrificada (molhada) durante a relação sexual? ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Capacidade de excitação
5. Durante a relação sexual, à medida que a excitação do seu parceiro vai aumentando, você também se sente mais estimulada para o sexo? ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Continuidade da excitação, em sintonia com o(a) parceiro(a)
6. Durante a relação sexual, você relaxa a vagina o suficiente para facilitar a penetração do pênis? ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Preparo para a penetração
7. Você costuma sentir dor durante a relação sexual, quando o pênis penetra em sua vagina? ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Presença de dor à relação
8. Você consegue se envolver, sem se distrair (sem perder a concentração), durante a relação sexual? ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Foco no desejo e na excitação, ao longo do ato
9. Você consegue atingir o orgasmo (prazer máximo) nas relações sexuais que realiza? ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Capacidade para o orgasmo
10. O grau de satisfação que você consegue com a relação sexual lhe dá vontade de fazer sexo outras vezes em outros dias? ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Satisfação geral com a atividade sexual

** Pode-se, portanto, avaliar isoladamente cada domínio da função sexual (desejo, excitação, orgasmo, satisfação etc.) e, também, a soma deles (resultado global).*

Como calcular o QS-F

1º Some os pontos assinalados em cada questão (Q = questão)

$$Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + \mathbf{[5\text{-}Q_7]} + Q_8 + Q_9 + Q_{10}$$

2º Multiplique por 2 o total da soma e confira com o resultado abaixo

Padrão de desempenho sexual (resultado global)

82 - 100 pontos → bom a excelente
62 - 80 pontos → regular a bom
42 - 60 pontos → desfavorável a regular
22 - 40 pontos → ruim a desfavorável
0 - 20 pontos → nulo a ruim

mentares, visto que os questionários auxiliam, mas não concluem o diagnóstico.

O QS-F indica qual(is) aspecto(s) da atividade sexual apresenta(m) dificuldade(s). São domínios da função sexual avaliados pelo QS-F: desejo, fantasias e interesse sexual (questões 1, 2 e 8); preliminares (questão 3); excitação pessoal e sintonia com o parceiro (questões 4 e 5), conforto (questões 6 e 7), orgasmo e satisfação (questões 9 e 10). A Tabela 5 demonstra como aplicar o questionário e interpretar os resultados. Especial atenção recomenda-se para a avaliação da questão 7 (conforme explicação em *Como calcular o QS-F*, na base da Tabela 5).

Na validação do QS-F foi demonstrado que mulheres com escore total ≥ 62 apresentam condição sexual satisfatória, genericamente.[17] Sempre que uma resposta tiver índice ≤ 2 (exceto na questão 7), é indicativo de alguma dificuldade específica. Assim sendo, escore ≤ 2 para as questões 1, 2 e 8 indica que o desejo sexual é insuficiente para que a mulher se interesse e se satisfaça com o ato sexual. As questões de número 3, 4, 5 e 6 avaliam aspectos da excitação (reação às preliminares, lubrificação, sintonia com o parceiro e recepção à penetração). Índices ≤ 2 para essas questões são sugestivos de pior capacidade de envolvimento e de resposta ao estímulo sexual. Menor capacidade para o orgasmo e insatisfação com o relacionamento sexual resultam em escores ≤ 2 para as questões 9 e 10. Já na questão 7, quanto maior o escore, maior é a dor à relação (dispareunia).

O QS-F também pode ser útil na avaliação da eficácia da intervenção terapêutica para as disfunções sexuais, no consultório e em pesquisa clínica, bem como na estratificação de pacientes em estudos clínicos ou observacionais.

Raciocínio diagnóstico e prognóstico

Fatores predisponentes e desencadeadores representam os "gatilhos" para a dificuldade sexual, enquanto os fatores mantenedores definem o contexto recente que afeta a função sexual[8,18,19] (Tabela 6). A investigação desses fatores auxilia na identificação da origem da queixa sexual e orienta a conduta terapêutica a ser adotada.

Tabela 6. *Fatores predisponentes, desencadeadores e mantenedores associados às disfunções sexuais na mulher.*

Fatores predisponentes	
▪ Educação rígida	▪ Experiência sexual traumática
▪ Informação inadequada ou insuficiente, mitos, tabus e preconceitos	▪ Insegurança no desempenho do papel sexual social
▪ Relações familiares conflituosas	▪ Técnicas sexuais inadequadas
▪ Tendências religiosas	▪ Impulso/interesse sexual reduzido
Fatores desencadeadores	
▪ Expectativas inadequadas	▪ Preocupação com problemas orgânicos
▪ Relacionamentos extraconjugais ou desarmônicos	▪ Depressão e ansiedade
▪ Disfunção sexual do(a) parceiro(a)	▪ Envelhecimento e mudanças involutivas fisiológicas
▪ Gravidez, parto, lactação e menopausa	▪ Problemas geniturinários
▪ Experiência sexual traumática	▪ Saúde geral deficitária
Fatores mantenedores	
▪ Saúde geral deficitária	▪ Ansiedade em relação ao desempenho sexual
▪ Antecipação do fracasso	▪ Distúrbio psiquiátrico
▪ Perda ou ausência de atração pelo(a) parceiro(a)	▪ Distorções cognitivas em relação à sexualidade
▪ Discórdia no relacionamento	▪ Estimulação inadequada, precedendo o coito
▪ Medo da intimidade	▪ Prejuízo da autoimagem e autoestima
▪ Falta de comunicação entre os parceiros	▪ Informação inadequada sobre a sexualidade
▪ Sentimentos negativos	

Adaptado de Graham CA et al., 2004;[18] Abdo CH et al., 2005.[19]

Tratamento

A OMS preconiza que a atividade sexual segura e prazerosa é um dos indicadores de qualidade de vida.[20] As disfunções sexuais da mulher, por sua vez, repercutem negativamente sobre vários aspectos da vida: relacionamento geral com o(a) parceiro(a), autoimagem, trabalho, relacionamento familiar e social.[6] Podem conduzir, ainda, a quadros depressivos e/ou ansiosos, gerando um ciclo vicioso.[9]

Farmacoterapia, terapia sexual e mais raramente cirurgias são as opções de tratamento para as disfunções sexuais femininas.

Tratamento farmacológico

Na avaliação das opções medicamentosas, deve-se ter em mente as fases da resposta sexual feminina (desejo, excitação e orgasmo). Cada uma dessas fases pode apresentar comprometimento específico ou associado à(s) outra(s). As medicações para disfunções sexuais femininas ainda não contam com grande especificidade, razão pela qual a literatura cita a mesma droga para diferentes comprometimentos funcionais.

É recomendado que, ao prescrever medicamentos, também sejam avaliados os aspectos psicossociais que possam estar na gênese da disfunção sexual, seja de maneira isolada (disfunção sexual psicogênica) ou somada ao distúrbio orgânico (disfunção sexual mista). Na vigência de problemas intra e/ou interpessoais relevantes, não devem ser esperados resultados apenas pela medicação, havendo necessidade de atendimento psicoterápico concomitante (psicoterapia, terapia sexual ou terapia de casal).[21]

Disfunções sexuais induzidas por antidepressivos

Há poucos estudos sobre drogas facilitadoras da resposta sexual feminina.[22] Tem sido mais investigado o efeito de "antídotos" para disfunções sexuais induzidas por antidepressivos: bupropiona (150-300 mg/dia), trazodona (50-100 mg/dia), ioimbina (10,8 mg, duas horas antes da relação sexual) e undecanoato de testosterona (40 mg/dia, por 15 dias, com pausa de 15 dias, observadas as contraindicações).[15,23] Esses medicamentos, nas dosagens aqui apresentadas, devem ser utilizados juntamente com o antidepressivo que está induzindo a disfunção sexual. A dose desse antidepressivo deve, nesse caso, ser reduzida à metade. Por exemplo: fluoxetina (10 mg/dia) + bupropiona (150 mg/dia).

Desejo sexual hipoativo

Não há marcadores clínicos para mensurar o desejo sexual. Por essa razão sua abordagem depende exclusivamente de boa anamnese, exame físico e exame psíquico. O conhecimento fisiológico desta fase da resposta sexual ainda está em desenvolvimento. Neurotransmissores, esteroides sexuais e outros hormônios têm sido estudados.[24] O tratamento de doenças psiquiátricas, como depressão e transtornos de ansiedade, pode resultar em efeitos adversos sobre a função sexual, o que deve ser avaliado.[25]

Bupropiona, trazodona, ioimbina, testosterona (e outros esteroides sexuais) e tibolona são alguns dos medicamentos que vêm sendo investigados para melhorar a libido feminina.[14]

Excluídas causas psicológicas e hormonais que conduzem ao desejo sexual hipoativo, a bupropiona pode ser prescrita, pois tem efeito pró-sexual mesmo em mulheres não deprimidas.[26] O mecanismo de ação é complexo e se dá pela ativação de estruturas cognitivas e emocionais do sistema nervoso central, com aumento da dopamina, diminuição da prolactina e aumento do sulfato de di-hidroepiandrosterona (SDHEA). Quando o uso de testosterona está contraindicado (nos casos de câncer de mama, por exemplo) ou não há hipoandrogenismo clínico e laboratorial, são observados bons resultados com bupropiona, desde que não haja contraindicação (presença ou história de anorexia, bulimia, ansiedade, uso abusivo de álcool, uso de drogas ilícitas e história de crise convulsiva).[27] A dose inicial é de 150 mg/dia, podendo chegar a 300 mg/dia, sempre pela manhã.[28]

Trazodona (50-100 mg/dia) e ioimbina (5,4 mg/dia) são menos prescritas do que testosterona, bupropiona e tibolona, sendo mais utilizadas como "antídotos", quando o bloqueio da resposta sexual ocorre pelo uso de antidepressivos.[14,15]

Se a inibição do desejo sexual (assim como a dificuldade de excitação sexual) é devida à hiperprolactinemia, estão indicadas drogas que normalizam o nível de prolactina,[29] tais como bromocriptina (iniciar com 1,25 mg/dia, VO, à noite durante uma semana; em seguida a mesma dosagem, duas vezes/dia; se necessário, a dose pode ser aumentada para 2,5 mg a cada três ou sete dias) ou cabergolina (iniciar com 0,25 mg, VO, duas vezes por semana ou 0,5 mg uma vez por semana; incrementos de 0,25 mg a 1 mg duas vezes por semana podem ser prescritos),[30] independentemente de a testosterona estar baixa. No caso de prolactina alta e testosterona baixa, a terapia androgênica é ineficaz, se não houver prévia redução do nível de prolactina.

Os andrógenos têm papel essencial sobre a função sexual feminina, influenciando o desejo, o humor, a energia e o bem-estar. Baixos níveis de testosterona resultam em alterações na função sexual feminina, embora não obrigatoriamente sejam o fator determinante para tais alterações.[31] A partir da quarta década da vida da mulher há diminuição das concentrações plasmáticas de testosterona total, precedendo a de estrógeno.[32] Além da idade, ooforectomia, insuficiência ovariana, insuficiência adrenal, doenças crônicas e hipopituitarismo afetam a produção do hormônio, bem como tratamento com fármacos (corticosteroides e estrogênios).[33]

Terapia androgênica para desejo sexual hipoativo pode ser cogitada para mulheres pós-menopausadas, pós-qui-

mio e radioterapia em ovário ou pós-ooforectomia, desde que sob tratamento estrogênico. Recomenda-se administrar baixas doses (1,25-2,5 mg/dia de metiltestosterona, por exemplo) e pelo menor tempo possível.[34] Observandas as contraindicações e mantida a monitoração adequada, pode-se administrar um dos esquemas de terapia androgênica abaixo descritos:[35,36]

1. metiltestosterona (1,25-2,5 mg/dia, VO): nessa dose, o efeito negativo sobre o fígado é pouco provável, porém deve-se monitorar a função hepática e a concentração de HDL;
2. undecanoato de testosterona (40 mg/dia, VO): usar por 15 dias e interromper por 15 dias; administração após o jantar, em função da absorção linfática. Parece ser o melhor esquema;
3. propionato de testosterona 2%, veículo creme (q.s.p 30 gramas): usar 4 vezes por semana na vulva (clitóris e entrada da vagina), de segunda a quinta-feira à noite, com descanso nos finais de semana.

No Brasil apenas a opção 2 é comercializada. As opções 1 e 3 devem ser manipuladas. Também a testosterona transdérmica não está disponível. A forma injetável para mulheres pode ser obtida por manipulação, em dose inferior à masculina (por exemplo, enantato de testosterona: 10-30 mg/IM, a cada 3 semanas).[33]

A terapia androgênica deve observar várias recomendações e contraindicações, conforme orienta a *North American Menopause Society* (NAMS):[34]

- somente mulheres na pós-menopausa com sintomas de insuficiência androgênica (humor disfórico, perda da sensação de bem-estar e da energia, diminuição da libido, persistência de sintomas vasomotores, por exemplo), excluídas outras causas, são candidatas à terapia androgênica;
- não se deve indicar terapia androgênica desacompanhada de terapia estrogênica;
- a terapia androgênica deve ser administrada em baixas doses e por curto período;
- a via transdérmica (adesivos, cremes e gel) parece ser preferível à via oral;
- a terapia androgênica não deve ser indicada a pacientes com câncer de mama ou de endométrio, doença cardiovascular e doença hepática;
- deve haver monitoramento dos resultados com base na melhoria da função sexual, do bem-estar e no aparecimento de efeitos adversos.

Os efeitos adversos da terapia androgênica (hirsutismo facial e corporal, acne, agravamento da voz e aumento de peso) estão relacionados com a dose empregada, a via de administração e a sensibilidade da paciente, sendo reversíveis com a suspensão do tratamento.[33]

Em mulheres pós-menopausadas com desejo sexual hipoativo pode-se prescrever tibolona (2,5 mg/dia), um gonadomimético de ação múltipla (supressão de sintomas climatéricos, prevenção da atrofia genital e da osteoporose, ação positiva sobre o humor e a função sexual).[14,37] O benefício sobre o desejo sexual decorre do efeito androgênico direto e do aumento da biodisponibilidade de testosterona endógena. Tem a vantagem de não provocar virilização. Pacientes que fazem uso de tibolona referem melhora do desejo sexual e do bem-estar, além de maior receptividade sexual e prazer.[37,38]

No climatério, a terapia hormonal com estrogênio ou estrogênio-progestagênio melhora o desejo sexual, apenas quando este estiver prejudicado por intercurso doloroso, decorrente de atrofia da mucosa vaginal (por deficiência estrogênica). Níveis baixos de estrogênios também causam encurtamento e estreitamento do canal vaginal, perda de elasticidade desses tecidos, rarefação dos pelos pubianos e menor lubrificação vaginal durante a fase de excitação. Tais alterações podem produzir dor durante a penetração, levando a mulher à perda do interesse pela atividade sexual.[39] Porém, em mulheres pós-menopausadas que referem diminuição da libido não referenciada à dor, o uso de androgênios (desde que não haja contraindicações) ou de tibolona é necessário.[38,39] Por outro lado, com o advento da menopausa e respectivos sintomas vasomotores (ondas de calor e sudorese) a terapia hormonal visa suprimir tais sintomas, os quais impedem a mulher de vivenciar a atividade sexual satisfatória.[40,41]

Nos casos de aversão sexual (quando o estímulo sexual causa grande desconforto e não apenas indiferença), os resultados são melhores caso associada terapia sexual e ansiolíticos,[42] como alprazolam (0,5-2,0 mg/dia) ou buspirona (20-30 mg/dia). Há tendência atual de considerar a aversão sexual relacionada aos transtornos de ansiedade, não constituindo, portanto, uma expressão mais grave de desejo sexual hipoativo.[15]

Transtorno da excitação sexual

Estrogênios e/ou androgênios são os fármacos mais utilizados no tratamento do transtorno da excitação em mulheres. Sildenafila, vardenafila e tadalafila (drogas de uso oral, inibidoras da fosfodiesterase tipo 5),[43,44] assim como alprostadil (droga vasoativa, injetável no corpo cavernoso do clitóris)[45] também vêm sendo pesquisados para transtornos de excitação/orgasmo femininos.

A reposição estrogênica sistêmica ou tópica é o tratamento de escolha para a atrofia urogenital, que leva a transtorno de excitação sexual na mulher. O estrogênio (de uso tópico) sob a forma de creme também é absorvido sistemicamente (no caso de estrogênios conjugados), razão pela qual o crescimento endometrial deve ser monitorado, em pacientes que ainda tenham útero. O promestrieno, por sua vez, exerce ação tópica sobre a mucosa vaginal, sem efeitos sistêmicos significativos, podendo ser utilizado mesmo quando existirem contraindicações absolutas para os estrogênios. Outra opção é o estriol, com pouco efeito endometrial. Nos casos em que a queixa está relacionada

apenas à atrofia da mucosa, ou seja, ressecamento vaginal e dispareunia, a administração local é preferível.[46]

Transtorno do orgasmo

A terapia medicamentosa para essa finalidade ainda é incipiente, até porque a quase totalidade dos casos de anorgasmia feminina **é** atribuída a bloqueio emocional. Inibidores da fosfodiesterase tipo 5, androgênios, estrogênios, tibolona e alprostadil podem ser opções terapêuticas futuras.[47] Bupropiona (150-300 mg/dia) tem utilidade no tratamento de retardo/inibição orgásmica, quando a causa psicológica não é relevante.[26] Nos raros casos em que o orgasmo é prejudicado por fimose de clitóris, pequena cirurgia se impõe.[48]

Inibição do orgasmo pela utilização de antidepressivos é frequente, sobretudo em função de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Ioimbina (16,2 mg/dia), ciproeptadina (8,6 mg/dia) e amantadina (200 mg/dia) são alguns dos "antídotos" no manuseio desses casos.[49]

Diante da queixa de anorgasmia associada ao uso de medicamentos, deve ser considerada a possibilidade de substituí-los por outros com menor efeito adverso sobre a função sexual.

Dispareunia e vaginismo

Quando a dor à relação for devida a uma condição orgânica, o tratamento medicamentoso ou cirúrgico dependerá da etiologia: cirurgia nos casos de septo vaginal congênito ou aderências pélvicas, antifúngicos/anti-inflamatórios para vulvovaginites, por exemplo.[39] Quando a dispareunia tem base psicogênica, recomenda-se terapia sexual.[50]

Em caso de vaginismo, pode-se combinar ansiolítico ou ISRS (para alívio da tensão/medo), fisioterapia (para alívio da tensão/contratura muscular)[39] e terapia sexual (para trabalhar a atividade sexual).[50,51] Aplicação de toxina botulínica tem apresentado resultados, porém mais estudos são necessários.[39]

Terapia sexual

A terapia sexual está indicada, quando a disfunção sexual é psicogênica ou mista (orgânica e psicológica). Pode ser breve, com 16 a 20 sessões ou 20 a 30 sessões, sendo uma sessão por semana. A prescrição de tarefas terapêuticas (diferencial com a terapia convencional) aplica-se a todas as disfunções sexuais.[52] Resultados melhores são obtidos na anorgasmia (principalmente a primária, ou seja, aquela que ocorre desde o início da vida sexual) e no vaginismo. Já o desejo sexual hipoativo feminino tem pior prognóstico e exige tratamento mais longo. Em geral, são casos em que há maior resistência à terapia sexual, particularmente quando a disfunção é primária ou quando o parceiro, por alguma razão, não deseja participar.[50]

Na terapia sexual de base cognitivo-comportamental são combinadas estratégias de abordagem dos eixos corporal (técnicas de autofocagem, por exemplo), cognitivo (autorização à masturbação) e afetivo-relacional (treinamento da assertividade e foco nas sensações).[53]

Psicoterapia individual (não-sexual) e/ou terapia de casal estão indicadas se o problema for mais complexo, envolvendo aspectos pessoais e relacionais.

Desejo sexual hipoativo

Uma vez afastados componentes orgânicos e biológicos (doenças sistêmicas/psiquiátricas, uso de medicamentos com efeitos adversos sobre a libido) e conflitos conjugais importantes, a terapia sexual pode ser indicada. Treinamento de fantasias, foco nas sensações, exercícios de Kegel, coito não exigente, distração cognitiva, interrupção do pensamento e dessensibilização *in vivo* são algumas das técnicas utilizadas na terapia sexual para transtornos do desejo.[50,54]

Se há conflitos conjugais importantes, recomenda-se terapia de casal.

Transtorno da excitação sexual

A terapia sexual está indicada quando o transtorno de excitação for subjetivo (há lubrificação, porém não há prazer).[54] Problemas psicológicos significativos podem ser a causa, bem como preliminares sexuais inadequadas ou pobres. Atualmente trata-se como um só problema o bloqueio desejo-excitação.

Transtorno do orgasmo

O tratamento da anorgasmia deve se iniciar com o esclarecimento, para a paciente, sobre o que é o orgasmo, bem como dirimir expectativas irreais e mitos que permeiam essa etapa da resposta sexual. É fundamental informar que prazer sexual não é sinônimo de orgasmo e nem toda relação sexual satisfatória é obrigatoriamente orgásmica. Recomenda-se trabalhar as fantasias sexuais, pois são elas que proporcionam os estímulos cerebrais para a resposta sexual completa.[50]

Mulheres que nunca sentiram o clímax sexual devem inicialmente ser orientadas a conhecer seu corpo, em particular os genitais, por meio da automanipulação. A técnica masturbatória de LoPiccolo, ensina o autoconhecimento, sendo mais eficaz naquelas com anorgasmia primária.[55]

Para as mulheres que conseguem atingir o orgasmo na masturbação, mas não no intercurso, são indicadas técnicas auxiliadas pelo parceiro. Por exemplo, a "manobra de ponte": na posição lado a lado ou com a mulher na posição superior, o clitóris é estimulado manualmente (por ele ou por ela). Quando o nível de excitação estiver alto, próximo de atingir o orgasmo, interrompe-se o estímulo. Na sequência, é feita a penetração, com movimentos e sem estímulo manual. Outro método é a autoestimulação clitoridiana associada à contração dos músculos perineais e à movimentação da pelve.

Dispareunia e vaginismo

A terapia sexual está indicada nos casos de dispareunia de causa psicogênica e vaginismo, especialmente a técnica de dessensibilização sistemática. Há necessidade de treinamento do profissional para aplicar a terapêutica de modo adequado e eficaz.[39]

O vaginismo instala um ciclo vicioso de medo → tensão → aumento de contratura muscular → dor → medo.[56] O primeiro passo é orientar o casal para a supressão temporária das tentativas de coito e associar terapia sexual, fisioterapia (dilatadores e eletroestimulação) e medicação.[39,51]

Prevenção

Para prevenir as disfunções sexuais femininas, algumas medidas de ordem geral, bem como educação sexual devem ser disponibilizadas à mulher. A tabela 7 resume essas recomendações.

Tabela 7. *Prevenção das disfunções sexuais femininas.*

Educação sexual	Medidas gerais
▪ Informar sobre os fatores biológicos e psicossociais que interferem na resposta sexual ▪ Explicar sobre anatomia, função sexual e alterações do comportamento sexual nas diferentes fases da vida da mulher	▪ Orientar sobre a necessidade de manter bons hábitos alimentares e atividade física ▪ Recomendar técnicas de relaxamento e mudança da rotina ▪ Esclarecer sobre o impacto negativo que o consumo abusivo de álcool e o uso de drogas ilícitas exercem sobre a função sexual

Conclusão

Na atualidade, as disfunções sexuais femininas já estão bem-definidas e classificadas, bem como seus fatores predisponentes, desencadeadores e mantenedores. Critérios diagnósticos foram estabelecidos. Por outro lado, cogita-se que o ciclo de resposta sexual da mulher tenha aspectos específicos que mereçam atenção diferenciada.

Além disso, a prevenção e o tratamento das disfunções sexuais femininas ainda necessitam ser melhor estudados. Anamnese sexual rotineira nos consultórios e mais estudos clínicos podem constituir importantes recursos para avanços nessa área.

Referências

1. Masters WH, Johnson VE. Human sexual response. Boston: Little, Brown and Co., 1966.
2. Kaplan HS. A nova terapia do sexo. 3ª ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1977.
3. Leiblum SR. Redefining female sexual response. Contemporary Ob/Gyn. 2000;45:120-6.
4. Basson R. Human sex response cycles. J Sex Marital Ther. 2001;27:33-43.
5. Organização Mundial da Saúde (OMS). Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
6. Graziottin A, Leiblum S. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopause transition. J Sex Med. 2005;2(3 suppl):S133-45.
7. Basson R. Recent advances in women's sexual function and dysfunction. Menopause. 2004;11(6 Pt 2):714-25.
8. Associação Psiquiátrica Americana (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Texto revisado (DSM-IV-TR). Tradução Cláudia Dornelles. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2002. p. 514-38.
9. Abdo CHN. Descobrimento sexual do Brasil. São Paulo: Summus, 2004.
10. Abdo CH, Valadares AL, Oliveira WM Jr, Scanavino MT, Afif-Abdo J. Hypoactive sexual desire disorder in a population-based study of Brazilian women: associated factors classified according to their importance. Menopause. 2010;17(6):1114-21.
11. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Ginge C, Moreira E, Wang T. Sexual problems among women and men aged 40-80 years: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. Int J Impot Res. 2005;17:39-57.
12. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, Fugl-Meyer AR, Laumann EO, Lizza E, Martin-Morales A. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. J Sex Med. 2004;1:35-9.
13. Abdo CH, Fleury HJ. Aspectos diagnósticos e terapêuticos das disfunções sexuais femininas. Rev Psiq Clín. 2006;33:162-7.
14. Brotto LA, Bitzer J, Laan E, Leiblum S, Luria M. Women's sexual desire and arousal disorders. In: Montorsi F, Basson R, Adaikan G, Becher E, Clayton A, Giuliano F, Khoury S, Sharlip I. Sexual medicine – Sexual dysfunctions in men and women. Paris: Health Publication; 2010. p. 1149-205.
15. Clayton AH, Balon R. The impact of mental illness and psychotropic medications on sexual functioning: the evidence and management. J Sex Med. 2009;6(5):1200-11.
16. Basson R, Incrocci L, Rees P, Wang R, Morales AM, Schover L, Krychman M, Montejo AL, Sadovsky R. Sexual function in chronic illness and cancer. In: Montorsi F, Basson R, Adaikan G, Becher E, Clayton A, Giuliano F, Khoury S, Sharlip I. Sexual medicine – Sexual dysfunctions in men and women. Paris: Health Publication; 2010. p. 405-95.
17. Abdo CHN. Elaboração e validação do Quociente Sexual – versão feminina. Rev Bras Med. 2006;63(9):477-82.
18. Graham CA, Sanders SA, Milhausen RR, McBride KR. Turning on and turning off: A focus group study of the factors that affect women's sexual arousal. Arch Sex Behav. 2004;33:527-38.
19. Abdo CH, Oliveira Jr WM, Moreira Jr E, Afif-Abdo J, Fittipaldi JA. The impact of psychosocial factors on the risk of erectile dysfunction and inhibition of sexual desire in a sample of the Brazilian population. Sao Paulo Med J. 2005;123(1):11-4.
20. World Health Organization. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med. 1995;41(10):1403-9.
21. Lopes GP. O uso de medicamentos na sexualidade feminina. Rev Bras Med. 2002;59:670-72.
22. Brown AD, Blagg J, Reynolds DS. Designing drugs for the treatment of female sexual dysfunction. Drug Discov Today. 2007;12(17-18):757-66.
23. Clayton AH, West SG. The effects of antidepressants on human sexuality. Primary Psychiatry. 2003;10(2):62-70.
24. Pfaus JG. Pathways of sexual desire. J Sex Med. 2009;6(6):1506-33.
25. Clayton AH, Maserejian NN, Connor MK, Huang L, Heiman JR, Rosen RC. Depression in premenopausal women with HSDD: baseline findings from the HSDD Registry for Women. Psychosom Med. 2012;74(3):305-11.
26. Modell JG, May RS, Katholi CR. Effect of bupropion-SR on orgasmic dysfunction in nondepressed subjects: a pilot study. J Sex Marital

Ther. 2000;26(3):231-40.

27. Dhillon S, Yang LP, Curran MP. Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. Drugs. 2008;68(5):653-89.
28. Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. J Clin Psychopharmacol. 2004;24(3):339-42.
29. Kadioglu P, Yalin AS, Tiryakioglu O, Gazioglu N, Oral G, Sanli O, Onem K, Kadioglu A. Sexual dysfunction in women with hyperprolactinemia: a pilot study report. J Urol. 2005;174(5):1921-5.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - hiperprolactinemia. Portaria Nº 208, de 23 de abril de 2010. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2010.
31. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. JAMA. 2005;294(1):91-6.
32. Mushayandebvu T, Castracane VD, Gimpel T, Adel T, Santoro N. Evidence for diminished midcycle ovarian androgen production in older reproductive aged women. Fertil Steril. 1996;65(4):721-3
33. Fernandes CE, Strufaldi R, Steiner ML, Pompei LM. Uso de andrógenos em mulheres. In: Clapauch R. Endocrinologia feminina e andrologia. São Paulo: A. C. Farmacêutica, 2012. p. 347-59.
34. NAMS Position Statement. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2005;12(5):497-511.
35. Woodis CB, McLendon AN, Muzyk AJ. Testosterone supplementation for hypoactive sexual desire disorder in women. Pharmachotherapy. 2012;32(1):38-53.
36. Fernandes CE, Rennó Jr. J, Nahas EAP, Melo NR, Ferreira JAS, Machado RB, Peixoto S. Síndrome de insuficiência androgênica: critérios diagnósticos e terapêuticos. Rev Psiquiatr Clín. 2006;(33)3:152-61.
37. Kenemans P, Speroff L; International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. Maturitas. 2005;51(1):21-8.
38. Bianco V, Murina F, Roberti P, Valente I. Tibolone in the treatment of menopause: compliance, efficacy and safety in a ten year experience. Minerva Ginecol. 2006;58(4):335-44.
39. van Lankveld JJ, Granot M, Schultz W, Binik Y, Wesselmann U, Pukall CF, Bohm-Starke N, Achtari C. Women's Sexual Pain Disorders. In: Montorsi F, Basson R, Adaikan G, Becher E, Clayton A, Giuliano F, Khoury S, Sharlip I. Sexual medicine – Sexual dysfunctions in men and women. Paris: Health Publication; 2010. p. 1209-64.
40. North American Menopause Society. Menopause practice: A clinician's guide. 3rd ed. Cleveland, OH: North American Menopause Society, 2007.
41. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Burger H. Sexuality, hormones and the menopausal transition. Maturitas. 1997;26:83-93.
42. Kaplan HS, Fyer AJ, Novick A. The treatment of sexual phobias: The combined use of antipanic medication and sex therapy. J Sex Marital Ther. 1982;8:3-28.
43. Schoen C, Bachmann G. Sildenafil citrate for female sexual arousal disorder: a future possibility? Nat Rev Urol. 2009;6(4):216-22.
44. Yang CC, Cao YY, Guan QY, Heiman JR, Kuffel SW, Peterson BT, Maravilla KR. Influence of PDE5 inhibitor on MRI measurement of clitoral volume response in women with FSAD: a feasibility study of a potential technique for evaluating drug response. Int J Impot Res. 2008;20(1):105-10.
45. Liao Q, Zhang M, Geng L, Wang X, Song X, Xia P, Lu T, Lu M, Liu V. Efficacy and safety of alprostadil cream for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo-controlled study in chinese population. J Sex Med. 2008;5(8):1923-31.
46. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2007;14(3 Pt 1):355-69.
47. Ishak WW, Bokarius A, Jeffrey JK, Davis MC, Bakhta Y. Disorders of orgasm in women: a literature review of etiology and current treatments. J Sex Med. 2010;7(10):3254-68.
48. Goldstein AT, Burrows LJ. Surgical treatment of clitoral phimosis caused by lichen sclerosus. Am J Obstet Gynecol. 2007;196(2):126. e1-4.
49. Ashton A, Hamer R. Serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction and its treatment: A large-scale retrospective study of 596 psychiatric outpatients. J Sex Marital Ther. 1997;3(3):165-75.
50. Abdo CHN. Terapia para disfunções sexuais. In: Abdo CHN (ed). Sexualidade humana e seus transtornos. 4ª ed. São Paulo: Leitura Médica; 2012. p. 313-28.
51. Lahaie MA, Boyer SC, Amsel R, Khalifé S, Binik YM. Vaginismus: a review of the literature on the classification/diagnosis, etiology and treatment. Womens Health (Lond Engl). 2010;6(5):705-19.
52. Abdo CHN. Terapia sexual de grupo e de curta duração para disfunções sexuais. In: Abdo CHN (ed). Sexualidade humana e seus transtornos. 4ª ed. São Paulo: Leitura Médica; 2012. p. 329-43.
53. ter Kuile MM, Both S, van Lankveld JJ. Cognitive behavioral therapy for sexual dysfunctions in women. Psychiatr Clin North Am. 2010;33(3):595-610.
54. Althof SE. What's new in sex therapy (CME). J Sex Med. 2010;7(1 Pt 1):5-13.
55. LoPiccolo J. Descobrindo o prazer. 2ª ed. São Paulo: Summus, 1981.
56. Reissing ED. Vaginismus: evaluation and management. In: Goldstein AT, Pukall CF, Goldstein I. Female sexual pain disorders. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009, p. 229-34.

Urologia Brasil

Seção IV

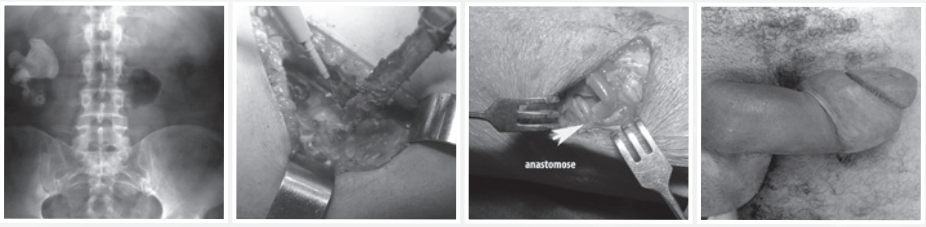
Fisiopatologia renal e transplante renal

CAPÍTULO 28
Hipertensão renovascular 322
Dr. Wilson Ferreira Aguiar e Dra. Ana Paula Maia Baptista

CAPÍTULO 29
Avaliação e preparo do trato urinário do candidato ao transplante renal 327
Dr. Marco Túlio Coelho Lasmar, Dr. Bernardo Pace Silva de Assis e Dr. Hilário Antônio Castro Jr.

CAPÍTULO 30
Aspectos cirúrgicos do transplante renal: nefrectomia do doador vivo (aberta, laparoscópica, LESS, robótica) e implante renal 333
Dr. Marco Túlio Coelho Lasmar, Dr. Denilson S. Custódio e Dr. Tibério M. de Siqueira Jr.

CAPÍTULO 31
Complicação cirúrgica e sua prevenção no transplante renal 345
Dr. Ioannis Michel Antonopoulos, Dr. Affonso Celso Piovesan e Dr. William Carlos Nahas



CAPÍTULO 32
Formas e tipos de acesso para diálise 350
Dr Renato Falci Júnior, Dr. Gustavo Beojone Messi e Dr. Ioannis Michel Antonopoulos

CAPÍTULO 33
Etiologia, fisiopatologia e tratamento da insuficiência renal aguda 356
Dr. Miguel Carlos Riella e Dr. Domingos Candiota Chula

CAPÍTULO 34
Etiologia, patogenia e tratamento da insuficiência renal crônica 364
Dr. Elias David-Neto, Dr. Gustavo Fernandes Ferreira e Dr. Igor Denizarde Bacelar Marques

Capítulo 28

Dr. Wilson Ferreira Aguiar
Dra. Ana Paula Maia Baptista

Hipertensão renovascular

Palavras-chave: hipertensão renovascular, fibrodisplasia, aterosclerose, nefropatia isquêmica

Hipertensão renovascular é a causa mais comum de hipertensão secundária potencialmente tratável, e decorre da estenose de uma ou mais artérias renais, o que leva a hipoperfusão do órgão. Essa forma de hipertensão acomete apenas 1 a 3% dos pacientes com hipertensão leve[1], porém a sua prevalência aumenta entre os hipertensos refratários ao tratamento medicamentoso (15 a 30%) e os hipertensos malignos (30 a 35%).[2]

Epidemiologia e etiologia

Apesar de a hipertensão renovascular poder ser causada por uma série de patologias (Tabela 1), as doenças arteriais são as mais comuns, sendo a aterosclerose responsável por aproximadamente 90% desses casos e a displasia fibromuscular pelos 10% restantes.[3,4]

***Tabela 1**. Causas de hipertensão renovascular.*

Causas de hipertensão renovascular
Aterosclerose
Displasia fibromuscular Intimal (<5%) Periarterial (<5%) Medial (>90%)
Aneurisma de artéria renal
Vasculites sistêmicas
Fístulas arteriovenosas
Hematoma renal subcapsular
Tumores secretores de renina
Coarctação de aorta
Compressão extrínseca da artéria renal por tumores

A aterosclerose de artéria renal é uma das manifestações da aterosclerose generalizada, e pode acometer aproximadamente 30% dos pacientes com doença arterial coronariana[5] e cerca de 50% dos pacientes com doença vascular periférica significativa.[6] Está frequentemente associada a idade avançada, tabagismo, diabetes, hiperlipidemia e obesidade. A estenose renal por aterosclerose em geral envolve os segmentos mais proximais da artéria (Figura 1) e é mais comum em homens acima de 50 anos. Como muitas vezes essa estenose ocorre em pacientes com hipertensão preexistente e outras comorbidades, ela é associada com perda de função renal e frequentemente com a não resolução completa da hipertensão após tratamento específico. As artérias acometidas costumam ter progressão da doença em 42 a 53% das vezes, evoluindo para oclusão total em 9 a 16% dos casos.

***Figura 1.** Estenose de artéria renal por aterosclerose.*

A displasia fibromuscular é um grupo heterogêneo de doenças vasculares não ateroscleróticas segmentares que podem acometer as camadas adventícia, média e íntima da artéria renal.[7] Essas lesões podem ser detectadas em 5% dos indivíduos normotensos e em 16% dos hipertensos graves.[8,9] A fibroplasia de camada média é a mais comum das displasias e acomete principalmente mulheres jovens. A história natural não é bem definida, sendo que até 35% dos casos podem apresentar progressão. A imagem típica de displasia fibromuscular é a artéria renal em conta de rosário (Figura 2).

Figura 2. *Fibrodisplasia média de artéria renal.*

Outras etiologias mais raras podem acarretar estenose de artéria renal, como vasculites e síndrome antifosfolipídeo. Arterite de Takayasu afeta principalmente a aorta e seus ramos principais, sendo que a estenose de artéria renal ocorre em 26% dos casos.[10] A síndrome de anticorpo antifosfolipídeo pode afetar qualquer território vascular e 26% desses pacientes que se apresentam com hipertensão descontrolada tem estenose de artéria renal.[11]

Fisiopatologia

O mecanismo da hipertensão renovascular difere se a estenose arterial é uni ou bilateral.[12] Em casos de doença unilateral, o aumento da pressão arterial relaciona-se com aumento da excreção de renina. O rim contralateral responde ao aumento de pressão com elevação da natriurese, o que controla temporariamente a pressão, entretanto, com a diminuição da perfusão renal decorrente da menor pressão, há um aumento ainda maior da excreção de renina pelo rim doente. Desse modo, a capacidade da unidade renal normal em responder ao aumento de pressão com natriurese fica prejudicada principalmente pelos níveis elevados de angiotensina II[13], já que esta estimula a secreção de aldosterona e a reabsorção distal de sódio, além de reduzir o fluxo plasmático em função da vasoconstrição. Nesse caso, portanto, a hipertensão renovascular é dependente de angiotensina II e caracterizada por elevação da atividade plasmática de renina.[14]

Em contraste, nos casos de estenose bilateral ou em rim único não há como haver aumento contralateral da excreção de sódio em resposta ao aumento da pressão arterial determinado pelos elevados níveis de angiotensina II. Desse modo a hipertensão em tais casos decorre do aumento de volume plasmático em decorrência de retenção de água e sódio.[12] Essa expansão plasmática acaba dimuindo os níveis de renina e de angiotensina II. Assim sendo, nesses casos a atividade plasmática de renina é normal e a pressão não se normaliza com bloqueadores de receptores de angiotensina.

Nefropatia isquêmica

Assim como a aterosclerose que ocorre em outras áreas, a doença aterosclerótica de artérias renais pode progredir e eventualmente ocluir totalmente a artéria.[15] Quando todo o parênquima renal é afetado (em casos de rim único ou doença bilateral), a progressão da estenose pode levar a deterioração da função renal. Entretanto, como apenas 10% do fluxo renal é necessário para manter a atividade metabólica renal[16], a insuficiência renal nesses casos não parece ser apenas um problema isquêmico. A hipoperfusão renal e a ativação do sistema renina-angiotensina são associadas com estresse oxidativo e respostas hormonais e inflamatórias mediadas por citoquinas, levando a lesão tecidual e fibrose de parênquima.[17]

Diagnóstico

Para se diagnosticar hipertensão renovascular, a estenose de artéria renal é necessária, porém não suficiente. Por exemplo, quando a estenose é decorrente de aterosclerose, torna-se difícil estabelecer se a estenose está causando a hipertensão ou se esta já era preexistente. Nesses casos é impossível prever se uma revascularização normalizará os índices pressóricos.

De forma prática, podemos separar a avaliação de pacientes com suspeita de hipertensão renovascular em estudos relacionados ao sistema renina-angiotensina e em estudos anatômicos.

Avaliação do sistema renina-angiotensina

A atividade plasmática de renina é um método simples para se avaliar laboratorialmente casos suspeitos de hipertensão renovascular, entretanto, ela pode estar elevada em 30% dos hipertensos essenciais e nas mulheres em uso de contraceptivos orais. Por essa elevada chance de falso-positivos, prefere-se utilizar o teste do captopril, que se baseia na queda pressórica induzida pela droga. Quando a queda da pressão arterial diastólica for maior que 20 mmHg, o teste será considerado positivo e a possibilidade de hipertensão renovascular é grande. No entanto, esse teste também não

permite uma conclusão segura, já que tem uma elevada sensibilidade (92%), porém baixa especificidade (78%).[18] Um outro método de avaliação do sistema renina-angiotensina é a dosagem dos níveis de renina coletados separadamente de cada veia renal. Normalmente, cada rim contribui com 50% da atividade plasmática de renina e quando essa medida em uma das unidades renais é próxima ou igual aos níveis sistêmicos, diz-se que está havendo lateralização, concluindo-se que esta unidade renal está afetada.[19]

Como todos os métodos de avaliação da renina apresentam limitações, nos últimos anos vários outros métodos não invasivos vêm sendo utilizados no diagnóstico da hipertensão renovascular.

Cintilografia

Classicamente a curva apresentada pelo rim estenosado apresenta-se com fase de captação mais lenta, pico tardio e curva de excreção achatada quando comparada ao rim normal. A cintilografia tem um valor muito limitado, principalmente em pacientes com insuficiência renal ou naqueles com lesões bilaterais.[20]

Ultrassom Doppler

Teoricamente é o método ideal para *screening* de hipertensão renovascular[21,22], já que é não invasivo, tem baixo custo e não tem contraindicações como insuficiência renal ou alergia por contraste. Pico de velocidade sistólica >200-320 cm/s na artéria renal principal associado com turbulência de fluxo pós-estenótica é o parâmetro mais utilizado e se correlaciona com uma estenose maior que 60% na angiografia.[23,24] Os maiores problemas relacionados ao método é que ele é operador-dependente e existem em muitos casos dificuldades técnicas para se visibilizar a artéria renal em toda sua extensão, principalmente em indivíduos obesos.[25]

Angiotomografia computadorizada

A sensibilidade e a especificidade média da angio TC comparada com a arteriografia é de 77 a 94% e 88 a 93%, respectivamente[26], porém é muito menos invasiva e possibilita melhor avaliação do parênquima renal, além de reconstrução de imagem multiplanar.[27] Entretanto, a tomografia também usa radiação ionizante e necessita do uso de contraste nefrotóxico, o que pode ser uma contraindicação de seu uso em alguns pacientes.

Ressonância magnética

Comparada com a arteriografia, a ressonância tem uma sensibilidade de 96% e especificidade de 93% quando se usa contraste.[28,29] Entretanto, esses resultados só são alcançados nas máquinas mais modernas e tem havido uma maior preocupação com a fibrose sistêmica nefrogênica, relacionada ao uso do gadolínio, que tem uma incidência de 1 a 6% em pacientes dialíticos, sendo que uma taxa de filtração glomerular menor que 30 mL/min é uma contraindicação relativa.[7]

Arteriografia

É o "padrão ouro" para determinar a localização e o grau de estenose, porém não consegue fornecer dados sobre a importância clínica da lesão. Além disso, como é um teste invasivo, que utiliza radiação ionizante e contraste potencialmente nefrotóxico, atualmente ela só é considerada em pacientes com alto grau de suspeita clínica, com outros exames não invasivos que sugiram o diagnóstico, e nos quais já se esteja planejando um tratamento endovascular.[27]

Tratamento

O ponto mais importante no manuseio dos pacientes com hipertensão renovascular é a individualização do tratamento. A maioria dos pacientes deverá ser tratada agressivamente com medicações antes e depois da revascularização. Assim sendo, o médico assistente tem a responsabilidade de estabelecer o momento e os riscos e benefícios de indicar uma intervenção vascular ou manter apenas o tratamento medicamentoso por tempo mais prolongado.

Terapia clínica

A maioria dos pacientes com estenose de artéria renal provém de uma população com hipertensão essencial preexistente e doença aterosclerótica generalizada. Dessa forma, terapia com drogas anti-hipertensivas, diminuição do uso de tabaco e dos níveis de colesterol são os pilares principais do tratamento antes e após revascularização renal. Evidências clínicas e experimentais mostram que lesão ao tecido e microcirculação renal por mecanismos como estresse oxidativo e perda microvascular com consequente fibrose são determinantes para o prognóstico. Dessa forma, os tratamentos que visam bloquear as vias de lesão renal constituem uma importante estratégia para garantir uma recuperação adequada. Vários estudos recentes mostraram que o uso de antioxidantes e estatinas podem diminuir a lesão renal mesmo sem a correção da estenose.[30,31]

Várias combinações de drogas podem ser usadas em casos de hipertensão renovascular e obviamente os bloqueadores do sistema renina-angiotensina têm um importante papel no controle pressórico desses doentes.[32] Dados sugerem que a sobrevida desses pacientes é melhor quando essas drogas são usadas do que quando não são.[1,33] Entretanto, deve-se ter muito cuidado ao utilizá-las em pacientes com estenose em rim único ou doença bilateral, já que pode haver deterioração da função renal em um terço deles.[34] A diminuição da taxa de filtração glomerular é geralmente reversível, e retorna à normalidade assim que o uso da droga for suspenso, sendo raros os casos descritos de insuficiência renal definitiva.[35]

Muitos pacientes com hipertensão renovascular podem ser mantidos controlados clinicamente durante anos e as principais indicações para uma intervenção vascular são

o descontrole pressórico mesmo em uso de três ou mais drogas, progressão da perda de função renal, e episódios de edema pulmonar em casos mais graves.[36]

Revascularização renal

A angioplastia com balão é o tratamento de escolha para lesões estenóticas de artéria renal. O procedimento tem sucesso em 82 a 100% dos pacientes e a estenose recorre em 10 a 11% dos casos.[37,38] É menos efetiva em casos decorrentes de aterosclerose, principalmente nas lesões ostiais, nas quais a taxa de reestenose pode chegar a 47%.[39] A introdução do uso de *stents* aumentou a taxa de sucesso dos procedimentos endovasculares para 94 a 100%, com um índice de reestenose de 11 a 20% em 1 ano, mesmo em lesões de óstio.[40,41]

A melhor resposta anti-hipertensiva é geralmente observada cerca de 48 horas após o procedimento.[42] Melhora de longo prazo no controle da pressão arterial pode ser esperada em mais de 50% dos pacientes submetidos a revascularização renal, entretanto cura total é relativamente rara, atingindo não mais de 9 a 16% dos pacientes tratados[43], (portanto, a maioria desses pacientes deverá ser mantida com drogas anti-hipertensivas.[44-47] Os resultados são melhores nos casos de displasia fibromuscular unilateral.

Em relação à função renal, os estudos não são muito animadores, mostrando que após a revascularização renal pode haver melhora da taxa de filtração glomerular em 25 a 30% dos casos, manutenção dos mesmos níveis em 45 a 50% e progressão da perda de função em 20 a 25%.[43,48] Isso ocorre principalmente porque os pacientes com aterosclerose, que são a maioria, são acometidos por aterosclerose na microvasculatura renal, ou seja, nefroesclerose. Assim sendo, apesar da correção do fluxo na artéria principal, não há como existir melhora do leito vascular renal distal.

Nos casos de displasia fibromuscular, seria esperado que os resultados da angioplastia fossem melhores, já que em geral os pacientes são jovens, não têm outras comorbidades e o leito vascular renal distal é normal. Esses pacientes realmente muito raramente evoluem para insuficiência renal, entretanto uma meta-análise recente mostrou cura da hipertensão após revascularização em apenas 46 a 55%. Isso pode ser explicado talvez por uma mudança demográfica, com doentes mais velhos com aterosclerose ou hipertensão arterial concomitante.[49]

Revascularização cirúrgica

A cirurgia de revascularização renal está sendo realizada com menor frequência recentemente, em decorrência da efetividade do tratamento com drogas anti-hipertensivas e *stents* endovasculares.[50] A revascularização renal cirúrgica pode ser indicada principalmente nos pacientes que precisam ser submetidos a reparos concomitantes da aorta ou naqueles com outras alterações da vasculatura renal concomitantes, como aneurismas. A cirurgia também pode ser indicada a doentes nos quais procedimentos endovasculares falharam ou não podem ser realizados. Entretanto, esses procedimentos cirúrgicos são todos de grande porte e realizados em pacientes com várias comorbidades, assim sendo, devem ser indicados com extrema cautela, já que a mortalidade perioperatória gira em torno de 3,7 a 9,4%.[51] Outra indicação de cirurgia é a nefrectomia, indicada nos casos de hipertensão com atrofia renal importante.

Conclusão

As indicações para revascularização renal são objeto de contínua controvérsia. O desafio dos médicos é identificar os pacientes que podem se beneficiar de uma intervenção, em vez de serem mantidos com tratamento clínico. Não se deve indicar nenhum procedimento se a função renal se mantém estável e se a hipertensão pode ser controlada com poucas drogas. Quando indicada a revascularização, deve-se ter em mente que a maior proporção dos pacientes não conseguirá a cura e continuará com esquemas de medicações anti-hipertensivas.

Referências

1. Dworkin L, Cooper C. Clinical practice. Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2009; 361:1972.
2. Textor S, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Am J Hypertens 2010; 23:1159.
3. Garovic V, Kane G, Schwartz G. Renovascular hypertension: balancing the controversies in diagnosis and treatment. Cleve Clin J Med 2005;79(12)1135-47.
4. Saflan R, Textor S. Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001; 344:431-442.
5. Harding M, Smith L, Himmelstein S, Harrison K, Phillips HR, Schwab SJ, et al. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. J Am Soc Nephrol 1992;2:1608-1616.
6. Olin J, Melia M, Young J, Graor R, Risius B. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. Am J Med 1990; 88:46N-51N.
7. Baumgartner I, Lerman L. Renovascular hypertension: screening and modern management. Eur Heart J 2011; 32: 1590-98.
8. Krijnen P, van Jaarsveld B, Steyerberg E, Man in't Veld A, Schalekamp M, Habbema J. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. Ann Int Med 1998;129:705-711.
9. Slovut D, Olin J. Fibromuscular dysplasia. N Engl J Med 2004;350:1862-71.
10. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Ozbalkan Z, Ates A, Karadag O, et al. Takayasu's arteritis in Turkey – clinical and angiographic features of 248 patients. Clin Exp Rheumato 2009;27:59-64.
11. Sangle S, D'Cruz D, Jan W, Karim M, Khamashta M, Abbs I, et al. Renal artery stenosis in the antiphospholipid (Hughes) syndrome and hypertension. Ann Rheum Dis 2003;62:999–1002.
12. Gavras H, Brunner H, Vaughan E, Laragh J. Angiotensin-sodium interaction in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normotensive rats. Science 1973;180:1369-1370.
13. Textor S, Novick A, Mujais S, Ross R, Bravo E, Fouad F, et al. Responses of the stenosed and contralateral kidneys to (Sar-1, Thr-8) AII in human renovascular hypertension. Hypertension 1983;5: 796-804.
14. Brunner H, Kirshmann J, Sealey J, Laragh J. Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms. Science 1971;174: 1344-1346.
15. Caps M, Perissinotto C, Zierler R, et al Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. Circulation 1998; 98:2866-2872.

16. Lerman L, Textor S. Pathophysiology of ischemic nephropathy. Urol-Clin North Am 2001; 28:793-803.
17. Textor S, Wilcox C. Renal artery stenosis: a common, treatable cause of renal failure? Annu Rev Med 2001; 52:421-442.
18. RudnikM, Maxwell M. Limitations of renin assays. In: Narins RG, editor. Controversies in Nephrology and Hypertension. New York: Churchill Livingstone; 1984:123-160.
19. Kane G, Textor S, Schirger A, Garovic V. Revisiting the role of nephrectomy for advanced renovascular disease. Am J Med 2003; 114:729-735.
20. Garovic V, Textor S. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Circulation 2005; 112:1362-74.
21. Zucchelli P. Hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis: diagnostic approach. J Am Soc Nephrol 2002;13(Supl 3):S184-S186.
22. Vasbinder G, Nelemans P, Kessels A, Kroon A, de Leeuw P, van Engelshoven J. Diagnostic tests for renal artery stenosis inpatients suspected of having renovascular hypertension: a meta analysis. Ann Intern Med 2001;135:401-411.
23. Hirsch A, Haskal Z, Hertzer N, Bakal C, Creager M, Halperin J, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease: a collaborative report from the American Association fro Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2006;113:463e-654e.
24. Drieghe B, Madaric J, Sarno G, Manoharan G, Bartunek J, Heyndrickx G, et al. Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. Eur Heart J 2008;29:517-524.
25. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel M, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001;344:410-417.
26. Vasbinder G, Nelemans P, Kessels A, et al. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. Ann Intern Med 2004;141:674-682.
27. Zhang H, Sos T, Winchester P, Gao J, Prince M. Renal artery stenosis: imaging options, pitfalls, and concerns. Prog Cardiovasc Dis 2009;52:209-219.
28. Rieumont M, Kaufman J, Geller S, et al. Evaluation of renal artery stenosis with dynamic gadolinium-enhanced MR angiography. AJR Am J Roentgenol 1997; 169:39.
29. Schoenberg S, Rieger J, Johannson L, et al. Diagnosis of renal artery stenosis with magnetic resonance angiography: update 2003. Nephrol Dial Transplant 2003; 18:1252.
30. Zhu X, Chade A, Rodriguez-Porcel M, Bentley M, Ritman E, Lerman A, et al. Cortical microvascular remodeling in the stenotic kidney. Role of increased oxidative stress. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:1854-1859.
31. Chade A, Zhu X, Grande J, Krier J, Lerman A, Lerman L. Simvastatin abates development of renal fibrosis in experimental renovascular disease. J Hypertens 2008;26:1651-1660.
32. Losito A, Gaburri M, Errico R, Parente B, Cao P. Survival of patients with renovascular disease and ACE inhibition. Clin Nephrol 1999;52: 339-343.
33. Tullis M, Caps M, Zierler R, et al. Blood pressure, antihypertensive medication, and atherosclerotic renal artery stenosis. Am J Kidney Dis 1999; 33:675.
34. Jackson B, Matthews P, McGrath B, Johnston C. Angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension: frequency of reversible renal failure. Lancet 1984; 1:225-226.
35. American Institute of Ultrasound in Medicine ACoR. AIUM practice guideline for the performance of renal artery duplex sonography. J Ultrasound Med 2009;28: 120-124.
36. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, et al. Randomized comparison of percutaneous angioplasty vs continued medicaltherapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. J Hum Hypertens 1998;12:329-335.
37. Goncalves J, Amorim J, SoaresNeto M, Ribeiro A, Lima V. Clinical efficacy of percutaneous renal revascularization with stent placement in atherosclerotic renovascular disease. Arq Bras Cardiol 2007;88:85-90.
38. Kalra P. Renal revascularization for heart failure in patients with atherosclerotic renovascular disease. Nephrol Dial Transplant 2010;25:661-663.
39. Baumgartner I, von Aesch K, Do D, Triller J, Birrer M, Mahler F. Stent placement in ostial and nonostial atherosclerotic renal arterial stenoses: a prospective follow-up study. Radiology 2000;216:498-505.
40. Tuttle K, Chouinard R, Webber J, et al. Treatment of atherosclerotic ostial renal artery stenosis with the intravascular stent. Am J Kidney Dis 1998; 32:611.
41. Beutler J, Van Ampting J, Van De Ven P, Koomans H, Beek F, Woittiez A, et al. Long-term effects of arterial stenting on kidney function for patients with ostial atherosclerotic renal artery stenosis and renal insufficiency. J Am Soc Nephrol 2001;12:1475-1481.
42. Bonelli F, McKusick M, Textor S, et al. Renal artery angioplasty: technical results and clinical outcome in 320 patients. Mayo Clin Proc 1995; 70:1041.
43. Isles C, Robertson S, Hill D. Management of renovascular disease: a review of renal artery stenting in ten studies. Q J Med 1999; 92:159-167.
44. Beck A, Nolan B, De Martino R, et al. Predicting blood pressure response after renal artery stenting. J VascSurg 2010; 51:380.
45. Plouin P, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. Hypertension 1998;31: 823-829.
46. Dorros G, Jaff M, Mathiak L, Dorros I, Lowe A, Murphy K, He T. Four-year follow-up of Palmaz-Schatz stent revascularization as treatment for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation*. 1998;98: 642-647.
47. Taler S, Textor S, Augustine JE. Resistant hypertension: comparinghemodynamic management to specialist care. *Hypertension*. 2002;39: 982-988.
48. Van de Ven P, Kaatee R, Beutler J, et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. Lancet 1999; 353:282-286.
49. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin P. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. Hypertension 2010;56:525-532.
50. Murphy T, Soares G, Kim M. Increase in utilization of percutaneous renal artery interventions by medicare beneficiaries, 1996-2000. AJR Am J Roentgenol 2004; 183:561.
51. Balk E, Raman G. Comparative effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: 2007 update. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews 2007; Report No. 07(08)-EHCoo4-U-EF.

Capítulo 29

Dr. Marco Túlio Coelho Lasmar
Dr. Bernardo Pace Silva de Assis
Dr. Hilário Antônio Castro Junior

Avaliação e preparo do trato urinário do candidato ao transplante renal

Palavras-chave: transplante, renal, câncer, nefrectomia, bexiga, refluxo

Introdução

O estudo urológico do candidato a transplante renal visa avaliar, diagnosticar e tratar qualquer doença urológica preexistente que possa comprometer a evolução do enxerto e/ou do receptor.

Os principais requisitos urológicos para um transplante renal bem-sucedido são a ausência de infecções urinárias recorrentes, um reservatório compatível e continente e um esvaziamento vesical adequado.

Algumas doenças urológicas podem não ser tão evidentes no paciente em anúria. A bexiga deve ser capaz de armazenar uma quantidade suficiente de urina a baixa pressão, com um mecanismo de esvaziamento pérvio e que assegure esvaziamento vesical completo, quer pela micção espontânea ou com cateterismo intermitente.[1,2]

As doenças neoplásicas também são complicações frequentes e reconhecidas do transplante de órgãos. A necessidade contínua de terapias imunossupressoras pode provocar efeitos secundários com ação oncogênica direta. Tumores malignos preexistentes devem ser extensivamente avaliados antes de prosseguir e indicar o transplante. Assim sendo, um adequado e criterioso rastreamento oncológico é recomendado aos pacientes com insuficiência renal candidatos ao transplante.

O objetivo desta revisão é analisar os pontos pertinentes a uma avaliação urológica do paciente com doença renal terminal (DRT) candidato ao transplante de rim, incluindo questões funcionais, anatômicas e oncológicas. É fundamental que o urologista esteja atento a esses aspectos e concentre esforços em uma adequada avaliação pré-operatória, para minimizar complicações e melhorar os resultados do transplante.

Avaliação urológica

A maioria dos autores concorda sobre a importância de se descartar a presença de anomalias no aparelho urinário no candidato a transplante renal.[3] Aproximadamente 20 a 25% de todos os pacientes pediátricos e 5 a 15% de todos os adultos têm DRT de origem urológica.[1,4,5] Anomalias congênitas ou adquiridas do sistema urinário que deram origem à DRT devem ser corrigidas antes de considerar que o paciente seja adequado para o transplante renal.[6,7] Correção tal deve ser efetuada, pelo menos, três meses antes da operação (exceto no que se refere à patologia uretral).[8]

O estudo básico urológico compreende uma história clínica e exame físico detalhados, complementado com exames de urina e ultrassonografia abdominal; uretroscistografia miccional (UCM) e urodinâmica quando indicados, além de avaliações clínico-oncológicas pertinentes a cada faixa etária.[1]

Atenção especial deve ser dada aos casos de infecções urinárias recorrentes, obstrução infravesical, além do estudo da dinâmica da micção na presença de diurese residual. Não há recomendações formais, mas nos doentes não anúricos, a urofluxometria com estimativa do volume residual da bexiga pós-miccional é um teste válido e não invasivo para avaliar a função do trato urinário inferior.[2] Dependendo da condição clínica de cada paciente e quando há a suspeita de transtornos específicos da fisiologia da micção, outros testes complementares podem ser necessários, como o estudo urodinâmico.

Disfunção da bexiga

Uma bexiga normal pode ser definida como um reservatório com boa capacidade, de baixa pressão, que esvazia completamente durante a micção e que não apresenta incontinência.[9] Em geral, a realização de transplante renal em paciente com distúrbio do trato urinário inferior requer um acompanhamento rigoroso no pós-operatório precoce e tardio.[2] A existência de disfunção vesical afeta adversamente a sobrevida do enxerto renal e sua função.[10]

A bexiga anormal por si só não constitui contraindicação ao transplante renal, pois com adequada seleção, a sobrevida do paciente e do enxerto não são tão diferentes da população geral.

Alguns autores definem a bexiga disfuncionalizada como aquela que está sob um débito urinário inferior a 300 mL/24h[11] ou que não vem sendo usada por vários anos, por anúria.[12] Contudo, se a micção é normal antes de o paciente desenvolver oligoanúra, a bexiga recupera sua capacidade poucas semanas após o transplante.[13] Quando a pressão intravesical excede 40 cmH_2O, há risco de lesão do trato urinário superior, sendo ideal manter essa pressão abaixo de 30 cmH_2O durante o enchimento.[14]

Várias são as causas que levam a disfunção da bexiga, como doenças neurológicas, obstruções infravesicais (válvula de uretra posterior, estenoses uretrais, HPB), distúrbios de micção (síndrome de Hinman), patologias vesicais adquiridas (cistite intersticial, sequelas pós-radioterapia, fibroses por quimioterapia intravesical, infecções específicas), cicatrizes perivesicais (hematomas, transplantes anteriores, cirurgias vesicais) e ampliações vesicais anteriores.

Infecções do trato urinário em pós-transplante são mais frequentes em pacientes com bexigas disfuncionalizadas, apesar do fato de não terem sido observadas complicações urológicas mais frequentes relacionadas com bexigas contraídas.[15] Neste grupo de doentes, é aconselhável realizar a irrigação da bexiga com solução salina fisiológica por meio de autocateterismo intermitente semanal, a fim de evitar o desenvolvimento de disfunção vesical antes do transplante e reabilitar a bexiga e sua capacidade de armazenamento.[1,16] Para pacientes com bexiga normal, as infecções urinárias não comprometem a sobrevida do enxerto, entretanto quando o funcionamento vesical está comprometido, as infecções são mais graves e representam um sério risco para o rim transplantado.[2] Por esta razão, nesse grupo de pacientes recomenda-se a profilaxia com antibióticos, durante os primeiros 6 meses após o transplante.[2]

A uretrocistografia miccional avalia a capacidade da bexiga, a presença de refluxo vesicoureteral e auxilia na determinação do resíduo pós-miccional.[7,17] Em pacientes pediátricos, bexiga neurogênica é causa de até 40% de todos os casos de doença renal terminal. Nesses pacientes, UCM é indicada quando se suspeitar de disfunção da bexiga, malformações do trato urinário, infecções recorrentes e quando do diagnóstico de pieloectasia por meio da ultrassonografia.[18,19] Em adultos, se não houver história confirmada ou suspeita de doenças da bexiga, estudos invasivos não deverão ser realizados[20], exceto em pacientes diabétidos, com neuropatia periférica ou nos oligoanúricos de longa data.

Estudo urodinâmico é indicado a todos os pacientes com anormalidades anatômicas do trato urinário inferior ou sintomas de armazenamento e esvaziamento vesical.[17,20] Quando houver capacidade muito reduzida à UCM, inferior a 100 mL, também deve ser realizado.[21,3] Capacidade vesical inferior a 100 mL ou pressões de micção superiores a 100 cmH_20 predispõem a complicações após o transplante, devendo a ampliação vesical ser ponderada nesses casos.[3] Bexigas disfuncionalizadas, porém de baixa pressão durante o enchimento, recuperam-se bem após o transplante e as de baixa complacência devem ser reabilitadas antes da operação, para evitar danos ao enxerto.

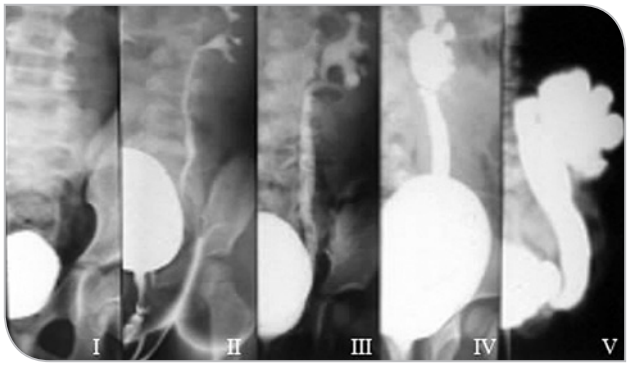
A cistoscopia deve ser realizada em pacientes com UCM inconclusiva ou suspeita de patologia uretrovesical prétransplante que necessite de correção cirúrgica prévia.[3]

As opções terapêuticas para a bexiga de alta pressão incluem, em primeiro lugar, drogas anticolinérgicas, as quais reduzem a pressão vesical em detrimento do resíduo pós-miccional aumentado, podendo ser necessário associar o cateterismo intermitente.[17] Quando o paciente não tolera o cateterismo intermitente ou este procedimento não for bem realizado, pode-se considerar a confecção de uma derivação continente.[17] A ampliação vesical também é uma opção terapêutica, principalmente nos casos de bexiga com pequena capacidade e alta pressão. Essa cirurgia deve ser feita preferencialmente 10 a 12 semanas antes ou após o transplante.[1,20]

O RVU (Figura 1) por si só, na ausência de disfunção miccional, não tem relação com prejuízo da função do enxerto, hipertensão, rejeição ou número dos episódios de ITU.[8] Quando existente, a avaliação deve ser direcionada para o diagnóstico de obstrução infravesical ou bexiga espástica. Bexigas neurogênicas causando refluxo severo devem ser avaliadas para ampliação, com o objetivo de se evitar lesão do enxerto.[17,21]

O tratamento do refluxo pode ser tentado por via endoscópica, por meio de injeções subureterais, porém com baixos índices de sucesso nos refluxos de alto grau.[22] Nesses casos, de refluxo grau III ou mais e episódios de repetição de ITU, a nefroureterectomia deve ser considerada.[17,21]

Figura 1. *Refluxo vesicoureteral.*



Alterações uretrais

Válvula de uretra posterior (VUP)

A VUP pode ser causa de DRT em até 8% da população de pacientes pediátricos (10). O diagnóstico precoce e o manejo adequado são importantes para se evitar disfunção miccional.[16,23] O estudo do trato urinário inferior pode ser determinado pelo estudo urodinâmico e UCM.[16] O tratamento desta condição é necessário antes do transplante, visando a preservação do enxerto.

Estenose uretral

Quando há suspeita de estenose de uretra, as medições de fluxo urinário e resíduo pós-miccional são ferramentas úteis e não-invasivas para uma avaliação inicial. Esses testes podem ser complementados com uretrocistoscopia e/ou uretrocistografia.[1] Em pacientes oligúricos ou anúricos, o tratamento deve ser postergado (dilatação, uretrotomia interna, uretroplastia) até a diurese ser reestabelecida no pós-transplante, o que permite evitar a "síndrome da uretra seca" e reestenose.[24]

Hiperplasia prostática benigna

Todos os pacientes do sexo masculino acima de 45 anos devem fazer a avaliação prostática completa.[1,25,26] Fluxometria combinada a ultrassonografia pélvica com estimativa do resíduo pós-miccional avaliam satisfatoriamente tanto os pacientes assintomáticos quanto aqueles com suspeita de obstrução do trato urinário inferior de origem prostática. O tratamento, quando necessário, deve ser inicialmente clínico, utilizando medicamentos alfabloqueadores e/ou inibidores da 5-alfa-redutase. Na falha deste, o tratamento cirúrgico deve ser considerado. Em pacientes oligoanúricos, a cirurgia deve ser realizada após o transplante, pois a ausência de diurese favorece a ocorrência de estenose na região da loja prostática.[1,27]

Outros distúrbios urológicos

Outras patologias podem ser identificadas no decorrer da avaliação pré-operatória, como: hidrocele, epididimite crônica, hérnia escrotal ou hipospádia, entre outras. Se o tratamento for necessário em tais situações, deverá ser realizado antes do transplante.[1]

Avaliação uro-oncológica

Pacientes com doença renal terminal têm maior risco de câncer do que a população geral. Doenças neoplásicas são causa de morte em até 26% de todos os pacientes de transplante que sobrevivem pelo menos durante 10 anos.[28]

Receptores de órgãos, por sua vez, têm uma alta incidência de tumores, podendo chegar a 40% depois de 20 anos, contra apenas 6% entre a população de não transplantados.[29] A própria DRT leva a disfunção do sistema imune, deficiência nutricional, alterações metabólicas e acúmulo de agentes cancerígenos. Associado a esses fatores, o uso dos medicamentos imunossupressores elevam os riscos de neoplasias nesses pacientes.[30,31]

Câncer de rim

O segundo tumor em frequência no trato urogenital, diagnosticado após o transplante, é o carcinoma de células renais, sendo a variante papilar o padrão histológico mais encontrado.[32,33] Esses tumores também são mais frequentes entre os pacientes em diálise do que na população em geral (3,3 a 9,9 vezes mais comum).[26,34,35] Pacientes com doença renal policística autossômica dominante têm maior risco de câncer renal. Embora não seja recomendada a realização da nefrectomia bilateral profilática, acompanhamento rigoroso deve ser feito.[36] Triagem com base em ultrassonografia abdominal é indicada, porém não há consenso quanto a periodicidade de tal exploração.[26,32] A cirurgia é o tratamento de escolha. A nefrectomia radical laparoscópica reduz a morbidade e acelera a recuperação em comparação com a cirurgia aberta convencional.[37-39]

Câncer de bexiga

O carcinoma de células transicionais da bexiga é um dos tumores urogenitais mais frequentemente diagnosticados após o transplante.[33] Esses tumores são entre 1,4 e 4,8 vezes mais frequentes em pacientes que receberam o transplante renal do que na população geral.[1]

O risco é maior em pacientes com doença renal terminal secundária a agentes tóxicos, infecções ou distúrbios urológicos obstrutivos.[34] Pacientes em diálise e os transplantados têm frequentemente formas mais agressivas de câncer de bexiga, incluindo a variante escamosa e micropapilar, e mais probabilidade de apresentar a doença músculo invasiva.[36-38] Rastreamento da população de risco e de tabagistas está indicado, bem como de indivíduos com história de esquistossomose ou tratamento com ciclofosfamida.[1,38] A presença de micro-hematúria ou hematúria oligossintomática não deve ser negligenciada.[38]

Câncer de testículo

Não há nenhuma evidência de que os pacientes com DRT tenham incidência mais elevada de tumores testiculares do que a população geral.[1] No entanto, um exame físico completo é recomendado durante a fase de pré-transplante. O câncer de testículo tem uma taxa de recorrência após transplante de 5%.[40]

Câncer de pênis

Estudos têm demostrado aumento da incidência de câncer peniano na população transplantada, possivelmente relacionados com o vírus papiloma humano – HPV.[41] Tal como acontece com o câncer de testículo, um exame físico adequado no pré-transplante identificará lesões suspeitas.

Câncer de próstata

DRT e hemodiálise não parecem influencair o valor do PSA na detecção do câncer de próstata.[42,43] Não há relato de aumento da incidência do câncer de próstata na

população com DRT, durante a terapia imunosupressora ou após o transplante renal.[41,36,44-46] Recomenda-se exame urológico completo nos pacientes masculinos com mais de 45 anos e acima de 40 anos, se houver história familiar da patologia.[1,30,42,43]

Há pouca informação sobre como a imunossupressão afeta no desenvolvimento e progressão do câncer de próstata, assim a abordagem desta patologia em candidatos a transplante deve ser rigorosa.[42,44]

As opções de tratamento para o câncer de próstata na população de candidatos ao transplante renal são semelhantes às da população geral.[44] Doentes tratados de câncer da próstata têm uma taxa de recorrência após a transplantação de cerca de 18% com uma mortalidade câncer-específica de cerca de 30%.[40,47] O tempo entre o tratamento do câncer de próstata e da inclusão na lista de espera é variável e depende do estádio ao diagnóstico. É recomendável esperar pelo menos dois anos em estádios I e II e pelo menos cinco anos em estádio III.[48,49]

Situações especiais

Indicações de nefrectomia previamente ao transplante renal

Há algumas indicações de nefrectomia previamente ao transplante renal bem estabelecidas na literatura (Quadro 1). Doença litiásica deve inicialmente ser tratada, quando indicado, por procedimentos menos invasivos, reservando-se a nefrectomia quando houver risco muito alto de infecção em função dos cálculos (Figura 2).

Quadro 1. *Indicações para nefrectomia do rim primitivo.*[1,29,50-53]

Doenças	Nefrectomia
Doença Renal Policística. Autossômica Dominante.	Uni ou bilateral em caso de espaço insuficiente. Complicações dos cistos: hematúria, dor e infecção.
Hipertensão arterial refratária ao tratamento clínico.	Bilateral.
Rins cronicamente infectados.	Rim afetado.
Suspeita de câncer renal /urotelial.	Uni ou bilateral.
Litíase.	Nefrectomia em caso de litíase infectada ou infecção secundária.
Proteinúria grave (> 10 g/24 h) atribuída a síndrome nefrótica (especialmente em pacientes pediátricos).	Uni ou bilateral dependendo da severidade.
Persistência de anticorpos glomerulares antimembrana basal.	Bilateral.
Refluxo vesicoureteral severo (grau 4,5) com infecção ou megaureter ou com litíase obstrutiva.	Lado afetado.

Figura 2. *Cálculo coraliforme com infecções recorrentes (indicação de nefrectomia prévia).*

Proteinúria severa e hipertensão grave são hoje bem manipuladas sem a necessidade de nefrectomia, sendo esta indicada nos casos refratários. Os tumores renais são mais frequentes nos receptores renais e nos portadores de Doença Renal Policística Autossômica Dominante (Figuras 3 e 4) do que na população geral, sendo a nefrectomia indicada nos casos de tumores sólidos.

Figura 3. *Rim policístico (imagem ultrassonográfica).*

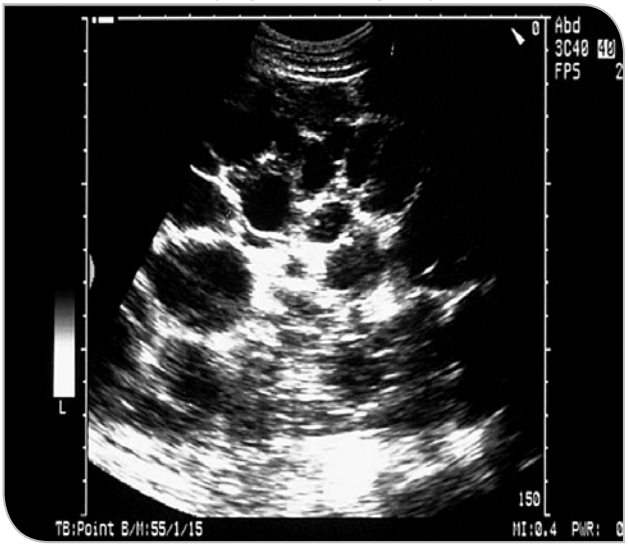
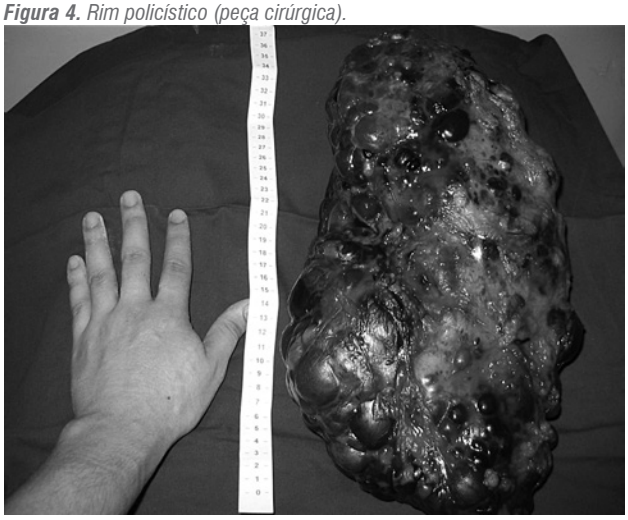


Figura 4. Rim policístico (peça cirúrgica).



Quando indicada previamente, em geral a nefrectomia é realizada cerca de 6 semanas antes do transplante ou do cadastro ativo na lista de espera para transplante por doador falecido, permitindo assim tempo hábil de cicatrização dos tecidos e identificação de potenciais complicações pós-operatórias.

Em pacientes pediátricos, usualmente a nefrectomia é realizada no mesmo tempo do transplante renal. Em adultos, geralmente é realizada previamente ao transplante, principalmente no caso de pacientes que serão listados na fila de espera, em casos de pielonefrite de repetição e quando há possibilidade de cirurgia muito difícil com potencial injúria de órgãos adjacentes.

Vários autores têm relatado segurança na realização de nefrectomias uni ou bilaterais para Doença Renal Policística Autossômica Dominante no mesmo tempo do transplante, com os mesmos índices de complicações e resultados.

Cada vez mais o procedimento vem sendo realizado por via laparoscópica trans ou retroperitoneal, porém lombotomias verticais ainda são muito praticadas, principalmente quando os rins a serem removidos não são muito grandes. Laparotomias são utilizadas quando os rins são muito grandes para serem removidos por procedimentos minimamente invasivos ou quando procedimentos adicionais abdominais serão realizados, como ureterectomias, ampliações vesicais, construção de reservatórios intestinais, além de outros.

Situações específicas

Pacientes com colecistites recorrentes sintomáticas, com cálculos pequenos e múltiplos, ou com espessamento da parede da vesícula biliar devem ser submetidos a colecistectomia.

Em casos de pacientes com diverticulite recente, a colectomia segmentar profilática também deve ser considerada.

Referências

1. Power RE, Hickey DP, Little DM. Urological evaluation prior to renal transplantation.Transplant Proc 2004; (36): 2962-2967.
2. Crowe A, Cairns HS, Wood S, et al. Renal transplantation following renal failure due to urological disorders. Nephrol Dial Transplant 1998; (13): 2065-2069.
3. Chmura A, Borkowski A, Radziszewski P,et al.Significance of urodynamic assessment of lower urinary tract in dialysis patients before renal transplantation.Transplant Proc 2007; (39): 2733-2755.
4. Jaeger P.Problems concerning the bladder in renal transplantation. Prognosis replacement possibilities.Urol Int 1992, (49): 94-98.
5. Rudge CJ. Transplantation into the abnormal bladder.In Morris PF, ed: Kidney transplantation. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001.
6. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S,et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. Am J Transplant 2001; 1 Suppl (2): 3-95.
7. Nahas WC, Lucon M, Mazzucchi E, et al. Clinical and urodynamic evaluation after ureterocystoplasty and kidney transplantation. J Urol 2004;(171): 1428-1431.
8. Bae KS, Huh JS, Kim YJ,et al. Clinical characteristics of renal transplant recipients that underwent urologic surgery for de novo disease before and after transplantation. J Korean Med Sci 2005; (20): 75-78.
9. Crowe A, Cairns HS, Woods S,et al . Renal transplantation following renal failure due to urological disorders. Nephrol Dial Transplant, 1998; (13): 2065-9.
10. Reimberg Y, Gonzalez R, Fryd D,et al. The outcome of renal transplantation in children with posterior urethral valves. J Urol 1988; (140): 1491-1493.
11. Errando C, Batista JE, CaparrosJ,et al. Urodynamic evaluation and management prior to renal transplantation. Eur Urology, 2000; (38): 415-8.
12. Kogan SJ, Levitt SB. Bladder evaluation in pediatric patients before transplantation in previously derivered urinary tracts. J Urol, 1976; (118): 443-6.
13. Tanagho E. Congenitally obstructed bladders: Fate after prolonged defunctionalization. J Urol, 1974; (111): 102-9.
14. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA,et al. Prognostic value of urodynamic testing in mielodysplastic patients. J Urol, 1981; (126): 205-9.
15. Wu YJ, Veale JL, Gritsch HA. Urological complications of renal transplant in patients with prolonged anuria.Transplantation 2008; (86): 1196-1198.
16. Serrano DP, Flechner SM, Modlin CS,et al. Transplantation into the long-term defunctionalized bladder. J Urol 1996; (156): 885-888.
17. Alam S, Sheldon C. Urological issues in pediatric renal transplantation.Curr Opin Urol 2008; (18): 413-418.
18. Chikaraishi T, Nonomura K, Kakizaki H, et al. Kidney transplantation in patients with neurovesical dysfunction. Int J Urol 1998;(5): 428-435.
19. Salvatierra O. Pretrasplantation voiding cystography is not necessary for all potential pediatric kidney recipients.Pediatr Transplant 2001; (5): 73-74.
20. Zermann DH, Löffler U, Reichelt O,et al. Bladder dysfunction and end stage renal disease, Int Urol Nephrol 2003; (35): 93-97.
21. Mishra SK, Muthu V, Rajapurkar MM,et al.Kidney transplantation in abnormal bladder; Indian J Urol. 2007 Jul;23(3):299-304.
22. Koo HP, Bunchman TE, Flynn JT,et al. Renal transplantation in children with severe lower urinary tract dysfunction. J Urol 1999; (161): 240-245.
23. Bouchot O, Guilloneau B, Cantarovich D, et al. Vesicoureteral reflux in the renal transplant candidate.Eur Urol 1991; (20): 26-28.
24. Rudge CJ. Transplantation into the abnormal bladder. In Morris PF, ed: Kidney transplantation. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001.
25. Otukesh H, Basiri A, Simfroosh N,et al. Kidney transplantation in children with posterior urethral valves. Pediatr Transplant 2008; (12): 516-519.
26. Reimberg Y, Bumgardner GL, Allabadi H. Urological aspects of renal transplantation. J Urol 1990, (143): 1087-1092.

27. Kälble T, Alcaraz A, Budde K, et al. Guidelines on renal transplantation. Update March de 2009. European Association of Urology Guidelines 2010 edition. www.uroweb.org.
28. Muruve NA, Shoskes DA. Genitourinary malignacies in solid organ transplant recipients. Transplantation 2005;(80): 709-716.
29. Shenasky JH II. Renal transplantation in patients with urologic abnormalities. J Urol 1976; (115): 490-493.
30. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of the novo malignacies.Transplantation 2005; (80): 883-889.
31. London NJ, Farmery SM, Will EJ, et al. Risk of neoplasia in renal transplant patients. Lancet 1995; (346): 403-406.
32. Birkeland SA, Lokkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patiens on dialysis and after renal transplantation.Lancet 2000;(355):1886-1887.
33. Campistol JM .Minimizing the risk of posttransplant malignacy. Transplant Proc 2008; 40: S40-S43.
34. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. Section IV. Long-term management of the transplant recipient IV.6.3. Cancer risk after renal transplantation. Solid organ cancers: prevention and treatment.. Nephrol Dial Transplant 2002; (17)Suppl 4: 34-36.
35. Einollahi B, Simforoosh N, Lessan-Pezeshki M, et al. Genitourinary tumor following kidney transplantation: a multicenter study.» Transplant Proc 2009; (41): 2848-2849.
36. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert , et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. Lancet 1999; (354): 93-99.
37. Heinz-Peer G, Schoder M, Rand T,et al. Prevalence of acquired cystic kidney disease and tumours in native kidneys of renal transplant recipients: a prospective US study.Radiology 1995; (195): 667-671.
38. Hajj P, Ferlicot S, Massoud W, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure. Urology 2009; (74): 631-634.
39. Penn I. Primary kidney tumours before and after renal transplantation. Transplantation 1995; (59): 480-485.
40. Gulati M, Meng MV, Freise CE,et al. Laparoscopic radical neprectomy for suspected renal carcinoma in dialysis-dependent patients. Urology 2003;(62): 430-436.
41. Ehdaie B, Stukenborg GJ, Theodorescu D. Renal transplant recipients and patients with end stage renal disease present wiht more advanced bladder cancer. J Urol 2009; (182): 1482-1487.
42. Master VA, Meng MV, Grossfeld GD,et al.Treatment and outcome of invasive bladder cancer in patients after renal transplantation. J Urol 2004; (171): 1085-1088.
43. Penn I. Evalutation of transplant candidates with pre-existing malignacies. Ann Transplant 1997; (2): 14-17.
44. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. JAMA 2006; (296): 2823-2831.
45. Breyer BN, Whitson JM, Freise CE,et al. Prostate cancer screening and treatment in the Transplant Population: Current Status and Recommendations, J Urol 2009; (181): 2018-2025.
46. Binsaleh S.Diagnosis and treatment of prostate câncer in renal transplant recipients; Int Urol Nephrol. 2012 Feb;44(1):149-55.
47. Morton JJ, Howe SF, Lowell JA,et al. Influence of end-stage renal disease and renal transplantation on serum prostate-specific antigen. Br J Urol 1995; (75): 498-501.
48. Whang M, Geffner s, Khachikian Z, et al. Renal transplantation and prostate cancer: guidelines for screening and treatment. Transplant Proc 2002; (34): 3196-3199.
49. Konety BR, Tewari A, Howard RJ, et al. Prostate cancer in the post transplant population. Urologic Society for Transplantation and Vascular Surgery.Urology 1998, (52): 428-423.
50. Woodle ES, Gupta M, Buell JF, et al. Prostate cancer prior to solid organ transplantation: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. Transplant Proc 2005; (3): 958-959.
51. Girndt M, Köhler H. Waiting time for patients with history of malignant disease before listing for organ transplantation. Transplantation 2005; (80)Suppl 1: S167-S170.
52. Hariharan S, McBride MA, Bennett LE,et al.Risk factors for renal allograft survival from older cadaver donors. Transplantation 1997; (64): 1748-1754.
53. Wagner MD, Prather JC, Barry JM. Selective,concument bilateral nephrectomies at renal transplantation for autossomal dominant polycystic kidney disease; J Urol. 2007Jun;177(6):2250-4; discussion 2254.

Capítulo 30

Dr. Marco Túlio Coelho Lasmar
Dr. Denilson S. Custódio
Dr. Tibério M. de Siqueira Jr.

Aspectos cirúrgicos do transplante renal: nefrectomia do doador vivo (aberta, laparoscópica, LESS, robótica) e implante renal

Palavras-chave: transplante renal, insuficiência renal crônica, nefrectomia, laparoscopia, cirurgia minimamente invasiva

Introdução

O ato de doar um rim envolve muito mais do que a possibilidade técnico-biológica da doação. É um ato altruísta de extrema valia moral e social de ajuda ao próximo.

Realizar cirurgia em um "paciente saudável" é uma grande responsabilidade para o cirurgião urologista que a executa. Talvez por esse motivo a Nefrectomia do Doador Vivo (NDV) seja uma das cirurgias mais "estressantes" e a segurança do doador deve ser o princípio fundamental para quem se dispõe a trabalhar com transplantes intervivos.

O primeiro transplante renal de doador vivo conhecido foi realizado na França em 1951, sem grande sucesso.

Em 1952, em Paris, um rapaz de 16 anos foi submetido a nefrectomia de seu rim único, severamente doente. Nos dias seguintes, o rim de sua mãe foi doado e transplantado no paciente. Inicialmente houve melhora dos sintomas urêmicos, mas cerca de três semanas após a cirurgia o paciente veio a óbito, provavelmente em consequência de rejeição.[1]

Em 1954, em Brighton, Massachusetts, foi realizado o primeiro transplante renal bem-sucedido com doador vivo (DV) documentado. O paciente recebeu o órgão de seu irmão gêmeo e por isso não foi vítima dos efeitos deletérios da ausência de medicamentos para imunossupressão da época.[2]

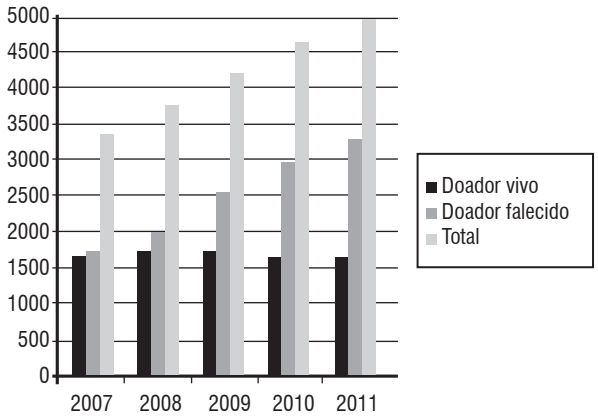
Por volta de 1960, com estudos de diversos especialistas e tendo como base pesquisas de Hitchings e Elion, surgia a primeira droga para imunossupressão que revolucionaria o transplante de órgãos, a azatioprina.[3,4]

O programa brasileiro de transplantes de órgãos é um dos maiores programas públicos de transplantes do mundo, com uma logística de alocação de órgãos justa e sem privilégios sociais ou culturais. O Ministério da Saúde (MS) disponibiliza perto de um bilhão de reais anualmente nesse programa, destinado às despesas relacionadas à organização de procura de órgãos, despesas hospitalares com a realização dos procedimentos cirúrgicos e readmissões hospitalares para tratamento de suas complicações, atendimento ambulatorial e fornecimento de medicamentos imunossupressores.[5]

Mais de 95% dos transplantes são realizados dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo que o acompanhamento de todos esses pacientes, em geral, é vinculado às equipes de transplantes.[5]

No Brasil, em 2012, no período de janeiro a setembro, segundo dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), 4086 transplantes renais foram realizados sendo 1093 com DV (26,74% do total) e 2993 com doadores falecidos (DF) (73,26% do total).[6,7] (Gráfico 1).

Gráfico 1. *Transplantes renais no Brasil de 2007 a 2011.*



Políticas de saúde de incentivo à doação de órgãos estão sendo adotadas para incrementar ainda mais o número de transplantes renais no Brasil, mas cabe ao médico, seja urologista ou nefrologista, oferecer e esclarecer o paciente sobre a possibilidade da realização do transplante com doadores vivos. O transplante renal com DV apresenta resultados superiores em índice de sobrevida do paciente e do enxerto, tempo de isquemia e complicações relacionadas ao enxerto, além de menor tempo de internação hospitalar.[8] Além disso, a mortalidade cardiovascular é estatisticamente menor no pós-transplante tardio.[9,10]

Avaliação urológica e nefrológica do candidato à doação renal

Encontrar um familiar disposto a realizar a doação do rim é uma tarefa muitas vezes difícil para os portadores de Insuficiência Renal Crônica (IRC). Pessoas dispostas a doarem os órgãos devem estar conscientes de que não só altruísmo será necessário, mas um grande despendimento de tempo para a realização de exames, consultas médicas e consultas com serviços de apoio (psicólogos, nutricionistas, enfermagem, serviço social, etc). Por isso, grande número de possíveis doadores acaba desistindo durante seu preparo e avaliação.

O tempo em fila de um paciente receptor renal com órgão de doador falecido no Brasil varia em torno de cinco anos, apresentando grande disparidade desse período de acordo com a Unidade da Federação em que o paciente vive.[5]

Apesar da ausência de dados na literatura sobre o tempo de preparo de um DV até a realização do transplante, esse período certamente é bem menor que o de espera do receptor na fila para doador falecido, configurando assim mais uma vantagem para esses pacientes.

Avaliação urológica do doador

A avaliação urológica do candidato à doação renal não deve estar orientada somente em riscos cirúrgico e anestésico para o procedimento, mas principalmente no prognóstico do doador em longo prazo. Inicia-se com anamnese e exame físico completos e cuidadosos, com ênfase em sintomas urinários e fatores de risco para disfunção renal futura.

Como princípio fundamental, o melhor rim deve sempre ser mantido com o doador, ou seja, rins com pequenas alterações anatômicas, cistos ou litíase única serão os órgãos doados.[11]

É imprescindível também o estudo nefrológico prévio do doador para a exclusão de possíveis causas futuras de insuficiência renal. Somente após esta liberação o paciente será encaminhado ao urologista.

Situações como disfunções miccionais, passado de infecção urinária de repetição ou litíase e história familiar de IRC devem ser insistentemente questionadas durante a entrevista. Histórico de doenças possivelmente transmissíveis também deve ser investigado.

O exame físico minucioso visa à observação de cicatrizes abdominais e sinais indiretos de obstrução renal ou doenças nefrológicas.

Por último, exames de imagem são essenciais para o correto estudo anatômico e funcional dos rins e escolha do órgão a ser doado.

Tomografia Computadorizada Multislice (TC Multislice) com estudo de vasos renais (Angio TC) e das vias excretoras (Uro TC) é atualmente o padrão ouro para avaliação pré-doação, pois possibilita o estudo tanto funcional da excreção quanto anatômico dos vasos (artérias e veias) e dos ureteres para melhor programação cirúrgica com uso de um só exame.[12,13] Ressonância Nuclear Magnética (RNM) pode também ser usada para estes fins com a vantagem de poder ser empregada em pacientes alérgicos ao contraste iodado, mas apresenta o inconveniente de um custo mais elevado.[14,15]

Na impossibilidade de realização de TC Multislice ou RNM podemos lançar mão da arteriografia de vasos renais e da urografia excretora, que fornecem informações semelhantes. Além desses, ultrassonografia de vias urinárias deverá ser realizada para *screening* de anomalias anatômicas renais e pesquisa de nefrolitíase.

Em casos de mulheres doadoras em idade fértil, sempre que possível prioriza-se a retirada do rim direito, por ser este lado mais frequentemente acometido de hidronefrose e pielonefrite durante as gestações.[16] Recomendação adicional é de que as mulheres evitem gravidez por um período de pelo menos um ano após a doação renal.[16]

Avaliação nefrológica para inscrição de pacientes para transplante renal e preparo de doador vivo

Com o intuito de padronizar as avaliações nefrológicas dos pacientes que serão inscritos para transplante renal e para a criação dos protocolos de avaliação dos doadores, a Sociedade Brasileira de Nefrologia emitiu uma série de orientações que estão resumidas a seguir:

Critérios de indicação de inscrição de pacientes na lista única de rim e preparo de doador vivo

Referência utilizada: Protocolo da Sociedade Brasileira de Nefrologia.[17]

Receptor

Indicações de transplante renal:

Paciente portador de Insuficiência Renal Crônica com *clearance* de creatinina igual ou menor que 20 mL/min/1,73 m.

Geralmente transplanta-se até os 65 anos, porém a idade biológica é mais importante que a cronológica. O melhor prognóstico de sobrevivência de longo prazo deve prevalecer.

Contraindicações absolutas:

- Pacientes portadores de neoplasias malignas, ou já tratadas, com menos de dois anos de seguimento;
- Pacientes portadores de doença pulmonar crônica avançada;

- Pacientes portadores de doença cardíaca grave sem indicação de tratamento cirúrgico ou intervencionista;
- Pacientes portadores de vasculopatia periférica grave, com sinais clínicos evidentes de insuficiência vascular periférica ou com estudo de doppler mostrando lesões graves em artérias ilíacas;
- Pacientes portadores de cirrose hepática;
- Incompatibilidade ABO;
- Não preenchimento das condições legais.

Contraindicações relativas:

- Pacientes portadores de oxalose primária (poderão concorrer a transplante duplo de rim/fígado);
- Pacientes com idade superior a 60 anos com cateterismo e/ou mapeamento cardíaco alterados;
- Pacientes portadores de diabetes *mellitus* com cateterismo e/ou mapeamento cardíaco alterados ou Doppler de artérias ilíacas demonstrando arteriopatia moderada;
- Pacientes portadores de doença neuropsíquica;
- Pacientes portadores de anomalias urológicas e/ou disfunção vesical severa. Poderão ser aceitos após estudo clínico e cirúrgico do caso;
- Crianças com peso inferior a 15 kg. Poderão ser aceitas após estudo clínico e cirúrgico do caso;
- Obesidade mórbida;
- Ausência de suporte familiar ou pessoal para adesão ao tratamento, pelas condições sociais, de vida e de moradia;
- Pacientes portadores de HIV (contraindicado se não apresentarem as seguintes condições: contagem de CD4 > 200 céls. /mmc por mais de 6 meses, níveis indetectáveis de HIV-1 RNA, terapia retroviral estável por mais de 3 meses, e sem outras complicações da doença (infecções oportunistas, sarcoma de Kaposi, outras neoplasias, etc).

Critérios de inativação temporária:

- Pacientes portadores de infecção em atividade ou com tratamento incompleto;
- Transfusão sanguínea recente (< 15 dias);
- Perda de enxerto por causa imunológica;
- Úlcera gastroduodenal em atividade;
- Pacientes portadores de glomerulonefrites ou vasculites em atividade;
- Outras intercorrências clínicas que contraindiquem temporariamente a realização do transplante renal.

Observações:

1 - Pacientes inscritos na Lista Única de Transplantes, que permanecerem inativos por um período ininterrupto superior a 01 ano, serão automaticamente excluídos.

2 - A reativação do paciente deverá ser realizada pelo Centro de Diálise.

Situações de sorologia positiva:

- **Receptor anti-HCV positivo e HbSAg positivo:** avaliação clínica criteriosa dos pacientes portadores, e caso necessário, avaliação do especialista.
- **Doença de Chagas:** no caso de o paciente insistir no transplante deve-se explicar os riscos.
- **Receptor CMV positivo:** normalmente evolui sem a doença. Não há necessidade de tratamento profilático.

Doador vivo

Critérios de escolha:

- Deve ser adulto, com idade superior a 18 anos (dando-se preferência para doadores acima de 25 anos); em geral a idade máxima não deve ser superior a 70 anos;
- Ausência de patologias renais e função do órgão normal, avaliada por meio da depuração de creatinina, exame de urina e proteinúria de 24 horas;
- Compatibilidade do grupo sanguíneo ABO, porém não há necessidade de compatibilidade do sistema Rh;
- Sempre que possível escolher o doador com melhor compatibilidade HLA. Quando existir mais de um doador vivo, optar pelo mais velho, considerando-se que todos sejam igualmente adequados à doação;
- A prova cruzada entre doador e receptor deve ser negativa para aloanticorpos específicos contra o doador;
- Realizar uma cuidadosa investigação clínica (anamnese, exame físico completo, avaliação imunológica, laboratorial e de imagem) do candidato a provável doador. O doador deve ser normal do ponto de vista clínico e emocional. Somente após a análise de todos os parâmetros, o candidato é aprovado para o transplante.

Critérios de exclusão do doador vivo:

- *Clearance* de creatinina rebaixado;
- Proteinúria > 300 mg/dia;
- Calculose renal de repetição ou coraliforme;
- Três ou mais artérias renais;
- Múltiplos cistos renais;
- Incompatibilidade ABO;
- Prova cruzada positiva;
- Hipertensão arterial sem controle;
- Diabetes *mellitus*;
- Doença cardiovascular;
- Insuficiência pulmonar;
- Sorologia positiva para HIV, HbsAg, hepatite por vírus C;
- Outras infecções graves;
- Câncer;
- Viciados em drogas.

Parentes de pacientes portadores de doença renal policística do adulto só serão considerados candidatos a doador se apresentarem US renal e TC abdominal normais, e que a idade do doador seja superior a 40 anos. Em parentes de pacientes diabéticos, sugere-se a realização de um teste de tolerância a glicose e hemoglobina glicosilada.

Observações importantes:

- É considerado doador vivo relacionado quando há parentesco consanguíneo, na linha reta ou colateral, até o quarto grau inclusive. A lei 10.211 de 23 de março de 2001 autoriza o transplante entre cônjuges.
- Doadores vivos com idade abaixo de 25 anos devem ter avaliação psicológica obrigatória.

Nefrectomia do doador vivo

Desde a padronização do transplante renal como terapia de escolha para o tratamento da IRC, técnicas cirúrgicas vêm sendo desenvolvidas constantemente.

Nos últimos anos, o crescimento da Cirurgia Minimamente Invasiva, principalmente da videolaparoscopia, vem causando uma verdadeira revolução na cirurgia de doação renal.[18]

Estudos apontam um crescimento de até 47% no número dos transplantes intervivos em serviços que realizam rotineiramente a Nefrectomia do Doador por via Laparoscópica.[19-21]

Nos últimos anos, variações da cirurgia laparoscópica como o uso de trocartes únicos (L.E.S.S. – *Laparoendoscopic Single Site*) e o auxílio do Robô (Da Vinci) vêm conquistando espaço e sendo opções atraentes de acesso para a cirurgia.

Terapias experimentais como o N.O.T.E.S. (*Natural Orifice Trans-Endoscopic Surgery*) estão ainda em avaliação para o uso no doador vivo e têm como principal vantagem a ausência de cicatrizes visíveis.

A segurança do doador deve ser o princípio básico dessa cirurgia, por isso, cada cirurgião deve realizar a técnica com a qual está mais familiarizado.

Os objetivos técnicos da nefrectomia, independentemente da via de acesso escolhida, incluem a retirada do rim doado com o mínimo dano anatômico e fisiológico, com o menor tempo de isquemia quente possível, mantendo adequados comprimentos de artéria, veia e ureter, evitando traumatismos no parênquima e lesão vascular endotelial.

Como resultado destas premissas, espera-se conseguir imediata função do enxerto com baixo índice de complicações vasculares e ureterais.[22]

A seguir discutiremos separadamente sobre as diversas técnicas de nefrectomia para doação renal.

Nefrectomia aberta

As principais técnicas cirúrgicas de nefrectomia aberta para transplante são a lombotomia clássica com ressecção do 11º ou 12º arco costal por via extraperitoneal e o acesso conhecido como Mini-incisão Subcostal Anterior (extra ou transperitoneal), opção interessante pela menor dor pós-operatória e manutenção dos arcos costais intactos, contribuindo assim para redução da morbidade do procedimento.[23]

Nefrectomia aberta por lombotomia

Familiar dos urologistas, a abordagem renal por lombotomia clássica permanece como um dos acessos mais comuns de nefrectomia para doação.

O paciente doador recebe anestesia geral, preferencialmente associada à anestesia peridural com ou sem cateter de infusão contínua para analgesia pós-operatória.

A bexiga é cateterizada com sonda de Foley 16 Fr e o paciente é colocado em decúbito lateral total, com exposição do lado a ser operado.

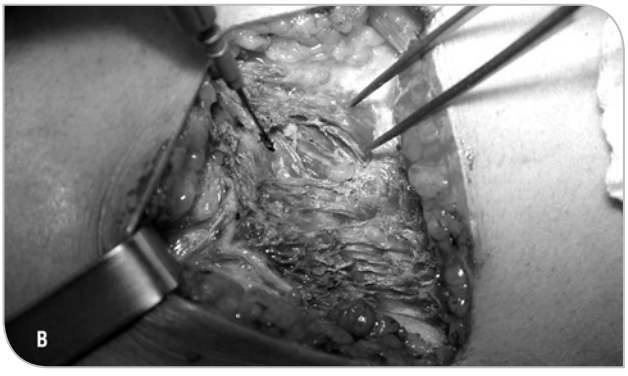
Proteção entre os joelhos, axilas, orelha e membros é assegurada e é elevado coxim sob a região lombar contra lateral.

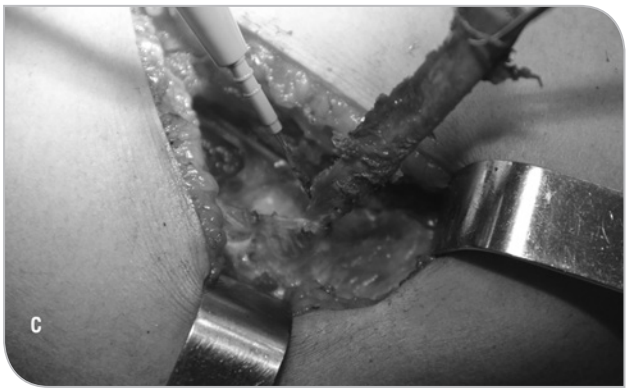
O paciente é então fixado à mesa por meio de fitas ou faixas adesivas (Figura 1).

Figura 1. *Posicionamento de paciente para nefrectomia por lombotomia.*

Realiza-se incisão da pele, tecido celular subcutâneo e aponeuroses dos músculos oblíquo externo, oblíquo interno e transverso do abdômen (Figuras 2A, 2B e 2C).

Figura 2. *A. relações anatômicas e incisão da pele sobre o 11º arco costal. B. abertura dos planos musculares. C. ressecção do arco costal.*





Fonte: Arquivo pessoal

Nesse momento, tem-se acesso ao arco costal que é dissecado com o auxílio de eletrocautério e posteriormente tratado com o destacador de periósteo (Figura 2D). É feita a ressecção do 11º ou 12º arco costal com o uso de um costótomo. A ressecção do 12º arco costal promove exposição cirúrgica semelhante e menor risco de lesão pleural. Entretanto, a ressecção do 11º arco costal promove uma melhor dissecção do polo superior que pode ser vantajosa em rins situados numa porção superior do retroperitônio.

Durante a dissecção e ressecção do arco costal atenção deve ser redobrada com relação à pleura visto que esta pode ser aberta em até 37% das nefrectomias por lombotomia.[24]

Após a abertura muscular o peritônio deve ser rebatido medialmente por dissecção digital. Após esses passos cirúrgicos, tem-se acesso ao retroperitônio.

Em seguida, o ureter é dissecado e reparado (Figura 3). Essa dissecção deve envolver grande camada de tecido periureteral a fim de manter sua vascularização.

Figura 3. *Dissecção e reparo ureteral.*

Um afastador autoestático e uma válvula são posicionados para auxiliar a exposição. É feita então a dissecção da fáscia de Gerota, apreendida por pinças triangulares, devendo-se priorizar inicialmente o polo superior, pois assim, o rim é trazido para uma posição mais inferior do abdômen. Quando da dissecção da face anterior do polo superior, atenção para a presença de artéria polar superior.[25]

A exposição renal prossegue pela sua face anterior e posterior, sempre coagulando pequenos vasos capsulares sangrantes. O polo inferior é então liberado com a ajuda do reparo de ureter previamente posicionado.

Após a completa mobilização do rim, aborda-se o hilo renal, individualizando por dissecção cuidadosa a(s) veia e a(s) artéria(s) renal(is). Pode ser necessária a ligadura de afluentes da veia renal (gonadal, lombar, suprarrenal) para aquisição de maior comprimento venoso. À direita, disseca-se também a veia cava inferior, pois frequentemente é necessária a retirada de *patch* da veia cava[26] (Figura 4).

Figura 4. *Artéria renal (fita cardíaca superior) e veia renal (fita cardíaca inferior) dissecados em nefrectomia por lombotomia. Veia gonadal ligada.*

Por último, completa-se a dissecção ureteral inferiormente de acordo com o segmento de ureter necessário.

Estando todas as estruturas preparadas, confirma-se com a equipe de implante renal se tudo está pronto para a retirada do órgão.

Nesse ponto, de acordo com o protocolo da equipe, podem ser administrados 5.000 a 10.000 UI de heparina sistêmica. Estudos atuais demonstraram que parece não haver diferença no uso de heparina sistêmica no doador em diversos fatores analisados, inclusive trombose do enxerto.[27]

Inicia-se a retirada do órgão pela ligadura ureteral e posteriormente pela clampagem e secção respectivamente da(s) artéria(s) e da(s) veia(s) renal(is). O rim é entregue à equipe do receptor. Os vasos clampados são então ligados dupla ou triplamente e procede-se rigorosa revisão da hemostasia. Atenção especial deve ser dada ao coto distal da veia gonadal, importante ponto de sangramento pós-operatório.[23]

Quando a hemostasia estiver assegurada, prossegue-se com o fechamento dos planos musculares, sendo que o primeiro plano deve englobar os músculos transverso do abdômen e oblíquo interno e o segundo plano deve englobar o músculo oblíquo externo.

Tecido celular subcutâneo e pele são fechados, dando-se sempre preferência ao uso de fios absorvíveis (Figura 5).

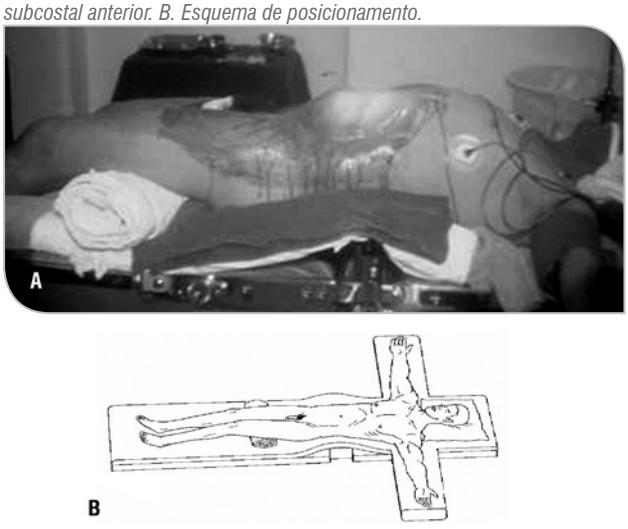
***Figura 5**. Aspecto final da lombotomia clássica para nefrectomia do doador.*

Nefrectomia aberta por mini-incisão subcostal anterior

Alternativa à lombotomia clássica, com menor taxa de uso de analgésicos pós-operatórios, além de menor morbidade da ferida operatória pela não remoção de arcos costais, a nefrectomia por mini-incisão subcostal anterior é realizada em diversos centros transplantadores.[22]

O paciente é posicionado em decúbito dorsal oblíquo a 30 graus (Figuras 6A, 6B).

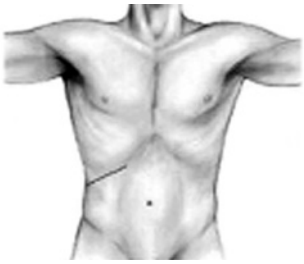
***Figura 6**. A. Paciente posicionado para nefrectomia do doador por incisão subcostal anterior. B. Esquema de posicionamento.*



Fonte: José Carlos C. Baptista-Silva. Imagens gentilmente cedidas.

Incisão 2 cm abaixo do rebordo costal, da ponta da 12ª costela até a borda do músculo reto abdominal (Figura 7).

***Figura 7**. Incisão para nefrectomia do doador por via anterior subcostal.*



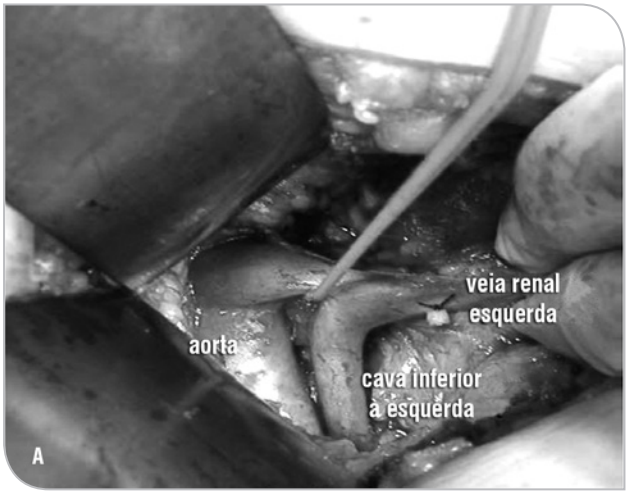
Fonte: Christiano Machado tese de doutorado USP 2011.

Dissecção e reparo do ureter, sempre mantendo tecido ao seu redor.

Dissecção renal com liberação da gordura da fáscia de Gerota tomando os devidos cuidados, conforme já discutido anteriormente.

Dissecção e individualização da veia e artéria renal (Figuras 8 A, B).

***Figura 8.** A. Dissecção dos vasos renais em nefrectomia esquerda por incisão subcostal anterior. B. Dissecção dos vasos renais em nefrectomia direita por incisão subcostal anterior. Note a veia renal mais curta à direita.*



Fonte: José Carlos C. Baptista-Silva. Imagens gentilmente cedidas.

Secção ureteral distal, clampagem e secção individualizada da artéria e da veia renal.

Ligadura dupla ou tripla dos cotos da veia e artéria renal com fio inabsorvível.[23,24]

Nos casos de nefrectomia direita pode ser ressecado *patch* de veia cava para alongamento da veia renal. Nesse caso, deve-se realizar sutura contínua da cava com Prolene 5-0.

Fechamento em 2 planos englobando a musculatura previamente incisada (músculos transverso do abdômen, oblíquo interno e oblíquo externo) e em seguida, fechamento da pele (Figura 9).

***Figura 9**. Aspecto final de nefrectomia do doador por mini-incisão subcostal à esquerda.*

Fonte: José Carlos C. Baptista-Silva. Imagens gentilmente cedidas

Nefrectomia videolaparoscópica para doação renal

A primeira nefrectomia videolaparoscópica (NVDR) para doação renal foi realizada por Ratner et al. no Johns Hopkins Medical Center em Baltimore, EUA, em 1995.[28] A partir de então, diversos serviços no Brasil e no mundo vêm se desenvolvendo nessa técnica cirúrgica.

A NVDR promove diminuição da dor pós-operatória, menor morbidade com relação à ferida operatória tradicional, melhor resultado estético, menor tempo de internação hospitalar com retorno mais precoce às atividades habituais.[29]

Inicialmente foi atribuído aos rins doados por laparoscopia um início de função mais demorado do que com a cirurgia aberta, mas estudos bem desenhados demonstraram resultados funcionais do enxerto semelhantes entre as técnicas.[30-32,20,21]

No Brasil, diversos centros transplantadores já realizam esta modalidade de cirurgia, com bons resultados cirúrgicos relacionados ao doador e sem prejuízo funcional dos órgãos doados.

A NVDR pode ser realizada por via transperitoneal ou retroperitoneal. A via transperitoneal é a mais difundida por proporcionar maior campo de trabalho e melhores referências anatômicas para o cirurgião, mas alguns centros realizam de rotina a NVDR por via retroperitoneal nas nefrectomias à direita.[33]

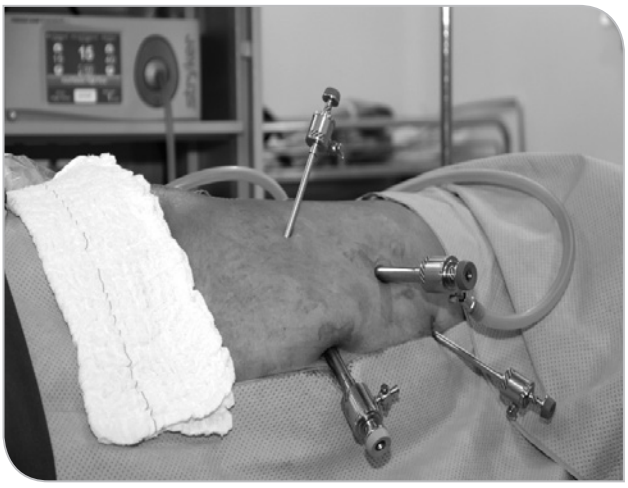
Variações técnicas da NVDR incluem as cirurgias com assistência pela mão (*hand assisted*), o uso de trocarte único (LESS/*single port*) e a cirurgia robô-assistida que são discutidas a seguir.

Nefrectomia videolaparoscópica por via transperitoneal

O paciente é posicionado em decúbito lateral, com exposição do lado a ser operado a 45 - 90 graus e fixado à mesa com fitas adesivas.

Pneumoperitônio é confeccionado com dióxido de carbono mantido a uma pressão entre 12 e 14 mmHg com uso de agulha de Veress. O primeiro trocarte (10-12 mm) é introduzido na cicatriz umbilical, ou para retal em doadores mais obesos. Em seguida, 2 ou 3 trocartes (um de 10-12 mm e um ou dois de 5 mm) adicionais são colocados, sob visão com disposição dependente do lado a ser operado (Figura 10).

***Figura 10.** Trocartes posicionados para nefrectomia videolaparoscópica direita*



Fonte: Arquivo pessoal.

Acesso à cavidade abdominal também pode ser realizado por via aberta através da dissecção sob visão e abertura de um pequeno orifício para o posicionamento de trocarte de Hasson a fim de evitar o vazamento de gás. Esse acesso é preferido em pacientes com cirurgias abdominais prévias ou patologias com risco de aderências intra-abdominais importantes.[34]

Procede-se a dissecção e liberação medial do cólon. Eleva-se lateralmente a veia gonadal e o ureter, preservando sua vascularização. Segue-se a veia gonadal à esquerda até a sua inserção na veia renal. Faz-se a ligadura da veia gonadal com clipes. Disseca-se a veia suprarrenal e procede-se sua clipagem.

Essas manobras asseguram um ótimo comprimento da veia renal à esquerda.

Veias lombares são dissecadas e ligadas com clipes.

Realiza-se a dissecção da artéria renal e separação do tecido entre artéria e veia com auxílio de eletrocautério.

Nesse ponto inicia-se a dissecção da Gerota, do polo superior renal com mobilização e liberação do rim.

Continua-se a dissecção renal em sua face mais posterior.

Faz-se uma mini-incisão de Pfannenstiel por onde o rim será retirado, estando o receptor já preparado.

Liga-se o ureter e o pedículo renal é clipado preferencialmente com mínimo de dois Hem-o-loks na artéria e dois na veia renal, ou endograMpeador vascular.

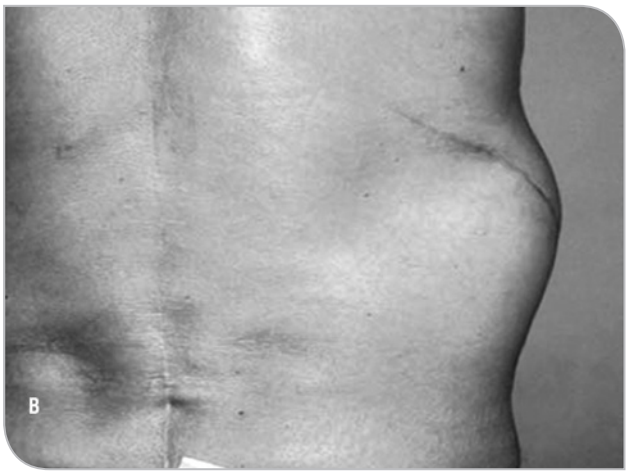
O rim é extraído manualmente ou com *endobag* e entregue à equipe do receptor.

Revisão rigorosa da hemostasia, com a diminuição do

pneumoperitônio para observar pequenos sangramentos inibidos pela pressão intra-abdominal elevada. Fecha-se a incisão de Pffanenstiel por planos.

O benefício estético é inegável nas cirurgias videolaparoscópicas e se traduz por pequenas incisões, ausência de fraqueza muscular importante e baixa incidência de hérnias (Figuras 11 A, B, C).

Figura 11. *A. e B.: Fraqueza de parede muscular de região lombar após doação renal por via aberta. C. Aspecto pós-operatório imediato de nefrectomia direita para doação renal.*



Nefrectomia videolaparoscópica por via retroperitoneal

Este acesso é mais comumente realizado, na doação renal, para nefrectomia direita.

O paciente é colocado em posição de lombotomia a 90 graus.

Todos os pontos de pressão são protegidos e o paciente é fixado à mesa cirúrgica com o auxílio de fita adesiva.

Uma pequena incisão de cerca de 1,5 cm é realizada na ponta da 12ª costela, a fáscia lombodorsal é incisada e o dedo do cirurgião disseca uma pequena cavidade posteriormente ao rim.

Um balão de dissecção retroperitoneal é inserido e esse espaço é criado até cerca de 800 mL (Figura 15 B).

Um trocarte de 10 mm com mecanismo para evitar escape de gás é posicionado na incisão e fixado à parede da região lombar.

Um trocarte de 10 a 12 mm é posicionado cerca de 3 dedos acima da crista ilíaca anterossuperior.

Um trocarte de 5 mm é posicionado lateralmente ao músculo paraespinhal em sua junção com a 12ª costela.

O músculo psoas em situação horizontal serve de referência para a dissecção das estruturas renais.

Realiza-se a dissecção da veia renal em sua junção com a cava e da artéria renal.

O próximo passo é a dissecção superiormente da suprarrenal com a ligadura de possíveis ramos sangrantes.

Procede-se a dissecção renal do polo superior para o inferior e com posterior dissecção ureteral.

Uma incisão de Pfannenstiel modificada é realizada sem a entrada no peritônio.

O ureter e os vasos do hilo renal são ligados conforme descrito acima e o rim é retirado do retroperitônio e entregue à equipe de implante renal.

A incisão prévia é fechada com fio de Vicryl 1.

Realiza-se revisão rigorosa da hemostasia.

Revisão da literatura não demonstrou diferenças do ponto de vista de complicações per e pós-operatórias ou alterações da função do enxerto entre as vias retroperitoneal e transperitoneal de doação renal.[35,36]

Nefrectomia videolaparoscópica assistida pela mão *(Hand assisted)*

A técnica assistida pela mão apresenta, na maioria dos trabalhos, menores tempo operatório, perda sanguínea e tempo de isquemia quente.[37]

As complicações, uso de analgésicos e função do enxerto em curto e longo prazo são semelhantes à laparoscopia pura.[38,39]

O fato de a mão estar na cavidade de trabalho também auxilia muito no controle de eventuais complicações intraoperatórias como sangramentos agudos, além de promover exposição adicional.

A técnica assistida pela mão pode ser utilizada tanto para a abordagem retroperitoneal quanto para a transperitoneal.

Do ponto de vista cirúrgico, a técnica realizada é a

mesma da laparoscopia pura, diferindo apenas do uso de portal para a mão que pode ser posicionado no flanco, em incisão de Pffanenstiel ou na linha mediana. A incisão para introdução da mão também é utilizada na extração do rim.

Nefrectomia videolaparoscópica por LESS - *Laparo-Endoscopic Single-Site Surgery (Single' Port)*

Desde as primeiras cirurgias videolaparoscópicas descritas, técnicas e materiais estão em constante desenvolvimento. O desafio vem sendo tornar as cirurgias cada vez menos invasivas, com menos dor, melhor resultado estético e recuperação pós-operatória mais rápida. Importante para todas as cirurgias, esses fatores tomam grandeza maior ainda no transplante intervivos, servindo de estímulo e reduzindo a morbidade dos candidatos a doação.[18,40] Nos EUA entre 1995 e 2010, época de desenvolvimento da videolaparoscopia na cirurgia do doador, observou-se aumento de 85% no número de transplantes renais com doadores vivos.

Nesse sentido, a técnica de nefrectomia para doação renal por LESS foi desenvolvida, sendo realizada pela primeira vez por Gill et al. em 2007.[41]

O objetivo primário é sempre a disponibilização de um órgão sadio, funcionalmente adequado, com resultados semelhantes aos fornecidos por cirurgias abertas ou laparoscópicas puras, e com benefícios para os doadores, como menor tempo de recuperação pós-operatória, menor dor e melhores resultados estéticos.

A técnica de nefrectomia por LESS não difere da realizada para a videolaparoscópica pura. A diferença está nos materiais utilizados para a realização do procedimento.

Na nefrectomia LESS um trocarte único é posicionado na cicatriz umbilical e instrumentais especiais, curvos e flexíveis são utilizados para minimizar a falta de triangulação durante o procedimento.

Trabalhos publicados na literatura confirmam resultados da LESS semelhantes aos das cirurgias videolaparoscópicas puras e sem prejuízo da função do enxerto em curto ou longo prazo.[18]

Nefrectomia videolaparoscópica robô-assistida

A literatura ainda é limitada sobre a nefrectomia videolaparoscópica robô-assistida.

As vantagens teóricas seriam de magnificação da imagem, visão em 3 dimensões, flexibilidade dos braços robóticos e ergonomicamente melhor para o cirurgião.[42] Entretanto, alguns trabalhos demonstraram um tempo cirúrgico e de isquemia quente maiores, mas com função do enxerto equivalente, complicações semelhantes e tempo de internação do paciente menor no doador robô-assistido.[43]

Particularidades desta técnica incluem a montagem do robô no campo cirúrgico e posicionamento dos trocartes.

A técnica cirúrgica empregada é semelhante à realizada por videolaparoscopia pura.

Cirurgia de implante renal

O transplante de rim é a terapia de substituição renal de escolha. Está associado a uma melhor qualidade de vida e aumento da sobrevida de pacientes em terapia renal dialítica.[44]

A sobrevida em 1 ano e 3 anos do enxerto de pacientes que receberam órgãos de doadores vivos é de cerca de 95% e 86% e dos pacientes que receberam órgãos de doadores falecidos de cerca de 85% e 76% respectivamente.[45]

Outras vantagens do transplante renal de doador vivo incluem o menor tempo de espera até a realização do transplante, função precoce do enxerto e menor período de internação hospitalar.[46]

A cirurgia de implante renal deve ser realizada por uma equipe capacitada em anastomoses vasculares e o reimplante ureteral, seja ela composta por cirurgiões gerais, vasculares ou urologistas.

Normalmente os rins são implantados nas fossas ilíacas. Dá-se preferência ao uso da fossa ilíaca direita sempre que possível, pois nesse local os vasos ilíacos são mais horizontais, facilitando as anastomoses vasculares.

Em situações especiais como em pacientes diabéticos candidatos a transplante de pâncreas após rim, preferência deve ser dada a implante renal na fossa ilíaca esquerda deixando-se a direita para um posterior implante pancreático. Em retransplantes, o "novo" rim é colocado na fossa ilíaca que estiver livre.[47]

Inicia-se o procedimento sob anestesia geral. O paciente é posicionado na mesa cirúrgica em ligeira flexão para superficialização dos vasos ilíacos (Figura 12).

***Figura 12**. Sondagem vesical de demora e enchimento vesical com posterior clampagem da SVD.*

Fonte: Arquivo pessoal.

É realizada sondagem vesical de demora com sonda N 18 ou 20 Fr. Nesse momento podem ser colhidas amostras de urina para cultura ou realizado lavado vesical com este mesmo fim.

Procede-se o enchimento vesical com cerca de 100 a 200 mL de soro fisiológico e clampagem da SVD, para facilitar a dissecção da bexiga e o reimplante ureteral.

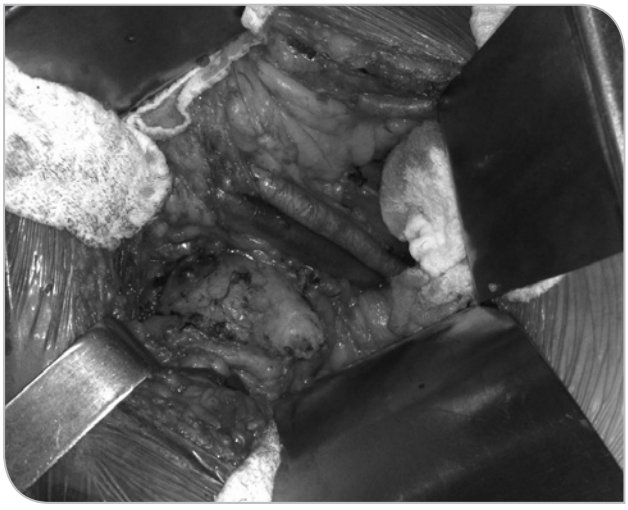
O acesso tradicionalmente realizado para o transplante renal é a incisão de Gibson que consiste em uma linha arqueada na borda lateral do músculo reto abdominal que se estende do nível da cicatriz umbilical até o púbis (Figura 13).

Figura 13. *Incisão de Gibson.*

Abertura por planos é realizada sem violação da cavidade peritonial até a exposição dos vasos ilíacos (Figura 14).

As artérias ilíacas externa, interna e comum são dissecadas, sempre com ligadura dos vasos linfáticos que as circundam para diminuir a incidência de linfocele pós-operatória. A veia ilíaca externa também é identificada e dissecada.

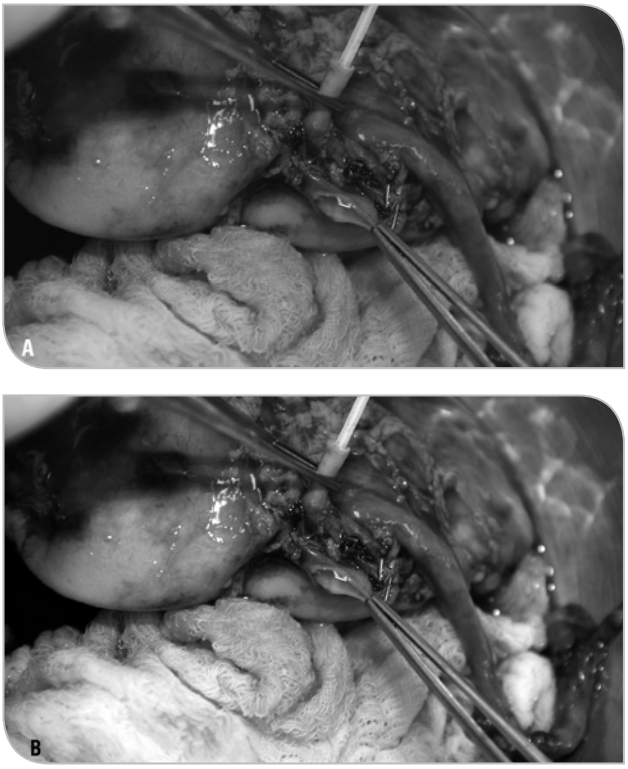
Figura 14. *Artéria ilíaca externa e veia ilíaca externa. Vasos ilíacos e bexiga dissecados.*



Fonte: Arquivo pessoal.

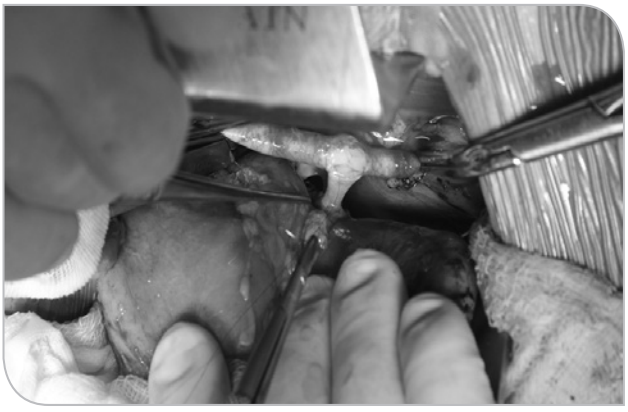
O órgão devidamente preparado após a retirada de Gerota residual e perfundido previamente por solução conservadora é levado à mesa cirúrgica e são realizadas as anastomoses (Figuras 15 A, B).

Figura 15. A. Cateterismo da artéria renal do rim doado para perfusão com solução conservadora. De início há saída de sangue pela veia renal. B. Órgão devidamente perfundido, em detalhe a saída de solução clara pela veia renal.



Realiza-se a clampagem da artéria ilíaca externa e a artéria renal do doador é anastomosada término-lateralmente (Figuras 16 A, B). Opção pode ser a anastomose término-terminal da artéria renal à artéria ilíaca interna. Para a anastomose arterial é utilizado Prolene 6.0.

Figura 16. *Anastomose arterial.*

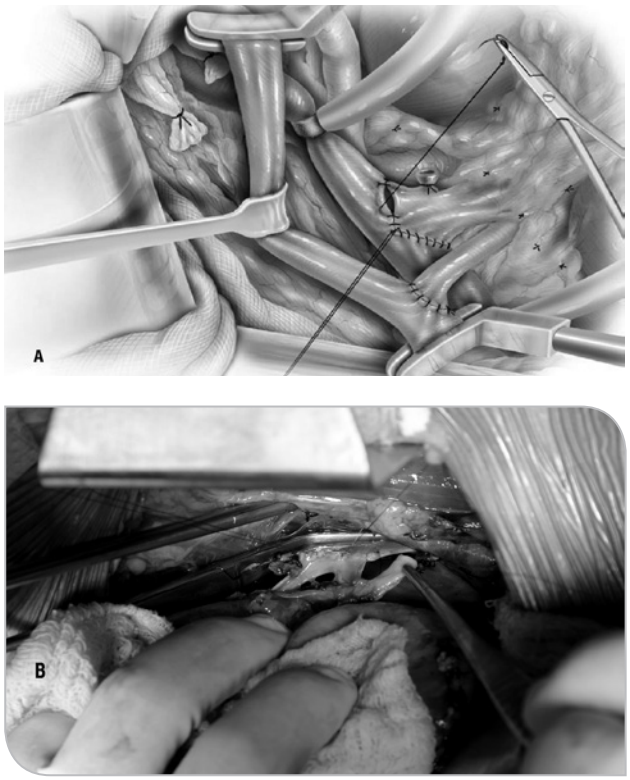


Fonte: Arquivo pessoal.

Após a clampagem da veia ilíaca externa, a veia renal é anastomosada terminolateralmente com Prolene 5.0 (Figuras 17 A, B). Nesse momento os clampes vasculares são liberados e observa-se a presença ou não de sangramentos para hemostasia complementar, bem como a avaliação da perfusão do enxerto.

Por último, com a bexiga já dissecada, é feito o reimplante ureteral, que pode ser realizado segundo a técnica de Lich-Gregoir ou Politano-Leadbetter, com confecção do túnel antirrefluxo.

Figura 17. *Anastomose venosa. Nesse caso, antes da anastomose arterial.*



Fonte: Arquivo pessoal.

Opção para o reimplante ureteral em bexigas de baixa capacidade e disfuncionalizadas de longa data pode ser aplicada a técnica de Lich Gregoir modificada, com abertura do detrusor, reimplante do ureter na mucosa vesical e fechamento do detrusor sobre o ureter, confeccionando nova válvula antirrefluxo (Figura 18).[48]

Figura 18. *Reimplante ureteral por técnica de Lich Gregoir modificada. A. abertura da mucosa da bexiga; B. início da anastomose ureteral; C. finalização da anastomose ureteral; D. confecção do túnel antirrefluxo (fechamento do detrusor sobre o ureter).*

O fechamento da parede abdominal é feito por planos, dando-se preferência a fios inabsorvíveis e lembrando-se sempre que a cicatrização nesses pacientes pode sofrer influência da imunossupressão (Figura 19).

A colocação rotineira de drenos não é necessária, mas pode ser utilizada em pacientes com distúrbios de coagulação ou naqueles mais propensos a formação de linfocele por grandes massas linfonodais nas regiões ilíacas.

O implante de cateter duplo J também não é habitual, mas parece estar associado a uma redução do número de fístulas urinárias no pós-transplante.[49,50]

A morbidade associada ao seu uso não é desprezível, com alto índice de desconforto pélvico e infecção urinária nessa população, além da necessidade de procedimento cirúrgico complementar para sua posterior retirada.[51]

Assim, os pacientes para a colocação do duplo J devem ser criteriosamente selecionados.

Figura 19. Aspecto pós-operatório imediato após transplante renal (receptor).

Pacientes de risco para fístula urinária pós-operatória como anúricos de longa data, portadores de bexigas de baixa capacidade, pacientes com patologias urológicas que levaram à IRC, ou com bexigas de capacidade muito aumentada sugerindo alteração neurogênica são alguns dos candidatos ao uso do cateter duplo J.[52]

Referências

1. Moore FD, A Miracle and A Privilege: Recounting a Half Century of Surgical Advance. Washington, DC: Joseph Henry Press, 1995.
2. Richet G. Hamburger's achievement with early renal transplants. Am J Nephrol 1997; 17: 315–317.
3. Calne RY, Alexandre GP, Murray JE. A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs. Ann N Y Acad Sci 1962; 99: 743–761.
4. Zukoski CF, Lee HM, Hume DM. The prolongation of functional survival of canine renal homografts by 6-mercaptopurine. Surg Forum 1960; 11: 470–472.
5. Medina et al. Transplante renal no Brasil. J Bras Nefrol 2011;33(4):472-484.
6. http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2012/RBT2012-3TRIM-PARCIAL.pdf em 29/11/12.
7. www.abto.org.br. Em 29/11/12.
8. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. Transplantation 2002; 74: 1377–1381.
9. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. Transplantation 2003; 75: 1291–1295.
10. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 745–753.
11. Murray JE, Harrison JH. Surgical management of fifty patients with kidney transplants including eighteen pairs of twins. Am J Surg. 1963 Feb;105:205-18.
12. Chen CH, et al. Imaging evaluation of kidney using multidetector computerized tomography in living-related renal transplantation. Transplant Proc. 2012 Jan;44(1):7-10.
13. Gümü H, et al. Variations of renal artery in 820 patients using 64-detector CT-angiography. Ren Fail. 2012;34(3):286-90. Epub 2012 Jan 17.
14. Liefeldt L, et al. Non-invasive imaging of living kidney donors: intraindividual comparison of multislice computed tomography angiography with magnetic resonance angiography. Clin Transplant. 2012 Jul-Aug;26(4):E412-7.
15. Fleury N, et al. Magnetic resonance imaging as the sole radiological assessment for living donor nephrectomy. Urol Int. 2010;84(1):56-60. Epub 2010 Feb 17.
16. Campbell - Walsh Urology 10th edition 2012.
17. http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/consulta-publica/2007/Protocolo%20Transplante%20Renal.pdf.
18. Canes, D. et al, Laparo-Endoscopic Single Site (LESS) versus Standard Laparoscopic Left Donor Nephrectomy: Matched-pair Comparison. European Urology 57; 2010; 95 – 101.
19. Ratner LE, et al; Laparoscopic live donor nephrectomy removes disincentives to live donation. Transplant Proc 1997;29:3402–3.
20. Kuo PC, et al. Laparoscopic donor nephrectomy increases the supply of living donor kidneys: a center-specific microeconomic analysis. Transplantation 2000;69:2211–3.
21. Guvence N et al. The assessment of long-term clinic and laboratory data of living related kidney donors. Transplant Proc. 2012 Jul -Aug;44(6):1614-7.
22. Rodríguez O, et al. Aspectos quirúrgicos actuales de la nefrectomía de donante vivo. Actas Urol Esp. 2012. http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2012.05.003.
23. Kanashiro H, et al. Subcostal mini incision: a good option for donor nephrectomy. Clinics. 2010;65(5):507-10.
24. Samarasekera D, et al. Laparoscopy, dorsal lumbotomy and flank incision live donor nephrectomy: comparison of donor outcomes. Can Urol Assoc J. 2011 Jul 4:1-5.
25. Jean Michel Dubernard e Claude Abbou. Cirurgia Urológica. Artmed Editora. 2004.
26. Buell JF, et al. Surgical techniques in right laparoscopic donor nephrectomy. J Am Coll Surg 2002; 195: 131-7.
27. Ramani AP, et al. Impact of intraoperative heparin on laparoscopic donor nephrectomy. J Urol. 2005 Jul;174(1):226-8.
28. Meyer, et al. Early outcomes of laparoscopic donor nephrectomy with multiple renal arteries. Int Braz J Urol. 2012; 38: 496-503.
29. Ratner LE, et al. Laparoscopic live donor nephrectomy. Transplantation. 1995; 60: 1047-9.
30. Derweesh IH, et al. Laparoscopic live donor nephrectomy has equivalent early and late renal function outcomes compared with open donor nephrectomy. Urology. 2005 May;65(5):862-6.
31. Andersen MH, Mathisen L, Oyen O, Edwin B, Digernes R, Kvarstein G, et al. Postoperative pain and convalescence in living kidney donors-laparoscopic versus open donor nephrectomy: a randomized study. Am J Transplant. 2006;6:1438-43.
32. Percegona LS, et al. Early graft function in Kidney transplantation: comparison between laparoscopic donor nephrectomy and open donor nephrectomy. Transplant Proc. 2008 Apr;40(3):685-6.
33. Leventhal JR, et al. A decade of minimally invasive donation: experience with more than 1200 laparoscopic donor nephrectomies at a single institution. Clin Transplant. 2010 Mar-Apr;24(2):169-74.
34. Hasson HM. Open laparoscopy. Biomed Bull. 1984 Aug;5(1):1-6.
35. Ng CS et al. Right retroperitoneal versus left transperitoneal laparoscopic live donor nephrectomy. Urology. 2004 May;63(5):857-61.
36. Banga N, et al. Techniques in laparosopic donor nephrectomy. BJU Int. 2012 Nov;110(9):1368-73.
37. Santos LS, et al. Hand assisted laparoscopic nephrectomy in living donor. Int Braz J Urol. 2003 Jan-Feb;29(1):11-6; discussion 16-7.
38. Gjertsen H, Sandberg AK, Wadström J, Tydén G, Ericzon BG. Introduction of hand-assisted retroperitoneoscopic living donor nephrectomy at Karolinska University Hospital Huddinge. Transplant Proc. 2006;38:2644-5.
39. Dols LF, Kok NF, Ijzermans JN. Live donor nephrectomy: a review of evidence for surgical techniques. Transpl Int. 2010;23:121-30.
40. Barth RN, et al. Single-Port Donor Nephrectomy Provides Improved Patient Satisfaction and Equivalent Outcomes. Ann Surg. 2012 Sep 10.
41. Gill, IS. Single Port Transumbilical (E-NOTES) Donor Nephrectomy. J Urol Vol. 180, 637-641, August 2008.
42. Hubert J, Renoult E, Mourey E, Frimat L, Cormier L, Kessler M. Complete robotic-assistance during laparoscopic living donor nephrectomies: an evaluation of 38 procedures at a single site. Int J Urol. 2007;14:986-9.
43. Renoult E, Hubert J, Ladrière M, Billaut N, Mourey E, Feuillu B, et al. Robot-assisted laparoscopic and open live-donor nephrectomy: a comparison of donor morbidity and early renal allograft outcomes. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:472-7.
44. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 1999; 341: 1725–1730.
45. Su LM, Ratner LE, Montgomery RA, Jarrett TW, Trock BJ, Sinkov V, et al. Laparoscopic live donor nephrectomy: trends in donor and recipient morbidity following 381 consecutive cases. AnnSurg. 2004;240:358-63.
46. Malho A, et al. Advantages of kidney transplant precocity in graft long-term survival. Transplant Proc. 2012 Oct;44(8):2344-7.
47. Operative Urology at the Cleveland Clinic. Humana Press Inc. 2006.
48. Kayler L. Kidney transplant ureteroneocystostomy: comparison of full-thickness vs. Lich-Gregoir techniques. Clin Transplant. 2012 Jul-Aug;26.
49. Wilson CH, et al. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Ver. 2005 Oct 19; (4).
50. Mangus RS, et al. Stented versus nonstented extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation: a metaanalysis. Am J Transplant. 2004, Nov 4(11):1889-96.
51. Tavakoli A, et al. Impact of stents on urological complications and health care expenditure in renal transplant recipients: results of a prospective, randomized clinical trial. J Urol. 2007 Jun;177(6):2260-4.
52. Barba J, et al. Recipient and donor risk factors for surgical complications following kidney transplantation. Scand J Urol Nephrol. 2012 Jul 10.

Capítulo 31

Dr. Ioannis Michel Antonopoulos
Dr. Affonso Celso Piovesan
Dr. William Carlos Nahas

Complicação cirúrgica e sua prevenção no transplante renal

Palavras-chave: cirurgia, transpante renal, complicação cirúrgica, imunossupressão

A população mundial não está apenas crescendo rapidamente, mas também envelhecendo num ritmo cuja projeção deve durar por pelo menos mais 30 anos. No Brasil, o aumento da expectativa de vida já chega aos 75 anos de idade e inevitavelmente aumenta o número de indivíduos com doenças relacionadas ao envelhecimento, como a insuficiência renal crônica terminal (IRCT).[1]

O transplante renal é a melhor terapia renal substitutiva para o paciente com IRCT. A técnica cirúrgica do transplante renal segue os mesmos princípios básicos da cirurgia geral. No entanto, envolve simultaneamente técnicas de cirurgia urológica e vascular num paciente imunodeprimido. Assim sendo, é natural que haja particularidades a ser avaliadas. Os esquemas de imunossupressão variam conforme o caso tanto no que tange a indução como a combinação de drogas de manutenção. O tempo em diálise na espera de um transplante pode fazer com que a população transplantada seja altamente heterogênea. Um paciente submetido a um transplante preemptivo (feito antes de sobrevir a necessidade de diálise) pode ter riscos e complicações diferentes daquele submetido a um transplante após dez anos de diálise. Nesse período longo de espera, alterações metabólicas, nutricionais, hematológicas e esqueléticas, entre outras, transformam de tal maneira o organismo do receptor que podem aumentar consideravelmente a probabilidade de problemas no per e pós-operatório. Assim, é importante considerar vários fatores no planejamento do transplante.

Dentre os fatores em questão temos a idade do receptor. O transplante renal pode ser feito em diversos extratos etários, indo desde a infância[2] até indivíduos idosos. Por sinal, cresce continuamente o número de receptores idosos e a compreensão de como o sistema imune muda ao longo da idade ajudará na definição dos riscos de rejeição e infecção gerando protocolos específicos para a diminuição de complicações.

Fatores que também podem influenciar no surgimento de complicações são as doenças preexistentes, sejam elas nefrológicas ou urológicas (podem demandar correções antes do transplante) e as condições dos vasos arteriais e venosos do leito de implantação do enxerto. Muitas vezes, o próprio doador vivo é portador de patologias associadas que podem ser resolvidas cirurgicamente na mesma ocasião da nefrectomia para doação.[3,4] Se por um lado existe a preocupação de aumentar o tempo cirúrgico e enfrentar o risco de complicações, por outro foi verificado em nosso serviço que a incidência de complicações e de função retardada do enxerto nos pacientes submetidos a nefrectomia para doação renal para transplante comparada com grupo controle não é significativamente diferente. Assim, é possível tratar uma patologia de solução cirúrgica simultaneamente à nefrectomia para doação renal sem implicar em aumento de risco para o doador.

Podemos classificar as complicações cirúrgicas do transplante renal e suas respectivas frequências em nosso serviço em:

Vasculares

Trombose da veia renal ..... (2,7%)
Trombose da artéria renal ..... (1,8%)
Estenose da artéria renal ..... (2,7%)

Urológicas

Fístula urinária ..... (3,6%)
Estenose ureteral ..... (0,9%)
Infecção urinária ..... (7,5%)
Ruptura renal..... (0,5%)

Da fossa do transplante e da parede abdominal

Hematoma ..... (1,8%)
Infecção da ferida..... (4,5%)
Evisceração/Eventração ..... (1,8%)
Linfocele ..... (4,5%)

É conhecido que a obesidade pode afetar o resultado do transplante renal, contribuindo significativamente para o aumento da incidência de complicações. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde, estimou-se que o sobrepeso afeta 1,5 bilhão de pessoas, sendo que desses, 500 milhões são obesos. A obesidade é um importante fator de risco para o desenvolvimento de IRCT em função de doenças associadas a essa condição, como hipertensão arterial e diabetes tipo II. Embora o melhor tratamento da IRCT seja o transplante renal, muitos autores relataram efeitos adversos importantes da obesidade na evolução desses pacientes com impacto negativo em sua sobrevida e na do enxerto. Assim sendo, muitos centros contraindicam o transplante renal em pacientes com obesidade severa, definida como índice de massa corpórea superior a 40 kg/m^2. Talvez as principais complicações observadas nesses pacientes sejam as de parede. Infecções de parede ocorrem em até 15% dos casos, o que representa o dobro da incidência em pacientes não obesos.[5-11] Os cuidados com o paciente transplantado no que se refere à prevenção das infecções de parede devem ser redobrados por se tratar de indivíduos imunossuprimidos e portadores de comorbidades importantes associadas muitas vezes a longos anos de diálise. A profilaxia antibiótica deve ser feita sempre e aconselhamos que seja orientada pela comissão de prevenção da infecção hospitalar de cada instituição. Isto se deve a diferenças observadas entre os diversos centros no que se refere à flora hospitalar. Ao longo do tempo, observamos que adaptações não são infrequentes.

Atualmente, na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da FMUSP a profilaxia foi recentemente alterada para o uso de amicacina 500 mg por via intravenosa uma hora antes do início da incisão. Além disso, antes de deixar a enfermaria o paciente toma um banho com solução degermante de clorexidina (sempre do pescoço para baixo, pois a clorexidina é sabidamente ototóxica e não deve ter contato com os tímpanos em hipótese alguma). Uma vez no centro cirúrgico, o paciente tem a região abdominal escovada com solução degermante de clorexidina antes de ter a região a ser incisada submetida a assepsia e antissepsia. Além dos cuidados habituais com a hemostasia durante o transplante, atenção especial deve ser dada ao fechamento da parede por planos inclusive da tela subcutânea para evitar os espaços mortos nos quais podem se acumular seromas candidatos a futura infecção. Já de volta à enfermaria, acreditamos ser muito importante a troca de curativos ocasião em que é feita 3 vezes por dia a expressão da incisão de cima para baixo para eliminar seromas. Apesar desses cuidados, existem situações em que as chances de desenvolvimento de complicações de parede aumentam. Com frequência relatada entre 15% e 32%, podem aumentar quando se associa ao esquema de drogas imunossupressoras os inibidores mTOR (sirolimus, everolimus). Credita-se ao uso dessas drogas o aumento da incidência de deiscência, dificuldade de cicatrização, linfocele e hérnia incisional.[12] A vigilância contra essas complicações deve ser aumentada quando tais drogas são utilizadas. É de se supor que as complicações citadas acima, sejam proporcionais ao tamanho da incisão. De fato, quando consideramos a evolução das incisões e tipos de acesso no doador renal, podemos extrapolar resultados também para o receptor. No doador renal praticamente desapareceram as lombotomias, que deram lugar às incisões subcostais de 10 ou 12 centímetros e às nefrectomias laparoscópicas. Analogamente, há autores que preconizam mínimas incisões também de 10 ou 12 centímetros em casos selecionados para se fazer o transplante renal.[13]

A infecção do trato urinário é a principal complicação infecciosa no transplante renal e pode ocorrer em cerca de 11% dos casos sendo que mais de 70% dos casos ocorrem nos primeiros 3 meses após o transplante. A maioria dos casos ocorre em pacientes do sexo feminino. Uma vez afastadas outras causas, o refluxo vesicoureteral para o rim transplantado deve ser considerado um fator responsável por pielonefrites de repetição no rim transplantado. Cerca de 20% dos pacientes transplantados apresentam refluxo vesicoureteral para o enxerto em que pesem todos os cuidados na confecção do implante ureteral na bexiga. Quando se conclui que a causa das pielonefrites de repetição é o refluxo vesicoureteral, este pode ser corrigido por via endoscópica por meio da injeção submucosa de algum dos vários agentes formadores de volume usados em urologia geral. Os resultados são bons havendo diminuição da frequência das infecções ou mesmo seu desaparecimento em 88% dos casos. Em alguns casos pode ser necessária nova injeção para manter o resultado.[14]

É comum a necessidade de biópsias do enxerto em algum momento do pós-operatório. Nesses pacientes em particular, o procedimento deve ser feito sempre guiado por algum método de imagem que normalmente é a ultrassonografia. Em alguns casos, a biópsia poderá ser guiada por tomografia computadorizada em tempo real.

A biópsia do rim transplantado não é isenta de riscos, embora a incidência de complicações não seja grande. Talvez a principal delas seja hematúria macroscópica que ocorre em 5% dos casos sendo necessário instalar irrigação vesical contínua em metade desses casos. Se isto não resolver e o sangramento persistir, existe indicação de embolização superseletiva feita por técnica endovascular.[15]

Outras complicações cirúrgicas podem ocorrer com mais frequência em obesos comparados com indivíduos normais (26,8% *versus* 16,9%). Por essa razão, o paciente deve perder peso antes do transplante renal, o que pode ser alcançado com orientação nutricional, drogas específicas ou por meio de cirurgia bariátrica.

Embora relativamente incomuns (ocorrem em menos

de 3% dos casos), as complicações vasculares determinam importante impacto na evolução do enxerto e algumas vezes na sobrevida do paciente. No que se refere a problemas arteriais, podem ocorrer tromboses, estenoses ou dobras. A melhor maneira de evitar tromboses arteriais é a adequada escolha do rim a ser doado quando se tratar de doador vivo e se o doador for falecido, avaliar criteriosamente o rim doado.[16] Muitas vezes, o envolvimento da artéria renal por placas ateromatosas é tão importante que o mais sensato a fazer é descartar o órgão doado. Eventualmente, por excesso de tração do rim quando da dissecção pode haver ruptura da camada endotelial (menos elástica que as demais) provocando importantes hematomas subendoteliais. Esses hematomas podem ser vistos quando o óstio da artéria renal é examinado. Pode ocorrer de a extensão desses hematomas não poder ser adequadamente avaliada a olho nu, pois podem se prolongar para o hilo renal. Nesses casos, pode ser útil examinar o interior da artéria renal com uma óptica de 30º ou mesmo de 0º justamente para melhor avaliar a extensão do hematoma. Essa manobra simples pode mostrar um hematoma subintimal mais importante do que parece à primeira vista auxiliando na decisão de cortar o *patch* e fazer a anastomose mais próxima ao hilo ou mesmo descartar o órgão.

Quando analisamos as estenoses de artéria renal, podemos aventar a possibilidade de problemas técnicos na anastomose que podem ser evitados aderindo-se à boa técnica cirúrgica e a utilização de fios adequados (preferimos fios monofilamentares 6-0 para os casos sem *patch* e, nos casos com *patch* de aorta, podem ser usados alternativamente fios 5-0 ou 6-0). É também importante manipular a artéria com delicadeza evitando colocar pinças em contato com o endotélio. Outro cuidado consiste em não introduzir exageradamente sondas de perfusão na artéria renal novamente para não lesar o endotélio. Finalmente, as dobras arteriais podem ser evitadas. Normalmente, ocorrem quando existe uma desproporção de comprimento entre a artéria e a veia renal o que é mais frequente nos transplantes em que o rim direito é escolhido. É possível saber se a desproporção será importante colocando-se o rim na fossa antes de fazer a anastomose. Em se percebendo a possibilidade de formação da dobra, pode-se encurtar a artéria desprezando-se o *patch* de aorta ou mesmo fazer um alongamento da veia renal equilibrando o comprimento dos vasos.

A presença de uma ou mais artérias renais acessórias pode ocorrer em até 23% dos casos. Mesmo sendo única, a artéria renal pode apresentar bifurcação precoce o que pode ocorrer em até 18% dos casos. Outras anomalias vasculares podem ser encontradas como artéria renal direita pré-cava (4,6%), veias supranumerárias que são muito mais comuns do lado direito (35,4%) do que do lado esquerdo (1,5%), além de outras anomalias venosas como veia cava inferior duplicada (1,5%), veia renal esquerda circum-aórtica (1,5%) e veia renal esquerda retroaórtica (1,5%). Neste último caso, é interessante notar que quase invariavelmente a veia renal tem calibre mais fino que o habitual e a artéria renal esquerda corre de maneira consideravelmente cranial em relação à veia. Este detalhe anatômico é particularmente importante nas nefrectomias esquerdas laparoscópicas para evitar lesões arteriais inadvertidas quando da dissecção da veia suprarrenal. Como a veia renal é menos calibrosa, pode ser necessário espatulá-la para aumentar a área da anastomose venosa prevenindo tromboses venosas. Finalmente, veias gonadais dilatadas podem ser encontradas drenando ou para a veia renal do lado esquerdo ou para a veia renal do lado direito (1,5% e 6,2% respectivamente para cada caso). Como se pode ver, as variantes anatômicas vasculares são relativamente frequentes e devem ser conhecidas e estudadas antes da nefrectomia para a prevenção de complicações. Tomando-se esses cuidados, a sobrevida do enxerto de múltiplas artérias comparada à sobrevida dos transplantes renais com vasos únicos é similar.[17,18]

Uma complicação relativamente incomum é a formação de pseudoaneurismas nas anastomoses arteriais do enxerto renal. As causas podem ser múltiplas, embora rejeição e infecção devam ser incluídas na lista de fatores causais. Sempre que possível, a abordagem deve ser feita por técnicas endovasculares, pois a cirurgia aberta para tratamento desta condição pode resultar em transplantectomia em até 80% dos casos.[19]

Embora o capítulo trate de complicações cirúrgicas e de como evitá-las, a análise econômica dos resultados de um centro transplantador é conveniente e inevitável. É quase como dizer que o desperdício, a ineficiência e a falta de investimento na melhoria da estrutura desses serviços constitui uma complicação. Nesse sentido, é importante diminuir a incidência de função retardada do enxerto. Em nosso serviço, a função retardada do enxerto ocorre em cerca de 70% dos casos e medidas para a diminuição do tempo de isquemia fria bem como a utilização de soluções de preservação mais modernas são constantemente implementadas. Uma alternativa bastante em voga para a diminuição da função retardada do enxerto, seja ele de condição ótima ou proveniente de doadores incluídos no chamado critério expandido, é a máquina de perfusão em regime de hipotermia.[20] Diversos trabalhos mostraram impacto positivo desta tecnologia comparada com a estocagem do rim em geladeira. Os resultados apontam para vantagens inclusive na sobrevida do enxerto no período de um ano.

Não é infrequente o paciente com IRCT receber mais de um enxerto ao longo da vida. Nos pacientes que têm ambas as fossas ilíacas ocupadas por enxertos não funcionantes ou naqueles em que apenas uma das fossas ilíacas está ocupada, mas a fossa contralateral não pode ser usada por apresentar contraindicação vascular (estenoses arteriais, placas ateromatosas importantes, tromboses venosas ou reconstruções vasculares com *stents*) é necessário fazer a remoção do enxerto para a colocação do próximo. Discute-se tanto o momento da transplantectomia (previamente ou no ato do transplante) e a técnica cirúrgica (extra ou subcapsular).[21-24] A nosso ver, a remoção do rim não funcionante no momento do transplante é factível. Como as dificuldades técnicas são imprevisíveis, se for utilizado um órgão de doador vivo, este não deverá ser anestesiado até se ter certeza de que a confecção da fossa para receber o enxerto tenha obtido sucesso. No caso de doador falecido,

a preocupação é menor, embora problemas na confecção da fossa possam determinar a suspensão do transplante. Outro fator a ser considerado é a potencial necessidade de transfusão sanguínea desencadeada por sangramento importante no ato da transplantectomia e que pode ocorrer em 52% dos casos. É conveniente que o paciente seja preparado antes da cirurgia com o uso de eritropoetina recombinante para garantir bons níveis de hemoglobina antes da operação. Aparentemente, a técnica extracapsular leva a menor risco de sangramento.

É discutível se um doador de rim com litíase poderia ser aceito. Teoricamente, não apenas seria criado um problema para o receptor desse rim (obstrução de um rim transplantado em que a dificuldade de tratamento endourológico é maior comparada com o rim primitivo), mas a possibilidade de o doador vir a desenvolver um cálculo num rim único futuramente, poderia colocá-lo em risco de necessidade de procedimentos urológicos de urgência sem considerar os riscos inerentes à migração de um cálculo. Com o progressivo aumento da sensibilidade dos métodos atuais de diagnóstico por imagem, pequenos cálculos que antes passavam desapercebidos são agora detectados em até 5% dos rins estudados para transplante levando à necessidade de decisões a respeito da segurança da nefrectomia nessas situações.[25] Toda vez que um cálculo pequeno e único é detectado nos exames feitos para estudar um doador, há necessidade de se fazer um perfil metabólico direcionado para o diagnóstico de doenças metabólicas ativas que possam levar à formação de mais cálculos. Caso esta investigação resulte negativa, opta-se pela nefrectomia para doação. Resta, no entanto, o problema do cálculo no rim doado. A conduta pode ir desde observação até futura litotripsia após passagem de cateter duplo jota. Outra opção, é resolver o problema na ocasião da nefrectomia, quando uma ureteroscopia flexível em banco poderia localizar e recuperar o cálculo prosseguindo-se com o transplante logo depois.

Em alguns casos especiais, as duas fossas ilíacas do receptor podem estar ocupadas ou ter sido previamente ocupadas por enxertos renais. Em ambas as situações, um próximo transplante renal seguramente será tecnicamente mais difícil de ser executado. Também se discute a necessidade de se retirar um enxerto não fucionante da fossa ilíaca. A nosso ver, não é necessária a remoção de um enxerto não funcionante a não ser nos casos em que haja infecção ou necessidade de manter o uso de corticoides por via oral para tratamento de sintomas como dor local ou hematúria macroscópica. Apenas 30% dos casos acabam necessitando de transplantectomia. Assim sendo, é possível fazer um novo transplante no local do antigo sabendo-se que o enxerto não funcionante deverá ser removido logo antes do próximo implante. Quando se trata de doador falecido, é possível não fazer o enxerto naquele momento, caso surja algum impeditivo técnico. No caso de doador vivo, a situação exige cuidado adicional. Normalmente procede-se a transplantectomia do enxerto não funcionante com meticulosa dissecção dos vasos ilíacos sem que haja início da cirurgia do doador. Apenas quando se tem certeza de que o transplante é possível sem aumento significativo de riscos dá-se o aval à equipe cirúrgica do doador para iniciar a nefrectomia.

Por vezes, a fossa ilíaca pode estar ocupada por rim policístico volumoso que pode impedir o transplante renal por falta de espaço físico para o enxerto. Questiona-se na literatura se é conveniente fazer a nefrectomia ipsilateral do rim primitivo policístico volumoso simultaneamente ao transplante renal. Há autores que consideram tal procedimento possível pois as complicações não determinam a perda do enxerto. No entanto elas não são infrequentes ocorrendo em 12% dos casos e implicando em reoperação. Tais complicações são respectivamente linfocele (4%), hérnia incisional (4%) e hematoma ou sangramento (4%). Por esta razão, acreditamos ser mais indicado realizar a nefrectomia do rim primitivo policístico volumoso antes do transplante.[26]

Historicamente, a incidência de estenose ureteral tem oscilado por volta de 1% em nosso serviço. Recentemente, observamos um aumento dessa incidência aparentemente inexplicável. O material utilizado é o mesmo dos últimos anos e não houve variação na técnica cirúrgica que consiste do reimplante ureteral por meio de uma neoureterocistostomia à Gregoir modificado. Esse aumento de incidência das estenoses ureterais foi notado em outros serviços internacionalmente. Embora isso esteja em observação, acredita-se que a explicação possa estar na diminuição do uso de corticoesteroides nos atuais esquemas de imunossupressão. Se isso merece uma modificação técnica na reconstrução do trato urinário no transplante renal fica por ser definido.[27] Fato é que alguns serviços reagiram a essa situação propondo uma pieloureterostomia em vez de uma ureteroneocistostomia pelas técnicas convencionais aparentemente com resultados satisfatórios. A nosso ver, é cedo para fazer modificações técnicas, pois a questão ainda precisa ser melhor esclarecida.

A fístula urinária é uma das complicações mais comuns após o transplante renal. Embora o tratamento conservador como sondagem vesical possa ser tentado em casos selecionados, o tratamento definitivo é feito, via de regra, com cirurgia aberta. Cuidados como a redução do comprimento do ureter até o mínimo necessário para o reimplante e a ressecção de todo o segmento que tenha aspecto desvascularizado assim como a preservação de artérias polares inferiores (responsáveis pela nutrição do ureter) minimizam a chance de complicações. Mais raramente, em que pesem estes cuidados, pode haver a formação de fístulas urinárias caliciais. Nos casos de risco, ou seja, naqueles em que são feitas reconstruções vasculares de vasos polares inferiores, é necessário aumentar a vigilância até que se tenha a certeza de que a evolução do paciente é satisfatória.[28]

Os pacientes transplantados renais podem ser acometidos por câncer urológico da mesma forma que pacientes não transplantados. O tratamento de alguns tipos de câncer pode exigir experiência em transplante da equipe cirúrgica que irá assistir o paciente nessas condições. Um exemplo típico é a prostatectomia radical no paciente transplantado. A cirurgia convencional é feita da forma habitual exceto pela linfadenectomia de

cadeia obturadora, que não deve ser feita do lado do enxerto para evitar lesões no órgão transplantado. A presença de um cirurgião com experiência em transplante renal na equipe se justifica pelo potencial risco de lesão ao rim transplantado, principalmente o ureter. Tais lesões são incomuns, mas devem ser reconhecidas e corrigidas imediatamente.[29]

Os serviços de transplante renal estão comumente sobrecarregados e os pacientes de que tratamos merecem tipicamente uma abordagem multidisciplinar. Todas as equipes que os assistem devem estar constantemente vigilantes sobre aspectos do relacionamento médico-paciente que podem gerar conflitos em algum momento. Normalmente, quando falhamos nesses aspectos, falhamos no atendimento às expectativas. Como se tratam de pacientes sofridos pelos longos anos em diálise, pelas comorbidades, pela ignorância a respeito da fisiopatologia de suas doenças ou por vários fatores negativos agindo simultaneamente, devemos aproveitar todas as oportunidades de esclarecer dúvidas e desmistificar tratamentos para obter o máximo de colaboração por parte de pacientes e familiares. Isto seguramente reduzirá não apenas futuros conflitos, mas também o volume de complicações cirúrgicas. Apenas para dar uma ideia, cerca de 10% dos pacientes transplantados renais requerem após o transplante avaliação psiquiátrica em algum momento.[30] Muitos deles já receberam avaliações psiquiátricas antes mesmo do transplante, sendo as neuroses, as somatizações relacionadas ao estresse, os distúrbios mentais e as alterações de humor (afetivas) os achados mais comuns.

Referências

1. McKay D, Jameson J. Kidney transplantation and the ageing immune system. Nat Rev Nephrol. 2012;8(12):700.
2. Nahas WC, Antonopoulos IM, Piovesan AC, Pereira LM, Kanashiro H, David-Neto E, Ianhez LE, Srougi M. Comparison of renal transplantation outcomes in children with and without bladder dysfunction. A customized approach equals the difference. J Urol2008;179(2):712.
3. Barba J, Algarra R, Romero L, Tienza A, Velis JM, Robles JE, Zudaire JJ, Pascual I. Recipient and donor risk factors for surgical complications following kidney transplantation. Scand J Urol Nephrol. 2012;Jul 10. [Epub ahead of print].
4. Falci R Jr, Torricelli FC, Antonopoulos IM, Piovesan AC, Kanashiro H, Saito F, Ebaid GX, Nahas WC.Single center experience with elective surgical patients as living kidney donors. Transplant Proc. 2012;44(10):2918.
5. Definição de obesidade da Organização Mundial da Saúde. WHO definition of obesity. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html.
6. Pretransplantation overweight and obesity: does it really affect kidney transplantation outcomes? Transplant Proc. 2011;43(1): 95.
7. Bennett WM et al: Kidney transplantation in the morbidly obese: complicated but still better than dialysis. Clin Transplant. 2011;25(3):401.
8. MarszalekR, Ziemia ski P, Lisik W, Wierzbicki Z, Domienik-Karłowicz J, Trzebicki J, Kwiatkowski A, Wasiak D, Pruszczyk P, Pczek L, Chmura A.Bariatric surgery as a bridge for kidney transplantation in obese subjects. Case report. Ann Transplant. 2012;17(1):108.
9. Killackey MT. Transplantation in obese patient. Mt Sinai J Med. 2012 79(3):388.
10. Zrim S, Furlong T, Grace BS, Meade A. Body mass index and postoperative complications in kidney transplant recipients.Nephrology (Carlton). 2012;17(6):582.
11. Bardonnaud N, Pillot P, Lillaz J, Delorme G, Chabannes E, Bernardini S, Guichard G, Bittard H, Kleinclauss F. Outcomes of renal transplantation in obese recipients. Transplant Proc. 2012;44(9):2787.
12. Nashan B, Citterio F. Wound healing complications and the use of mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplantation: a critical review of the literature. Transplantation. 2012;94(6):547.
13. Brockschmidt C, Huber N, Paschke S, Hartmann B, Henne-Bruns D, Wittau M. Minimal access kidney transplant: a novel technique to reduce surgical tissue trauma. Exp Clin Transplant. 2012 Aug;10(4):319-24.
14. Antonopoulos IM, Piovesan AC, Falci R Jr, Kanashiro H, Saito FJ, Nahas WC. Transurethral injection therapy with carbon-coated beads (Durasphere®) for treatment of recurrent pyelonephritis in kidney transplant patients with vesico-ureteral reflux to the allograft. Clin Transplant. 2011;25(2):329.
15. Bosio A, Lasaponara F, Dalmasso E, Breatta AD, Pasquale G, Sedigh O, Verri A, Negro CL, Alessandria E, Righi D, Segoloni GP, Fontana D. Intraoperative superselective embolization of a biopsy-related arteriocalyceal fistula during a kidney transplantation. Transplantation. 2012;94(2):e12.
16. Apisarnthanarak P, Suvannarerg V, Muangsomboon K, Taweemonkongsap T, Hargrove NS. Renal vascular variants in living related renal donors: evaluation with CT angiography. J Med Assoc Thai. 2012;95(7):941.
17. Mazzucchi E, Souza AS, Nahas WC, Antonopoulos IM, Piovesan AC, Arap S. Surgical complications after renal transplantation ingrafts with multiple arteries. International Braz J Urol. 2005;31(2):125.
18. Laouad I, Bretagnol A, Fabre E, Halimi JM, Al-Najjar A, Boutin JM, Bruyère F, Nivet H, Lebranchu Y, Büchler M. Kidney transplant with multiple renal artery grafts from deceased donors: are long-term graft and patient survival compromised? Prog Transplant. 2012;22(1):102.
19. Santangelo ML, Bracale UM, Carlomagno N, De Rosa D, Spiezia S, Scotti A, Tammaro V, Porcellini MP, Renda A. Kidney transplantation and large anastomotic pseudoaneurysm. Transplant management considerations. Ann ItalChir. 2012 Oct 29. [Epub ahead of print].
20. Gómez V, Galeano C, Diez V, Bueno C, Díaz F, Burgos FJ. Economic impact of the introduction of machine perfusion preservation in a kidney transplantation program in the expanded donor era: cost-effectiveness assessment. Transplant Proc. 2012;44(9):2521.
21. Mazzucchi E, Nahas WC, Antonopoulos IM, Piovesan AC, Ianhez LE, Arap S. Surgical complications of graft nephrectomy in the modern transplant era. J Urol. 2003;170(3):734.
22. Mazzucchi E, Danilovic A, Antonopoulos IM, Piovesan AC, Nahas WC, Lucon AM, Srougi M. Surgical aspects of third and subsequent renal transplants performed by the extraperitoneal access. Transplantation. 2006;81(6):840.
23. Lucarelli G, Vavallo A, Bettocchi C, Losappio V, Gesualdo L, Grandaliano G, Selvaggi FP, Battaglia M, Ditonno P. Impact of transplant nephrectomy on retransplantation: a single-center retrospective study. World J Urol. 2012;Nov 15. [Epub ahead of print].
24. Vavallo A, Lucarelli G, Bettocchi C, Tedeschi M, Palazzo S, Losappio V, Gesualdo L, Grandaliano G, Selvaggi FP, Battaglia M, Ditonno P. Allograft nephrectomy: what is the best surgical technique? Transplant Proc. 2012;44(7):1922.
25. Olsburgh J, Thomas K, Wong K, Bultitude M, Glass J, Rottenberg G, Silas L, Hilton R, Koffman G. Incidental renal stones in potential live kidney donors: prevalence, assessment and donation, including role of ex vivo ureteroscopy. BJU Int. 2012;Oct 30. [Epub ahead of print].
26. Neeff HP, Pisarski P, Tittelbach-Helmrich D, Karajanev K, Neumann HP, Hopt UT, Drognitz O. One hundred consecutive kidney transplantations with simultaneous ipsilateral nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2012;Oct 4. [Epub ahead of print].
27. Saidi RF, Elias N, Hertl M, Kawai T, Cosimi AB, Ko DS.Urinary reconstruction after kidney transplantation: Pyeloureterostomy or ureteroneocystostomy. J Surg Res. 2012;Jun 1. [Epub ahead of print].
28. Torricelli FC, Piovesan AC, Antonopoulos IM, Falci R Jr, Saito FJ, Kanashiro H, Ebaid GX, Nahas WC. Caliceal-cutaneous fistula after kidney transplantation. Urology. 2012;79(5):e71. Epub 2012 Mar 3.
29. Antonopoulos IM, Nahas WC, Piovesan AC, Falci R Jr, Kanashiro H, Alvarez GA, Srougi M. Radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer in renal transplant patients. Urology. 2008;72(6):1362.
30. Nishimura K, Kobayashi S, Sugawara H, Nakajima I, Ishida H, Fuchinoue S, Tanabe K, Ishigooka J.Psychiatric consultation after kidney transplantation: a 10-year single-center study including outpatients in Japan. Int J Psychiatry Med. 2012;43(3):197.

Capítulo 32

Dr. Renato Falci Júnior
Dr. Gustavo Beojone Messi
Dr. Ioannis Michel Antonopoulos

Formas e tipos de acesso para diálise

Palavras-chave: diálise, transplante renal, cateter para diálise, fístula, diálise peritoneal

Introdução

A insuficiência renal crônica (IRC) é doença de elevada morbidade e mortalidade. Sua incidência e prevalência têm aumentado progressivamente no Brasil e em todo o mundo. O elevado custo para manter pacientes em tratamento renal substitutivo (TRS) tem sido motivo de grande preocupação do governo que subsidia até 95% desse tratamento. Em 2002 estimava-se terem sido gastos R$ 1,4 bilhão no tratamento de pacientes em diálise crônica e com transplante renal.[1]

O "padrão ouro" para o tratamento da IRC é o transplante renal.[2] No entanto, a demanda por essa terapia supera a oferta de órgãos.[3] Somando-se os pacientes que não são elegíveis para esse tratamento com o aumento da expectativa de vida da população brasileira, temos um número crescente de pacientes que necessitam de terapia de substituição renal, ou seja, diálise.[4,5]

Dados epidemiológicos

A IRC é doença grave, com mortalidade em nosso meio superior em números absolutos à maioria das seguintes neoplasias: colo de útero, cólon/reto, próstata e mama e próxima do câncer de estômago.[1]

Segundo o censo de 2010, estimou-se haver mais de 92.000 pacientes em diálise no Brasil.[1]

As terapias de substituição renal são: hemodiálise e diálise peritoneal. Separamos as técnicas para acesso conforme o tipo de terapia de substituição renal.

Hemodiálise

Método de substituição de escolha em nosso meio, utilizado em aproximadamente 80% dos casos.[6]

Essa preferência ocorre pelo fato de a hemodiálise ser eficiente, ou seja, proporcionar ao paciente *clearance* adequado, na grande maioria dos casos, diferentemente da diálise peritoneal, que tem indicações restritas.[7]

Atualmente, com a melhora da qualidade da diálise e com o consequente aumento da sobrevida desses pacientes[8,9], todo médico deve estar atento às formas de preservar os acessos para diálise a fim de permitir a maior expectativa possível no método e evitar a realização de transplante renal em caráter de prioridade por falta de acesso, já que, nessa situação, os resultados são piores e com maior mortalidade.[10] Como princípios gerais no manejo de todos os pacientes e principalmente aos que têm insuficiência renal crônica, potenciais candidatos à hemodiálise, temos:

1. Proteção de veias em todos os pacientes com doença renal terminal, evitando-se flebotomias em veias do antebraço e fossa antecubital, com preferência a vasos da mão;
2. Quando necessária a cateterização central, a veia subclávia deve ser evitada, pois apresenta elevado risco de estenose, comprometendo acessos posteriores;
3. Fluxo superior a 300 mililitros por minuto de modo a garantir hemodiálise adequada;
4. Diâmetro e extensão adequados do conduto possibilitando múltiplas punções;
5. Facilidade de execução do acesso de preferência ambulatorial;
6. Índices aceitáveis de patência a longo prazo.[11-13]

Acessos que permitem a hemodiálise

Fístula arteriovenosa

A fístula arteriovenosa consiste na confecção cirúrgica de uma anastomose entre uma artéria e uma veia com o objetivo de se estabelecer um território de baixa resistência e, portanto, com alto fluxo. Esse fluxo permite que o sangue seja retirado e devolvido ao sistema vascular por meio de punção em ritmo adequado para uma diálise eficiente.[11] É o método de escolha para a hemodiálise.[14]

Podem ser autólogos ou com enxerto. Sempre que possível dá-se preferência às autólogas pela maior facilidade de confecção[15], menor risco de infecção, maior eficiência e consequentemente menor morbidade. Nos casos em que sua realização não for possível, tem-se a opção dos enxertos vasculares sintéticos.

As autólogas mais utilizadas são a radiocefálica, a braquiocefálica e a basílico-cefálica, nesta ordem de preferência.

Respeitando-se o princípio de sempre preservar o máximo possível o sistema venoso do paciente candidato à hemodiálise, começa-se a confecção de fístulas o mais distalmente possível, dando a possibilidade de múltiplas fístulas ao longo da vida. A veia basílica é usada na impossibilidade da cefálica pelo fato de ser mais profunda que a cefálica. Quando utilizada, requer superficialização.

As fístulas constituem o método de escolha para acesso vascular de longa permanência, pois apresentam boa taxa de patência de longo prazo e baixo índice de complicações. Em contrapartida apresenta falência primária com taxas entre 11 a 36% e requerem tempo para maturação em geral superior a 6 - 8 semanas.[14]

Imediatamente após a anastomose A-V um conjunto de alterações hemodinâmicas e estruturais ocorrem, começando com o aumento do fluxo local de 20 mL/minuto progressivamente até platô em 3 semanas quando chega a atingir 600 mL/min. Para que isso ocorra é necessário que haja dilatação arterial e venosa, e posteriormente espessamento da parede venosa (fenômeno conhecido como arterialização da veia) culminando no processo chamado maturação. Por agir nesse processo diretamente, doenças como a insuficiência cardíaca congestiva e as doenças vasculares periféricas, em especial o diabetes *mellitus*, o tempo de maturação pode variar e, em alguns casos, pode contribuir para a falência da fístula.[16-18]

Aspectos técnicos – escolha do local

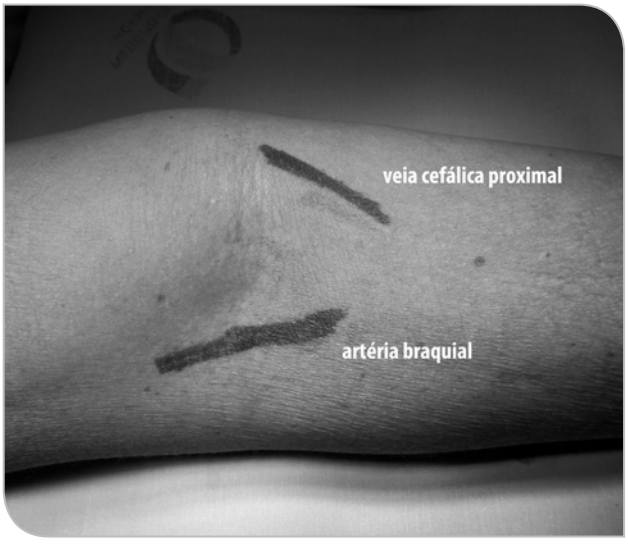
Para escolha da veia a ser utilizada devemos considerar a presença de cateterização venosa central prévia em especial na veia subclávia, uma vez que costuma apresentar estenose em cerca de 40-52%, contribuindo para a falência primária da fístula. Também damos preferência ao membro não dominante. Consideramos adequados para anastomose veias com calibre superior a 3 mm o mais distalmente possível, pois possibilita maior extensão de sítio de punção e permite reservar os sítios proximais para o futuro.[19,20] O sítio arterial a ser utilizado deve considerar o teste de Allen, a presença de pulso cheio e ausência de calcificações palpáveis no trajeto arterial.[21,22] Desse modo, a fístula radiocefálica constitui o método de escolha inicial para fístula A-V, seguido, por ordem de preferência, pela braquiocefálica, braquiobasílica e por último a colocação de enxerto de politetrafluoroetileno (PTFE).

Aspectos técnicos

Em nosso serviço utilizamos preferencialmente a anestesia local, com lidocaína a 2% sem vasoconstritor. Reservamos a anestesia geral aos casos com contraindicações à anestesia local, casos nos quais se usará enxerto de PTFE, como em crianças e pacientes ansiosos.

O paciente é posicionado em DDH com membro contralateral ao logo do corpo e o membro a ter confeccionada a fístula abduzido a 90 graus. O local da veia e da artéria são demarcados (Figura 1). Um *cuff* de pressão pode ser colocado por segurança proximal ao sítio da cirurgia de modo a possibilitar garroteamento em casos de emergência.

Figura 1. *Marcação da artéria e da veia para a confecção de fístula para diálise.*



Utilizamos a incisão transversa (entre a veia e a artéria) como via de acesso de escolha. Nas fístulas distais a incisão se situa 2 cm proximalmente da prega do punho e 1 cm medialmente ao pulso radial se estendendo lateralmente até a veia demarcada previamente. Nas fístulas proximais a incisão deve ser 2 cm distalmente à prega antecubital de modo a englobar o pulso braquial e a veia ser utilizada.

Feita a dissecção da veia cefálica, são ligadas as tributárias e a veia é isolada e mobilizada em cerca de 3 cm, seccionando-se a extremidade distal após controle proximal com pinça vascular. A extremidade venosa é espatulada e lavada com solução heparinizada.

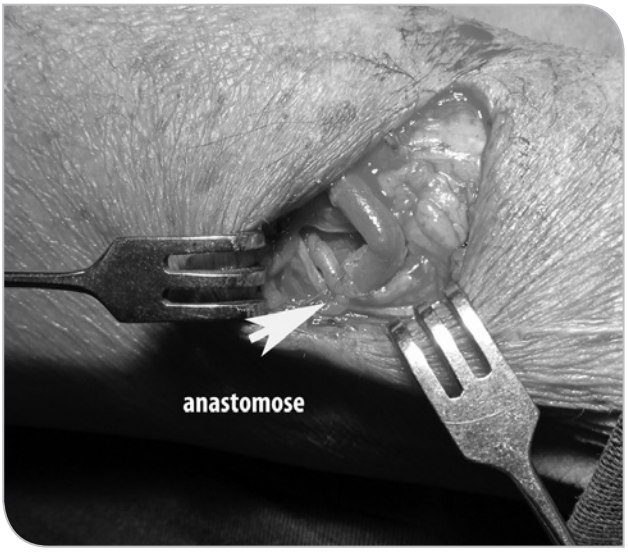
A partir de então, isolamos a artéria, mobilizando cerca de 2 cm de extensão, que é clampeada proximal e distal-

mente com pinças hemostáticas, sendo então feita arteriotomia e heparinização da artéria.

A sutura arteriovenosa é realizada de acordo com os princípios de sutura vascular como adequada coaptação da camada íntima. Para isso utilizamos fio de polipropileno 7-0 em sutura terminolateral conforme calibre e condições locais. Preferencialmente realiza-se sutura contínua.

A liberação do controle vascular obedece a seguinte ordem: venoso, arterial distal e arterial proximal. A hemostasia deve ser feita em cada uma das etapas, lembrando que pequenos sangramentos costumam ser resolvidos com compressão leve e observação de modo a evitar suturas adicionais aumentando a taxa de falência primária (Figura 2).

Figura 2. *Aspecto final de fístula braquiocefálica distal.*



O frêmito pode ser percebido imediatamente e quando ausente, devemos suspeitar de: hipotensão, espasmo arterial, *flap* de adventícia, falha técnica na anastomose e presença de dobras na via de saída da fístula que causam aumento da resistência. Quando presente, devemos portanto, dissecar o subcutâneo ao longo da veia possibilitando trajeto suave da via de drenagem, sem qualquer angulação. Em caso de não funcionamento a anastomose deve ser desfeita de modo a identificar falhas. Deve-se inicialmente desfazer a metade anterior da sutura e caso seja identificado o fator de falha, este deverá ser corrigido.

É feita então a síntese do tecido celular subcutâneo e pele. Curativo oclusivo e nunca compressivo.

O paciente deve ser orientado a realizar exercícios de abertura e fechamento da mão e se abster de esforço físico ou apoio sobre o membro operado. O paciente é acompanhado em nível ambulatorial e orientado a retornar imediatamente em caso de infecção, sangramento e perda do frêmito, pois nesses casos pode ser tentada reexploração para salvamento da fístula. A reexploração imediata, na ausência de infecção, tem sucesso em mais de metade dos casos e deve ser considerada.

Complicações

As taxas de patência primária oscilam entre 80-85%. Após 1 ano variam entre 75 a 80%, caindo para 50-60% após 6 anos.[11,17,23,24]

A infecção é rara em fístulas autólogas (1- 5%), em geral com boa resposta a antibióticos com cobertura para germes Gram-positivos.

O edema do membro é a complicação mais frequente e quando presente, deve-se pesquisar obstrução no sistema venoso a montante (estenose de subclávia, trombose da veia cava superior e assim por diante). Como exame inicial indica-se a ultrassonografia com Doppler seguida de flebografia ou angiotomografia quando o primeiro não esclarecer.[25]

A trombose é a principal causa de falência primária e tardia. Como principais fatores estão a presença de estenose na anastomose e diâmetro da veia no membro da confecção inferior a 2,5 mm. Pode ser precipitada por desidratação e em especial hipotensão transoperatória.[19]

Estenose: em geral decorrente de falha técnica na região da anastomose. Pode ser corrigida por angioplastia por meio da via endovascular ou revisão cirúrgica.[16]

Pseudoaneurisma e aneurisma

Presentes em 2 a 3% das fístulas autólogas e até 10% das fístulas com enxerto de PTFE. Ocorre em geral nos sítios de punção. O tratamento reside na ressecção e anastomose primária.[26]

Muito comum é a ocorrência de aneurisma após a ligadura da fístula, geralmente pela remanescência de um coto de veia.[27]

Isquemia do membro distal à fístula: mais comum em fístulas proximais e caracteriza-se por sintomas e sinais de isquemia em membro superior distal ao ponto de anastomose como dor e palidez nos dedos das mãos. Mais comum nas fístulas de artéria braquial. Em geral se dá quando há estenose atribuída a vasculopatia no território arterial distal à FAV ou quando o diâmetro da anastomose é superior a 75% do diâmetro arterial proximal. Assim, como regra, a arteriotomia não deve exceder 5 mm. Quando os sintomas forem leves deverá ser observada clinicamente, se ocorrerem sintomas intensos, deverá ser considerada angioplastia para casos de estenose distais a FAV ou realizar plicatura de modo a reduzir a luz da veia imediatamente após FAV.

Acesso vascular por cateter

Como citado anteriormente, a via preferencial de acesso consiste na fístula arteriovenosa. Dessa forma utilizamos o acesso vascular central por cateter nas seguintes situações:

1. Durante o período de maturação da FAV;
2. Durante o período de maturação do cateter de Tenckhoff;

3. Após falha das vias anteriores enquanto se programa novo acesso;
4. Acesso permanente em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional III e IV ou que se descompensaram após a confecção da fístula;
5. Grave doença arterial periférica e falha de todos os métodos anteriores;
6. Enquanto aguarda transplante e existe a perspectiva de realizá-lo em curto prazo.

Existem cateteres centrais para diálise de curta e de longa permanência. Os de longa caracterizam-se por um *cuff* que permite sua exteriorização por contra-abertura, o que ajuda na fixação e reduz o risco de contaminação.

Aspectos técnicos

Preparo

O vaso de primeira escolha é a veia jugular interna direita, uma vez que o uso da veia subclávia costuma evoluir com estenose em 40 a 52% dos casos (Figura 3).

Realizamos todos os implantes de cateter em centro cirúrgico. O paciente é monitorizado. É feita antissepsia rigorosa inicialmente com degermação e posteriormente com solução alcoólica com o mesmo princípio ativo do degermante. O cateter permanece embebido em solução fisiológica com gentamicina na proporção de 80 mg em 500 mL.

É obrigatório o uso de radioscopia para o correto posicionamento do cateter e facultativo o uso de ultrassonografia com Doppler para localização do ponto de punção venosa.

Técnica

Realiza-se anestesia local com lidocaína a 2% sem vasoconstritor. Segue-se a punção no triângulo entre as cabeças do músculo esternocleidomastoideo e a progressão da agulha até o fluxo de sangue venoso. Quando do refluxo venoso é feita a passagem do fio-guia.

Figura 3. *Punção de veia subclávia esquerda para a passagem de cateter central de longa permanência para diálise.*

Fixa-se o fio-guia no campo e confecciona-se a contra-abertura em local confortável para a exteriorização do cateter (Figura 4). É importante confeccionar o túnel de modo a evitar acotovelamento do cateter ocasionando posterior mal funcionamento. Existem cateteres específicos para punção de jugular e subclávia já previamente angulados facilitando seu posicionamento.

Figura 4. *Confecção de túnel subcutâneo para o posicionamento do cateter venoso central de longa permanência para diálise.*

É feita então a dilatação do trajeto sobre o fio-guia com controle de radioscopia em tempo real e o cateter é posicionado também sob controle radioscópico (Figura 5). O ponto ideal é a junção da veia cava superior com o átrio direito. Atenção à via mais curta que estará em posição anterior. O fio-guia é então retirado e as vias do cateter testadas (Figura 6).

Figura 5. *Posicionamento do dilatador de veia para a passagem do cateter.*

Figura 6. Aspecto final do cateter central de longa permanência.

Complicações

As complicações da punção venosa são: punção arterial (4,4%), sangramento local (4%), paralisia do nervo laríngeo recorrente (1,6%), hemo ou pneumotórax (1,4%), embolia gasosa (1,2%), arritmia cardíaca (1,1%), hematoma de mediastino (0,74%), tamponamento miocárdio (0,5%).[28,29]

A infecção quando acomete o sítio de saída ou o túnel (1,4%) e não é acompanhada de sintomas sistêmicos pode ser tratada com cuidados locais e antibioticoterapia. Quando a infecção apresenta sinais de comprometimento sistêmico (1%) ou embolia séptica, deve ser feita a remoção do cateter e punção em novo sítio. A antibioticoterapia deve ser por via parenteral com cobertura para Gram-positivos *e S. aureus*.[30,31]

Em longo prazo podem ocorrer: formação de trombo em cateter, trombose de grande vaso, estenose de grande vaso.

Acesso para diálise peritoneal

O peritônio apresenta como componentes: o mesotélio, o interstício e o endotélio vascular, cuja área de superfície é de 2 metros quadrados podendo formar uma membrana semipermeável eficiente. Nos EUA 9%, e na Inglaterra 50% das diálises são realizadas por esta via.[32,33]

Para tanto, é necessário o implante do cateter apropriado. Em nosso meio utilizamos o cateter de Tenckhoff®. Consiste em um tubo de 5 mm de diâmetro de silicone com 2 *cuffs* e extremidade distal multiperfurada.

As contraindicações são: aderências peritoneais, doenças inflamatórias intestinais e peritonite esclerosante.

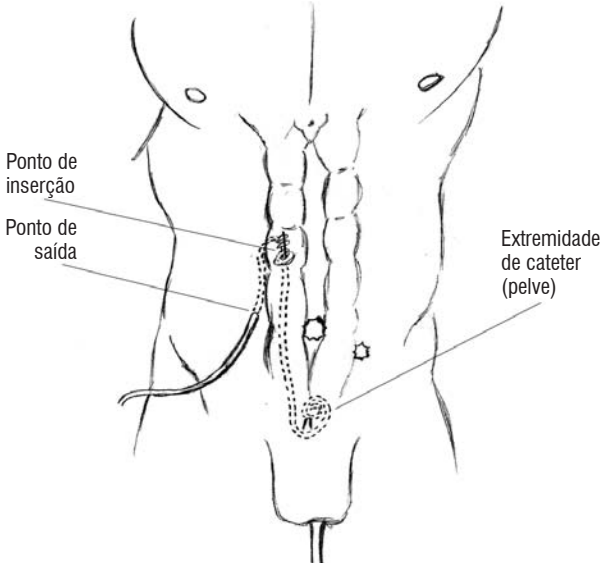
O uso da videolaparoscopia para o implante do cateter peritoneal de diálise permite a otimização do resultado e consequente expansão da indicação.[34]

Técnica

Em nossa instituição utilizamos como técnica de escolha o implante com ajuda de videolaparoscopia e quando contraindicada ou indisponível o implante por via aberta. Dá-se preferência pela anestesia geral, pois seu relaxamento facilita o posicionamento do cateter. O objetivo na videolaparoscopia é o adequado posicionamento da extremidade do cateter que deve ser no espaço retovesical nos homens e retovaginal nas mulheres. Outra vantagem da laparoscopia é o fato de que permite a realização de omentectomia nos casos em que o grande epiplon atua como fator de obstrução do cateter. Nos casos de cirurgia prévia, falha de cateter prévio, pode-se dizer que a videolaparoscopia é obrigatória.

O acesso da câmera se dá em incisão umbilical através da qual passa-se o trocarte de 10 mm. Sob visão realizamos o implante de trocarte de 5 mm em fossa ilíaca direita por onde inserimos o cateter. Punção adicional à esquerda para passagem de trocarte de 5 mm para a pinça de manipulação do cateter. Após adequado posicionamento retiramos o trocarte de 5 mm. O *cuff* mais distal deve ficar no espaço pré-peritoneal. Então retiramos a óptica e o trocarte de 10 mm e a incisão umbilical é suturada. A seguir, confeccionamos o túnel subcutâneo que abrigará o *cuff* proximal e fazemos a transposição do cateter pelo túnel. O orifício de saída deve se situar em local confortável ao paciente e de fácil acesso à mão dominante. O cateter é então fixado na pele junto ao orifício de saída (Figura 7).

Figura 7. Desenho ilustrativo do posicionamento do cateter de diálise peritoneal.



Complicações

Sangramento: complicação rara com o auxílio de laparoscopia, pois permite o controle total dos pontos de acesso.

Dor: em geral durante as primeiras sessões de diálise e costumam resolver-se espontaneamente.

Extrusão do *cuff*: requer sua troca. Sua ocorrência é minimizada respeitando distância mínima de 2 cm da pele.

Obstrução/Migração da extremidade pélvica: presente em até 20% dos casos, devem ser corrigidos através de

laparoscopia com lise de aderências, omentectomia e reposicionamento.

Hérnia: pode ocorrer no sítio de entrada do cateter, região inguinal e umbilical. O tratamento consiste na ráfia cirúrgica.

Infecção de porta de entrada: inicialmente devem ser realizadas culturas e instituído tratamento local e antibioticoterapia por via oral. Na persistência do quadro ou progressão deve-se realizar a retirada cirúrgica do cateter.[35-37]

Peritonite: evolui a partir de infecção do sítio de entrada em 12 % dos casos. O tratamento consiste em antibioticoterapia e retirada do cateter.[38-40]

Referências

1. Sesso RC, Lopes AA, Thome FS, Lugon JR, Santos DR. 2010 report of the Brazilian dialysis census. J Bras Nefrol. 2011 Dec;33(4):442-7.
2. Falci R, Jr., Torricelli FC, Antonopoulos IM, Piovesan AC, Kanashiro H, Saito F, et al. Single center experience with elective surgical patients as living kidney donors. Transplant Proc. 2012 Dec;44(10):2918-20.
3. Friedersdorff F, Roller C, Klein G, Werthemann P, Cash H, Budde K, et al. Outcome of expanded criteria donor kidneys that were transplanted at other Eurotransplant centers after being rejected by our institution. World J Urol. 2012 Aug 18.
4. Becker BN, Ismail N, Becker YT, MacDonnell RC, Helderman JH. Renal transplantation in the older end stage renal disease patient. Semin Nephrol. [Review]. 1996 Jul;16(4):353-62.
5. Steinman TI. The older patient with end-stage renal disease: is chronic dialysis the best option? Semin Dial. 2012 Nov;25(6):602-5.
6. Mancini A, Cuzzola C, Giancaspro V, Bozzi M, Proscia A, Petrarulo F. [Guiding the patient with end-stage renal disease in the choice of replacement therapy: role of the predialysis outpatient department]. G Ital Nefrol. 2012 Sep-Oct;29(5):592-8.
7. Tong A, Lesmana B, Johnson DW, Wong G, Campbell D, Craig JC. The Perspectives of Adults Living With Peritoneal Dialysis: Thematic Synthesis of Qualitative Studies. Am J Kidney Dis. 2012 Nov 21.
8. Johnson DW, Wong MG, Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, et al. Effect of timing of dialysis commencement on clinical outcomes of patients with planned initiation of peritoneal dialysis in the ideal trial. Perit Dial Int. 2012 Nov;32(6):595-604.
9. Sparke C, Moon L, Green F, Mathew T, Cass A, Chadban S, et al. Estimating the Total Incidence of Kidney Failure in Australia Including Individuals Who Are Not Treated by Dialysis or Transplantation. Am J Kidney Dis. 2012 Nov 21.
10. Kanashiro H, Torricelli FC, Falci R, Jr., Piovisan AC, Antonopoulos IM, Nahas WC. Current outcome of prioritized patients for kidney transplantation. Int Braz J Urol. 2012 May-Jun;38(3):389-94; discussion 94.
11. Leermakers JJ, Bode AS, Vaidya A, van der Sande FM, Evers SM, Tordoir JH. Cost-effectiveness of Vascular Access for Haemodialysis: Arteriovenous Fistulas Versus Arteriovenous Grafts. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012 Nov 12.
12. Moist LM, Lok CE, Vachharajani TJ, Xi W, Aljaishi A, Polkinghorne KR, et al. Optimal Hemodialysis Vascular Access in the Elderly Patient. Semin Dial. 2012 Nov;25(6):640-8.
13. Nguyen TH, Bui TD, Gordon IL, Wilson SE. Functional patency of autogenous AV fistulas for hemodialysis. J Vasc Access. [Comparative Study]. 2007 Oct-Dec;8(4):275-80.
14. Torreggiani M, Scaramuzzi ML, Manini A, Castoldi F, Serpieri N, Maggi N, et al. Hemodialysis vascular access: everything you always wanted to know about it (but were afraid to ask). J Nephrol. 2012 Sep 19:0.
15. Wilmink T, Brown C, Richardson C, Claridge M, Ferring M, Rayner H, et al. Survival and infection rates of a polyurethane vascular access graft compared to tunnelled dialysis catheters and brachiobasilic arteriovenous fistulas. Nephrol Dial Transplant. [Comparative Study Letter]. 2006 May;21(5):1453-4.
16. Chandra A, Mix D, Varble N. Hemodynamic study of arteriovenous fistulas for hemodialysis access. Vascular. 2012 Oct 26.
17. Ayez N, van Houten VA, de Smet AA, van Well AM, Akkersdijk GP, van de Ven PJ, et al. The basilic vein and the cephalic vein perform equally in upper arm arteriovenous fistulae. Eur J Vasc Endovasc Surg. [Comparative Study]. 2012 Aug;44(2):227-31.
18. He Y, Terry CM, Nguyen C, Berceli SA, Shiu YT, Cheung AK. Serial analysis of lumen geometry and hemodynamics in human arteriovenous fistula for hemodialysis using magnetic resonance imaging and computational fluid dynamics. J Biomech. 2012 Nov 1.
19. Malovrh M. Expansion of blood volume increases the primary patency rate of arteriovenous fistulas for hemodialysis in patients with critical arterial quality. Ther Apher Dial. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Aug;13(4):345-9.
20. Davidson I, Chan D, Dolmatch B, Hasan M, Nichols D, Saxena R, et al. Duplex ultrasound evaluation for dialysis access selection and maintenance: a practical guide. J Vasc Access. [Review]. 2008 Jan-Mar;9(1):1-9.
21. Ferring M, Claridge M, Smith SA, Wilmink T. Routine preoperative vascular ultrasound improves patency and use of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized trial. Clin J Am Soc Nephrol. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Dec;5(12):2236-44.
22. van der Linden J, Lameris TW, van den Meiracker AH, de Smet AA, Blankestijn PJ, van den Dorpel MA. Forearm venous distensibility predicts successful arteriovenous fistula. Am J Kidney Dis. 2006 Jun;47(6):1013-9.
23. Bent CL, Rajan DK, Tan K, Simons ME, Jaskolka J, Kachura J, et al. Effectiveness of stent-graft placement for salvage of dysfunctional arteriovenous hemodialysis fistulas. J Vasc Interv Radiol. [Clinical Trial]. 2010 Apr;21(4):496-502.
24. Lee JH, Won JH, Oh CK, Jung HA. Clinical Significance of Upper-arm Cephalic Vein Patency in Autogenous Radial-cephalic Wrist Fistulas for Hemodialysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012 Nov;44(5):514-20.
25. Stolic R. Most Important Chronic Complications of Arteriovenous Fistulas for Hemodialysis. Med Princ Pract. 2012 Nov 2.
26. Fokou M, Teyang A, Ashuntantang G, Kaze F, Eyenga VC, Chichom Mefire A, et al. Complications of arteriovenous fistula for hemodialysis: an 8-year study. Ann Vasc Surg. 2012 Jul;26(5):680-4.
27. Dinoto E, Bracale UM, Vitale G, Cacciatore M, Pecoraro F, Cassaro L, et al. Late, giant brachial artery aneurysm following hemodialysis fistula ligation in a renal transplant patient: case report and literature review. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Nov;60(11):768-70.
28. Wilson P, Lertdumrongluk P, Leray-Moragues H, Chenine-Koualef L, Patrier L, Canaud B. Prevention and management of dialysis catheter complications in the intensive care unit. Blood Purif. 2012;34(2):194-9.
29. Gunduz Y, Vatan MB, Osken A, Cakar MA. A delayed diagnosis of a retained guidewire during central venous catheterisation: a case report and review of the literature. BMJ Case Rep. 2012;2012.
30. Di Benedetto A, Basci A, Cesare S, Marcelli D, Ponce P, Richards N. Increased use of catheters as vascular access: is it justified by patients' clinical conditions? J Vasc Access. [Evaluation Studies]. 2007 Jan-Mar;8(1):21-7.
31. Modi P. Pertinent issues in pretransplant recipient workup. Indian J Urol. 2007 Jul;23(3):278-85.
32. Pruthi R, Sinha MD, Casula A, Tse Y, Maxwell H, O'Brien C, et al. Chapter 5 Demography of the UK paediatric renal replacement therapy population in 2010. Nephron Clin Pract. 2012;120 Suppl 1:c93-103.
33. Marinangeli G, Cabiddu G, Neri L, Viglino G, Russo R, Teatini U. Old and new perspectives on peritoneal dialysis in Italy emerging from the Peritoneal Dialysis Study Group Census. Perit Dial Int. 2012 Sep-Oct;32(5):558-65.
34. Santarelli S, Zeiler M, Monteburini T, Agostinelli RM, Marinelli R, Degano G, et al. Videolaparoscopic Catheter Placement Reduces Contraindications to Peritoneal Dialysis. Perit Dial Int. 2012 Dec 3.
35. Bunker D, Ilie V, Fisher D. Laparoscopic Tenckhoff catheter insertion: a retrospective study over 6 years. ANZ J Surg. 2012 Sep 17.
36. Ram R, Swarnalatha G, Akpolat T, Dakshinamurty KV. Mycobacterium tuberculous peritonitis in CAPD patients: a report of 11 patients and review of literature. Int Urol Nephrol. 2012 Nov 10.
37. van Esch S, Krediet RT, Struijk DG. Prognostic factors for peritonitis outcome. Contrib Nephrol. [Review]. 2012;178:264-70.
38. Warren J, Jones E, Sener A, Drage M, Taqi A, Griffin S, et al. Should peritoneal dialysis catheters be removed at the time of kidney transplantation? Can Urol Assoc J. 2012 Oct;6(5):376-8.
39. Gultekin FA, Cakmak GK, Karakaya K, Emre AU, Tascilar O, Oner MO, et al. Our Long-Term Results of Tenckhoff Peritoneal Dialysis Catheters Placement via Laparoscopic Preperitoneal Tunneling Technique. Semin Dial. 2012 Sep 26.
40. Hagen SM, van Alphen AM, Ijzermans JN, Dor FJ. Laparoscopic versus open peritoneal dialysis catheter insertion, the LOCI-trial: a study protocol. BMC Surg. [Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial]. 2011;11:35.

Capítulo 33

Dr. Miguel Carlos Riella
Dr. Domingos Candiota Chula

Etiologia, fisiopatologia e tratamento da insuficiência renal aguda

Palavras-chave: insuficiência, lesão, renal, aguda, biomarcadores

Introdução

A insuficiência renal aguda (IRA) ou lesão renal aguda pode ser definida como uma perda abrupta da função renal, resultando em retenção de escórias nitrogenadas e perda da regulação do volume do espaço extracelular, bem como do equilíbrio hidroeletrolítico.[1] Seu diagnóstico é habitualmente estabelecido por meio da dosagem da creatinina sérica e pelo débito urinário, como veremos adiante. A IRA pode ser classificada em pré-renal (hipoperfusão com rins estruturalmente normais), intrínseca (dano estrutural do parênquima renal) e pós-renal (obstrução do trato urinário). A despeito de décadas de pesquisas e dos grandes avanços na nefrologia, o prognóstico de pacientes internados em unidades de terapia intensiva com IRA intrínseca permanece pobre, com taxas de mortalidade muitas vezes acima de 40 a 60%.[2-4]

Diagnóstico e classificação

A IRA intrínseca constitui o subtipo mais grave e que mais cresce em incidência entre pacientes hospitalizados, o que levou, na última década, à criação dos critérios diagnósticos mais aplicados atualmente, sendo eles o *RIFLE* e o *AKIN*, além das modificações realizadas mais recentemente pelo *KDIGO* (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*).[5-7] As tabelas 1 e 2 descrevem detalhadamente os dois primeiros, sendo que a classificação *KDIGO* pode ser consultada em http://www.kdigo.org. Cumpre ressaltar que tais critérios são aplicáveis somente a pacientes com IRA intrínseca.

Tabela 1. Classificação RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease).

Estágio:	Taxa de filtração glomerular	Débito urinário
Risk	Aumento na creatinina de 1,5X ou redução da TFG > 25%	< 0,5 mL/kg/h por 6h
Injury	Aumento na creatinina de 2X ou redução da TFG > 50%	< 0,5 mL/kg/h por 12h
Failure	Aumento na creatinina de 3X ou redução da TFG > 75% ou creatinina ≥ 4 mg/dl com aumento agudo ≥ 0,5 mg/dl	< 0,3 mL/kg/h por 24h ou anúria > 12h
Loss	IRA persistente: perda completa da função renal > 4 semanas	
End-stage renal disease	Insuficiência renal terminal	

Tabela 2. Classificação AKIN.

Estágio:	Creatinina sérica	Débito urinário
Estágio 1	Aumento ≥ 0,3 mg/dL ou entre 1,5 e 2X o valor basal	< 0,5 mL/kg/h por 6h
Estágio 2	Aumento > 2X até 3X o valor basal	< 0,5mL/kg/h por 12h
Estágio 3	Aumento > 3X o valor basal ou creatinina ≥ 4 mg/dL com aumento agudo ≥ 0,5 mg/dL	< 0,3 mL/kg/h por 24h ou anúria > 12h

As classificações acima relacionadas, numa análise objetiva, acabaram por oferecer a possibilidade de diagnosticar a presença de lesão renal aguda, mesmo em suas fases mais iniciais, a partir de pequenas variações da creatinina sérica e/ou do débito urinário, sendo ambos de fácil aplicação em qualquer ambiente. Além disso, trouxeram uma homogenei-

zação cada vez maior no diagnóstico dessa enfermidade, com a vantagem adicional de oferecer algum valor prognóstico.

Nos últimos anos cresceu ainda a utilização de biomarcadores para o diagnóstico da IRA, os quais podem ser dosados no plasma ou mesmo na urina e oferecer sensibilidade e especificidade ainda maiores do que a dosagem da creatinina sérica e o débito urinário.[8] Muitos deles já podem ser realizados nos principais laboratórios de análises clínicas do país (Tabela 3).

Tabela 3. Biomarcadores utilizados no diagnóstico da insuficiência renal aguda.

		Contexto clínico e tempo de detecção			
Biomarcado	**Amostra**	**Cirurgia cardíaca**	**Nefrop. do contraste**	**Septicemia**	**Transplante renal**
NGAL	Plasma	Precoce	Precoce	Precoce	Precoce
Cistatina C	Plasma	Imediato	Imediato	Imediato	Imediato
NGAL	Urina	Precoce	Precoce	Precoce	Precoce
IL-18	Urina	Imediato	Ausente	Imediato	Imediato
KIM-1	Urina	Imediato	Não testado	Não testado	Não testado

NGAL: neutrophil gelatinase associate lipocalin, IL-18: interleucina 18, KIM-1: kidney injury molecule-1.

Causas de lesão renal aguda

As causas de IRA são tradicionalmente classificadas de acordo com a porção da anatomia renal que se apresenta mais afetada. Para melhor compreensão, pode-se descrever de maneira simplificada o funcionamento dos rins: primeiramente, o sangue proveniente das artérias renais e suas ramificações atinge os glomérulos, nos quais por meio da aplicação de pressões oncótica e hidrostática é formado um ultrafiltrado do plasma, que em situações normais é livre de proteínas e elementos do sangue. Logo após, esse filtrado é dirigido aos túbulos, onde ocorre reabsorção e/ou secreção de solutos, como ureia, creatinina, hidrogênio, sódio e potássio, sendo a maior parte da água reabsorvida. O produto final trata-se da urina, que deixa os rins a partir da pelve renal, ureteres e demais segmentos do trato urinário.

A lesão renal pode ser ocasionada por qualquer processo que interfira em uma ou mais das estruturas citadas, ou em suas funções. Conforme exposto acima, classicamente as causas de IRA são então divididas em causas pré-renais, causas intrínsecas e causas pós-renais. Considerando a maior simplicidade em termos de fisiopatologia observada nas causas pré-renais, que podem ser provocadas principalmente por baixo volume circulante verdadeiro (hipovolemia) ou efetivo (baixo débito cardíaco, hipotensão ou choque) e também nas causas pós-renais (obstrutivas), daremos ênfase à fisiopatologia da IRA intrínseca, tomando como base a necrose tubular aguda.

A IRA pode ser provocada por nefrotoxicidade, que pode ser endógena ou exógena. São consideradas nefrotoxinas: hemopigmentos, alguns quimioterápiocos (como a cisplatina), antivirais (tenofovir, cidofovir), manitol, radiocontrastes iodados, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), imunoglobulina endovenosa, diversos antibióticos, entre outras substâncias. A nefrotoxicidade provocada por drogas habitualmente é ocasionada por alterações hemodinâmicas (ex: ciclosporina, inibidores da enzima conversora da angiotensina, AINEs, contrastes iodados, anfotericina B), lesão direta das células tubulares (aminoglicosídeos, contrastes iodados, cisplatina, ciclosporina, anfotericina B, metais pesados), precipitação tubular do fármaco (aciclovir, sulfonamidas, alguns quimioterápicos) ou nefrite túbulo-intersticial por hipersensibilidade (penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, ciprofloxacina, cimetidina, alopurinol). Acredita-se que as alterações hemodinâmicas são promovidas pela redução na produção de vasodilatadores (como prostaglandinas e óxido nítrico) e um aumento na geração de endotelina e tromboxane, estes com ação vasoconstritora. A ação do fator de crescimento beta-1 e endotelina-1, além da produção de espécies reativas de oxigênio e hidrogênio, também têm sido implicadas na fisiopatologia dessas alterações hemodinâmicas.[9]

A despeito das diversas nefrotoxinas existentes, a principal causa de necrose tubular aguda permanence sendo a isquemia renal. Pacientes com hipotensão prolongada ou severa, especialmente na septicemia, estão sob risco de desenvolver NTA. Esta desordem tipicamente evolui com elevação da creatinina plasmática, volume urinário reduzido ou normal, aparecimento de cilindros granulosos à urinálise, fração excretada de sódio na urina acima de 1% e fração excretada de ureia urinária acima de 35%. A tabela 4 exemplifica as principais causas de insuficiência renal aguda.

Tabela 4. Causas de IRA.

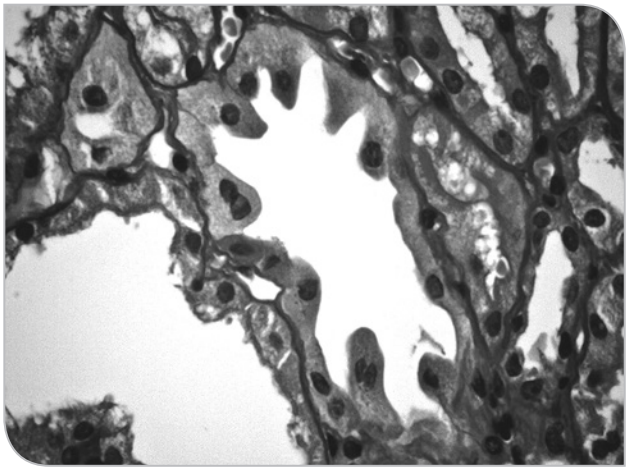
IRA pré-renal	Hipovolemia verdadeira	Perda de fluidos corporais	
	Baixo volume circulante efetivo	Baixo débito cardíaco, insuficiência hepática, sepsis	
IRA intrínseca	Glomerular	Glomerulonefrites agudas primárias ou secundárias	
	Vascular	Microvascular	Vasculites, síndrome hemolítico-urêmica, DHEG, hipertensão maligna
		Macrovascular	Oclusão bilateral das artérias renais, doenças da aorta
	NTA	Isquêmica	Hipotensão, sépsis, baixo débito cardíaco
		Nefrotóxica	Hemopigmentos, antibióticos, AINEs, contrastes iodados, entre outros (vide texto)
	Nefrite túbulo-intersticial aguda	Drogas, infecções	
IRA pós-renal	Obstrução extrarrenal	Obstrução ureteral bilateral	Cálculos, coágulos, fibrose retroperitoneal, tumores
		Obstrução uretral	Hiperplasia prostática, neoplasias, coágulos
	Obstrução intrarrenal	Precipitação intratubular de cristais: drogas, ácido úrico (lise tumoral), fosfato de cálcio (hipercalcemia)	

A fisiopatologia da NTA isquêmica

A instalação da NTA isquêmica passa por algumas etapas, sendo elas: redução da perfusão renal, instalação da lesão, manutenção e reparo. Na primeira fase, a qual pode ser de duração e intensidade variáveis, ocorre uma tentativa de adaptação hemodinâmica à redução da perfusão renal; segue-se então vasodilatação das arteríolas aferentes, mediada principalmente por prostaglandinas, bem como vasoconstricção das arteríolas eferentes, mediada pela angiotensina II. Portanto, em situações nas quais exista redução dos níveis de algumas prostaglandinas (uso de AINEs e cirrose hepática, por exemplo), ou redução dos níveis e/ou atividade da angiotensina II (uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina II), pode haver grave prejuízo na capacidade renal de adaptação ao hipofluxo, favorecendo a instalação da lesão renal aguda.[10,11]

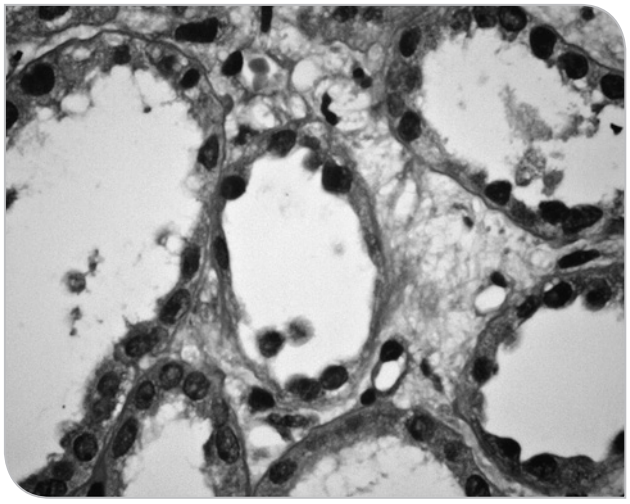
Por se tratarem de áreas com alto consumo de ATP e vascularização menos abundante, o segmento S3 do túbulo proximal (*pars recta*) e o segmento ascendente espesso da alça de Henle são as áreas mais suscetíveis a isquemia.[12] Após a isquemia, o epitélio tubular sofre uma profunda redução do ATP intracelular, levando a uma série de consequências metabólicas, como alterações no cálcio intracelular (com aumento do cálcio intracelular livre) e geração de espécies reativas de oxigênio, (estresse oxidativo), entre outras alterações. Histologicamente podem ser observadas perda da borda em escova das células tubulares proximais (Figura 1), ruptura das junções celulares, perda de células (apoptose) com formação de *gaps* (membrana basal desnuda), células epiteliais soltas na luz tubular e formação de cilindros de células tubulares (granulosos); nas fases mais tardias aparecem áreas de regeneração celular (Figura 2).[11-14] No entanto, o declínio da função renal nas fases iniciais da NTA costuma ser mais grave do que as alterações histológicas encontradas, mostrando que outros fatores, como veremos adiante, podem contribuir para a queda da taxa de filtração glomerular (TFG).

Figura 1. *Túbulos proximais mostrando perda da borda em escova; o central mostra atenuamento e quase desaparecimento do epitélio de revestimento. Coloração PAS com digestão, 100X.*



Créditos: Dra. Maria Fernanda Soares, Departamento de Patologia Médica, UFPR.

Figura 2. *Epitélio tubular em regeneração, anisomórfico, com binucleação, núcleos discretamente aumentados de volume e ainda sem reparação da borda em escova. Coloração PAS com digestão, 100X.*



Créditos: Dra. Maria Fernanda Soares, Departamento de Patologia Médica, UFPR.

Com a morte celular e a consequente presença de material ocupando a luz tubular, observam-se alguns fenômenos que também contribuem consideravelmente para a redução da TFG. Um deles é o chamado *backleak*, que consiste na passagem ou extravasamento do filtrado glomerular que está dentro do túbulo, através da membrana basal que está desnuda, para o interstício, já que, com a obstrução do túbulo, a pressão intraluminal se eleva. Deve-se ainda, considerar que túbulos de múltiplos néfrons drenam para um único túbulo coletor; assim, a obstrução de um pequeno número de túbulos coletores promove redução da filtração em um número grande de néfrons. Com o aumento da pressão intraluminal tubular ocorre a ativação do *feedback* túbulo-glomerular, que promove vasoconstricção da arteríola aferente, reduzindo ainda mais o fluxo sanguíneo no glomérulo.[12,15-17]

A IRA é uma complicação comum da isquemia renal severa, podendo ter diversas etiologias, como cirurgias de grande porte e septicemia. Paciente s em periodo pós-operatório estão sob risco de IRA em função de alterações hemodinâmicas provocadas pela anestesia e da perda de fluidos intraoperatórios, com consequente hipovolemia. Além disso, pode ocorrer exposição a nefrotoxinas, como medicações e pigmentos (hemoglobina ou mioglobina). Algumas cirurgias oferecem maior risco de IRA, como a correção de aneurisma aórtico (clampeamento da aorta e consequente isquemia renal), cirurgias cardíacas (por redução do débito cardíaco e uso de circulação extracorporal) e cirurgias para desobstrução de vias biliares. Nesta última categoria, acredita-se que, com a redução da presença de sais biliares no tubo digestivo (graças à obstrução), ocorre uma maior absorção intestinal de moléculas endotóxicas.[17-20]

A septicemia é, sem dúvida, a causa mais importante de lesão renal aguda intrínseca observada e estudada nas

últimas décadas, tendo a isquemia como um dos principais mecanismos envolvidos em sua fisiopatologia. Nela pode-se observar, precocemente, uma redução do fluxo sanguíneo microvascular (consequentemente renal), associado à injúria endotelial e consequente aumento da permeabilidade vascular. Esse aumento de permeabilidade promove recrutamento e ativação leucocitária, além de um aumento da expressão de moléculas de adesão. São também liberados diversos mediadores inflamatórios, como TNF-, MCP-1, IL-8, IL-6, IL-1ß, fator de TGF-ß, entre outros. Segue-se então uma reação inflamatória extensa, com liberação de altos níveis de endotelina (um potente vasoconstritor) e redução do óxido nítrico (vasodilatador), intensificando a isquemia.[17,21-24]

A IRA pós-renal

A obstrução parcial ou completa do trato urinário pode ocasionar perda irreversível da função renal, sendo o prognóstico determinado pela duração e severidade do processo obstrutivo. Estudos mostram que, em ratos submetidos a clampeamento renal unilateral durante apenas 24 horas, existe ainda a presença de néfrons não funcionantes 60 dias após a desobstrução. No entanto, mesmo com essa perda de néfrons, a taxa de filtração glomerular retorna ao normal, demonstrando o fenômeno de adaptação dos néfrons remanescentes, que passam a trabalhar em regime de hiperfuluxo.[25] Em seres humanos, a obstrução ureteral bilateral total persistente por uma semana pode evoluir com recuperação completa da função renal, enquanto após 12 semanas de obstrução ocorre pouca ou nenhuma recuperação. Quando ocorre melhora, a maior parte da função renal é recuperada nos primeiros 7 a 10 dias após a correção do fator obstrutivo.[26-28]

Com a interrupção do fluxo urinário, ocorre um aumento inicial da pressão na via urinária proximal, atribuído à filtração glomerular contínua; essa pressão é transmitida por toda a via urinária, promovendo dilatação dos sistemas coletores e túbulos proximais. Quando a pressão nos túbulos proximais é maior do que a pressão intraglomerular ocorre ativação do *feedback* túbulo-glomerular, com consequente vasoconstrição, reduzindo o fluxo sanguíneo nos glomérulos. Essa resposta é localmente mediada pelos néfrons obstruídos, por meio da liberação de angiotensina II e tromboxano. Portanto, o próprio aumento da pressão na via excretora que induz à vasoconstrição, a qual leva à isquemia tubular e consequente atrofia, explica a ausência de recuperação em alguns casos. Existem evidências ainda de que o rim obstruído libera substâncias capazes de promover a quimiotaxia de monócitos e macrófagos, os quais promovem a liberação de citocinas, radicais livres de oxigênio e proteases, contribuindo ainda mais para a injúria renal. O fator de crescimento-beta (TGF- ß) parece ter papel especial nesse processo inflamatório, contribuindo para a lesão renal e posterior fibrose.[28-31]

Reparo celular

As células tubulares renais possuem grande habilidade de regeneração e proliferação após a NTA. Tal fenômeno fica evidente pela presença de células epiteliais não diferenciadas que expressam vimentina, um marcador de células mesenquimais multipotentes. A identificação da fonte dessas células mesenquimais envolvidas nos processos de regeneração e reparo pode ter importante implicação terapêutica, e tem sido motivo de intensas pesquisas nos últimos anos. Evidências recentes sugerem que essas células são provenientes do próprio epitélio tubular renal, enquanto as células-tronco derivadas da medula óssea poderiam exercer um papel anti-inflamatório e antiapoptótico, auxiliando no processo de reparo celular.[32-34]

Curso clínico da insuficiência renal aguda

O curso clínico da IRA, tendo como base a necrose tubular aguda, é tradicionalmente dividido em fase inicial, fase oligúrica, fase poliúrica e fase de recuperação. A primeira fase tem duração bastante variável, de acordo com a etiologia; uma breve isquemia renal, quando intensa, pode levar a grave disfunção renal, enquanto a exposição a uma nefrotoxina pode durar vários dias até que se instale a injúria tubular. Nesse contexto é importante observar que, muitas vezes, a IRA tem etiologia multifatorial, já que pacientes sépticos, por exemplo, além do mecanismo de lesão da própria doença de base podem apresentar hipotensão e estar expostos a nefrotoxinas. Além disso, a função renal basal, bem como as comorbidades do paciente, são de suma importância, já que rins previamente insuficientes são mais suscetíveis a injúria aguda. O mesmo ocorre com pacientes idosos, diabéticos e cardiopatas, por exemplo. A fase oligúrica (débito urinário menor do que 500 mL em 24 horas) pode ou não ocorrer e, quando presente, tem duração média de 10 a 14 dias. Algumas causas de IRA ocorrem tipicamente sem oligúria, como a nefrotoxicidade por certas drogas, por exemplo. Já a IRA por septicemia grave habitualmente cursa com redução significativa do débito urinário, o que tem importante significado prognóstico, já que a mortalidade na presença de oligúria é considerada até quatro vezes maior quando comparada à IRA na qual o débito urinário é mantido. A terceira fase pode ser marcada por uma rápida elevação do débito urinário e representa a perda da capacidade tubular de reabsorver sódio e água. Nessa fase a elevação da diurese pode não ser acompanhada de queda das escórias nitrogenadas. A fase de recuperação funcional, também com duração variável, ocorre então após alguns dias de diurese normal, com redução gradual da creatinina e da ureia plasmáticas. A recuperação da função renal pode então ser completa ou parcial, podendo também não haver recuperação ou ocorrer a persistência de defeitos tubulares por um longo período.[1,5,11,12,16-18,21]

Tratamento da insuficiência renal aguda

Com base na compreensão da fisiopatologia da IRA, podemos perceber que mesmo nos casos de disfunção pré-renal, o restabelecimento de um fluxo sanguíneo adequado pode não ser suficiente para a recuperação adequada da taxa de filtração glomerular, já que, muitas vezes, o principal mecanismo de lesão é uma resposta inflamatória intensa, com dano estrutural do endotélio, ativação e adesão leucocitária, além de um desequiliíbrio entre substâncias vasoativas, promovendo vasoconstrição. A correção da volemia parece ser essencial nas primeiras horas da admissão do paciente, conforme demonstrado no relevante trabalho de Rivers e colaboradores[35], publicado em 2001, corroborado mais tarde por outros estudos.[36-38] Esse estudo demonstrou que na abordagem inicial (primeiras 6 horas) é importante a obtenção de algumas metas, sendo elas: uma pressão arterial média maior ou igual a 65 mmHg, pressão venosa central entre 8 e 12 mmHg, redução dos níveis séricos de lactato, saturação venosa central de oxigênio maior do que 70%, débito urinário maior ou igual a 0,5 mL/kg/hora, bem como um volume globular maior do que 30%. Ao atingir esses parâmetros, a mortalidade intra-hospitalar nos casos de septicemia pode ser reduzida em mais de 30%, havendo também redução na necessidade de ventilação mecânica. Para a obtenção de tais metas os autores utilizaram a infusão agressiva de cristaloides (500 mL a cada 30 minutos), vasopressores e dobutamina; a despeito disso, é importante observar que, no estudo de Rivers, o grupo submetido a tais medidas recebeu uma quantidade menor de volume a partir da sétima hora da admissão.

Com a vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar, presentes da septicemia, uma eventual sobrecarga de volume promove o aumento do volume de distribuição da albumina, extravasamento de líquido para o interstício e consequente hipoxemia tecidual. Tal contexto pode promover a necessidade de ventilação mecânica ou prolongar seu tempo de uso, trazendo consigo as complicações inerentes, como pneumonias, barotrauma e toxicidade alveolar pelo oxigênio em altas concentrações. Além disso, o aumento da pré-carga promove maior distensão e estresse das fibras miocárdicas, podendo acarretar insuficiência mitral e redução do débito cardíaco; com o aumento da pressão intratorácica e intra-abdominal, seguida de elevação da cúpula diafragmática (pelo edema visceral abdominal). Ocorre uma redução ainda maior do débito cardíaco, contribuindo para o estabelecimento da disfunção de múltiplos órgãos. Temos então um contexto de redução da troca gasosa pulmonar, aumento da pressão venosa e intersticial renal (com redução da filtração glomerular), edema hepático (com redução da função sintética do fígado e colestase), edema intestinal (com má absorção e íleo adinâmico) e edema cerebral (com alteração da consciência), entre outras graves complicações. O resultado final é um aumento significativo da mortalidade.[38-40]

Estudo realizado em 2009, com 618 pacientes críticos, evidenciou uma mortalidade significativamente maior após 30 e 60 dias de internação em pacientes cujo ganho ponderal (atribuído à infusão de líquidos) foi maior do que 10% do peso corporal inicial; nesse mesmo grupo houve também maior necessidade de ventilação mecânica e maior incidência de septicemia. No entanto, em tal estudo não foi possível estabelecer se a maior infusão de fluidos foi a responsável pelo aumento da mortalidade ou uma necessidade no manejo de pacientes mais graves e hemodinamicamente instáveis.[41] Em 2006, o estudo denominado *Acute Respiratory Distress Syndrome Network*, avaliou 1.000 pacientes críticos, portadores de injúria pulmonar aguda (80% deles com septicemia). Os pesquisadores criaram dois grupos, sendo um no qual a infusão de fluidos foi considerada conservadora, com balanço total de -136 ± 491 mL em 7 dias e outro grupo, com infusão considerada liberal, com balanço total de 6992 ± 502 mL no mesmo período. Como resultado, os autores observaram uma mortalidade semelhante entre os grupos conservador e liberal (25,5% *vs.* 28,4%; NS), no entanto com maior tempo livre de ventilação mecânica no grupo com infusão conservadora (14,6 *vs.* 12,1 dias; $p < 0,0001$), sendo também a necessidade de diálise menor nesse grupo, porém sem significância estatística (10 *vs.* 14%; $p = 0,06$).[39] Portanto, podemos concluir que, com relação à infusão de fluidos em pacientes graves e com potencial para desenvolver IRA, a melhor estratégia parece ser uma abordagem agressiva, com infusão maior de volume nas primeiras 6 horas, objetivando alcançar alguns parâmetros clínico-laboratoriais específicos (descritos acima). Contudo, após esse período, a manutenção de um balanço de fluidos neutro ou negativo pode promover menor incidência de disfunções orgânicas, com consequente redução da mortalidade. Com relação à pressão arterial média, deve-se objetivar a meta de 65 mmHg, podendo ser necessários valores mais elevados em alguns grupos como idosos, portadores de hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e tabagistas de longa data. Entre estes, existe uma dificuldade maior para a adaptação glomerular (dilatação aferente e constrição eferente) durante períodos de hipofluxo renal; para esses pacientes recomenda-se, portanto, uma PAM ≥ 80 mmHg.[35,42]

Com relação ao tipo de solução infundida na IRA, as recomendações atuais apontam para o uso preferencial da solução salina 0,9%, enquanto são aguardados novos estudos com a albumina humana, solução coloide que demonstrou resultados interessantes em alguns estudos.[43] Recomenda-se também não utilizar rotineiramente diuréticos para a prevenção ou tratamento da insuficiência renal, estando seu uso restrito ao manejo da sobrearga de volume.[7]

O manejo clínico dos pacientes com IRA deve seguir algumas recomendações, como controle glicêmico, por exemplo, o qual tem influência direta na mortalidade; a glicemia deve ser mantida entre 110 e 149 mg/dl, com o uso de insulina, se necessário. A dieta deve contar com a oferta de 20 a 30 kcal/kg/dia e a ingestão proteica deve ser individualiza-

da: pacientes não dialíticos e não hipercatabólicos com IRA devem receber entre 0,8 e 1,0 g/kg/dia de proteínas, enquanto pacientes em diálise convencional necessitam de 1,0 a 1,5 g/kg/dia, podendo haver necessidade de dietas com mais de 1,7 g/kg/dia em pacientes sob diálise contínua.[7] A maioria dos nefrologistas concorda que, na vigência de queda aguda e significativa da taxa de filtração glomerular, além da retirada de drogas potencialmente nefrotóxicas, pacientes em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina e/ou bloqueadores do receptor da angiotensina II devem ter tais medicações suspensas. O uso dessas classes de drogas pode oferecer dificuldades na tentativa de adaptação glomerular ao hipofluxo renal, conforme discutido previamente, já que tais medicações influenciam diretamente na adaptação hemodinâmica das arteríolas eferentes.[11]

O momento de iniciar a terapia de substituição renal (diálise) em pacientes com IRA permanence sendo bastante discutido na literatura. A indicação da diálise em pacientes oligúricos com situações que oferecem risco à vida, como hiperpotassemia severa refratária, acidose grave associada a sobrecarga de volume, edema pulmonar e complicações urêmicas (como encefalopatia e sangramentos), é indiscutível. No entanto, muitos autores consideram que pacientes sem perspectiva de recuperação a curto prazo e com piora progressiva da função renal, sem evidências de obstrução urinária ou hipovolemia, poderiam se beneficiar do início precoce da diálise, evitando assim a instalação de complicações graves como as descritas acima. Um estudo prospectivo, observacional e multicêntrico, promovido pelo *Program to Improve Care in Acute Renal Disease* (*PICARD*) analisou a concentração de ureia no momento do início da diálise em 243 pacientes. Após o ajuste para outras variáveis como presença de sépsis, trombocitopenia, falência hepática e idade, o início da diálise com BUN > 76 mg/dl (equivalente a uma ureia de aproximadamente 162 mg/dl) mostrou-se associado a maior risco de morte (RR 1,85; 95% IC 1,16-2,96).[44]

Em outro estudo multicêntrico, prospectivo e observacional, realizado em 54 unidades de terapia intensiva de 23 países, o momento do início da diálise foi estratificado em precoce ou tardio, quando a ureia era, respectivamente, menor ou maior do que 145 mg/dl. Os mesmos pacientes foram também categorizados de acordo com o tempo de permanência na UTI antes do início da terapia de substituição renal, em diálise precoce (menos de 2 dias), diálise "atrasada" (entre 2 e 5 dias) e diálise tardia (mais de 5 dias). Os resultados evidenciaram que, com relação ao início com base nos valores de ureia, não houve diferença na mortalidade entre os grupos precoce e tardio. No entanto, ao analisar o tempo de permanência antes do início da diálise, o grupo considerado tardio foi associado a maior mortalidade (72,8% no tardio *vs.* 62,3% do "atrasado" *vs*. 59% no precoce; p = 0,001); o início mais tardio foi também relacionado a maior tempo de permanência em diálise e de internação. O estudo não deixa claro, no entanto, se os casos de IRA de instalação mais tardia tiveram a mesma fisiopatologia ou o mesmo prognóstico que os casos de IRA observados mais precocemente.[45]

Especialmente entre os doentes críticos deve-se ter em mente que, muitas vezes, a própria infusão maciça de fluidos utilizada para a estabilização hemodinâmica do paciente pode ser uma indicação de diálise, mesmo sem a elevação significativa da creatinina. Portanto, é mais apropriado considerar que a diálise no paciente agudo é uma forma de suporte renal e não somente de substituição. Os objetivos principais do tratamento devem ser a manutenção da homeostase hidroeletrolítica e ácido-básica, oferecendo tempo e condições para a posterior recuperação da função renal e auxiliando as demais medidas terapêuticas adotadas. Contudo, antes de iniciar a diálise em paciente portador de IRA, devem ser considerados seus riscos. Em paciente hemodinamicamente instável ou cardiopata grave, por exemplo, a diálise somente deve ser iniciada se houver evidências objetivas de algum benefício: a pergunta "O que a diálise pode oferecer ou corrigir neste momento?" deve estar sempre em mente.

A escolha da modalidade dialítica para o paciente com insuficiência renal aguda também é motivo de extensa discussão e muitas controvérsias na literatura mundial. Na maioria dos centros de nefrologia a escolha se baseia principalmente nos métodos disponíveis, sendo consideradas também a experiência local e a condição hemodinâmica do paciente. Em muitos hospitais do Brasil o único método disponível e facilmente empregado é a hemodiálise intermitente convencional, no entanto, conforme descreve a tabela 5, cada modalidade apresenta vantagens e desvantagens, devendo ser consideradas complementares entre si.

Na literatura mundial, especialmente nos últimos anos, o debate sobre os resultados comparativos entre as diferentes modalidades dialíticas e seu emprego na IRA ocupa papel de destaque. Tal discussão, extremamente técnica e especializada, foge ao escopo de nossa abordagem. A hemodiálise intermitente convencional (HD) permanece sendo, no Brasil, o método mais empregado para o tratamento da insuficiência renal, seja esta aguda ou crônica. Outras modalidades bastante aplicadas são a hemodiálise lenta (ou contínua) e a diálise peritoneal. A diálise sustentada de baixa eficiência (*SLED*) vem sendo cada vez mais utilizada em nosso meio, constituindo uma opção interessante para pacientes hemodinamicamente instáveis, com custos mais baixos e técnica mais simples do que a hemodiálise contínua. As recomendações mais recentes preconizam que os diversos métodos dialíticos sejam utilizados de forma complementar entre si, havendo uma tendência para a utilização de métodos lentos em pacientes hemodinamicamente instáveis ou com hipertensão intracraniana, situação na qual a remoção rápida de solutos do plasma, que ocorre caracteristicamente com técnicas intermitentes, pode promover ou aumentar o edema cerebral.[7] A tabela 5 resume as principais vantagens e desvantagens dos métodos dialíticos mais empregados.

Tabela 5. *Principais modalidades dialíticas.*

Modalidade	Contexto	Vantagens	Desvantagens
HDI	Método mais aplicado no Brasil Pacientes hemodinamicamente estáveis	Remoção rápida de solutos e toxinas Fácil utilização Custo reduzido	Hipotensão com remoção rápida de fluido Risco de edema cerebral (síndrome do desequilíbrio)
HDC	Pacientes hemodinamicamente instáveis Pacientes com risco de aumento da PIC	Remoção contínua de toxinas Menos instabilidade hemodinâmica do que a HDI Possibilidade de remoção de grande volume de fluidos Menor risco de aumento da PIC	Remoção lenta de toxinas Necessidade de anticoagulação prolongada Imobilização prolongada do paciente Hipotermia Custo alto
SLED	Pacientes hemodinamicamente instáveis	Menos instabilidade hemodinâmica do que a HDI Menor custo do que a HDC	Remoção lenta de toxinas Tecnicamente mais complexa do que a HDI
DP	Pacientes hemodinamicamente instáveis Pacientes com dificuldade de acesso vascular Pacientes com risco de aumento da PIC.	Facilidade técnica Menor instabilidade hemodinâmica Não exige anticoagulação Baixo custo	*Clearance* pobre em pacientes hipercatabólicos (discutível) Perda de proteínas Menor controle da remoção de fluidos Risco de peritonite Hiperglicemia Requer cavidade peritoneal intacta Aumento da pressão intra-abdominal, podendo haver prejuízo da ventilação

HDI= hemodiálise intermitente (convencional); HDC= hemodiálise contínua (lenta); SLED: hemodiálise sustentada de baixa eficiência; DP= diálise peritoneal.

Referências

1. Insuficiência Renal Aguda (Lesão Renal Aguda). Santos OFP, Durão Jr MS, Neto MC, Draibe SA, Boim MA, Schor M. Em Riella MC (eds): Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrolíticos. 5ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Editora, 2010, pp 355-68.
2. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, Le Gall JR, Druml W. Crit Care Med. 2002;30(9):2051.
3. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F. Intensive Care Med. 2000;26(7):915.
4. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. JAMA. 2005;294(7):813.
5. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Crit Care. 2004;8(4):R204.
6. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury Network. Crit Care. 2007;11(2):R31.
7. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kellum JA, Lameire M, em nome do Work Group KDIGO. Kidney International Supplements 2,1. 2012.
8. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Nephrol Dial Transplant. 2013 Feb;28(2):254-73. Epub 2012 Oct 31.
9. Drug-associated acute renal failure in the intensive care unit. Rosner, MH, and Okusa, MD. In: Clinical Nephrotoxins - Renal Injury from Drugs and Chemicals, 3rd ed, Marc E. De Broe, George A. Porter, William M. Bennett and Gilbert Deray (Ed), Kluwer Academic Press, Boston 2008.
10. Endothelial injury and dysfunction: role in the extension phase of acute renal failure. Molitoris BA, Sutton TA. Kidney Int. 2004;66(2):496.
11. Current Concepts: Normotensive Ischemic Acute Renal Failure. Abuelo J.G. N Engl J Med 2007; 357:797-805.
12. Renal ischemia: a new perspective. Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Kidney Int. 1984;26(4):375.
13. Apoptotic pathways in ischemic acute renal failure. Kaushal GP, Basnakian AG, Shah SV. Kidney Int. 2004;66(2):500.
14. Role of polymeric Tamm-Horsfall protein in cast formation: oligosaccharide and tubular fluid ions. Wangsiripaisan A, Gengaro PE, Edelstein CL, Schrier RW. Kidney Int. 2001;59(3):932.
15. Glomerular and tubular function in non-oliguric acute renal failure. Myers BD, Hilberman M, Spencer RJ, Jamison RL. Am J Med. 1982;72(4):642.
16. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. Esson ML, Schrier RW. Ann Intern Med. 2002;137(9):744.
17. Acute renal failure. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Lancet 2005;365:417 30.
18. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. Esson ML, Schrier RW. Ann Intern Med. 2002;137(9):744.
19. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies. Nigwekar SU, Kandula P, Hix JK, Thakar CV. Am J Kidney Dis. 2009;54(3):413.
20. Prevention of postoperative renal failure in patients with obstructive jaundice--the role of bile salts. Cahill CJ. Br J Surg. 1983;70(10):590.
21. Update on Mechanisms of Ischemic Acute Kidney Injury. Devarajan P. J Am Soc Nephrol 17: 1503–1520, 2006.
22. Prevention and Treatment of Acute Renal Failure in Sepsis. An S. De Vriese. JASN Mar 1, 2003 14: 792-805.

23. Acute renal failure and sepsis. Schrier RW, Wang W. N Engl J Med. 2004;351(2):159.

24. Maintenance of renal vascular reactivity contributes to acute renal failure during endotoxemic shock. Boffa JJ, Arendshorst WJ. J Am Soc Nephrol. 2005;16(1):117.

25. Long-term effects of 24-hr unilateral ureteral obstruction on renal function in the rat. Bander SJ, Buerkert JE, Martin D, Klahr S. Kidney Int. 1985;28(4):614.

26. Studies on renal function after relief of complete unilateral ureteral obstruction of three months' duration in man. Better OS, Arieff AI, Massry SG, Kleeman CR, Maxwell MH. Am J Med. 1973;54(2):234.

27. Extreme unilateral hydronephrosis with normal glomerular filtration rate: physiological studies in a case of obstructive uropathy. Green J, Vardy Y, Munichor M, Better OS. J Urol. 1986;136(2):361.

28. Reversibility of long-standing urinary tract obstruction requiring long-term dialysis. Cohen EP, Sobrero M, Roxe DM, Levin ML. Arch Intern Med. 1992;152(1):177.

29. New insights into the consequences and mechanisms of renal impairment in obstructive nephropathy. Klahr S. Am J Kidney Dis. 1991;18(6):689.

30. Glomerular blood flow after single nephron obstruction in the rat kidney. Tanner GA, Knopp LC. Am J Physiol. 1986;250 (1 Pt 2):F77.

31. Thromboxane synthetase inhibition improves function of hydronephrotic rat kidneys. Klotman PE, Smith SR, Volpp BD, Coffman TM, Yarger WE. Am J Physiol. 1986; 250(2 Pt 2):F282.

32. Stem cells and their role in renal ischaemia reperfusion injury. Bagul A, Frost JH, Drage M. Am J Nephrol. 2013;37(1):16-29.

33. Kidney protection and regeneration following acute injury: progress through stem cell therapy. Togel FE, Westenfelder C. Am J Kidney Dis. 2012 Dec;60(6):1012-22.

34. Mesenchymal stem cells and kidney repair. Morigi M, Benigni A. Nephrol Dial Transplant. 2012 Dec 20. [Epub ahead of print].

35. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, for the Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. N Engl J Med 2001; 345:1368-1377.

36. Lin SM, Huang CD, Lin HC, et al. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. Shock 2006; 26: 551–557.

37. Rhodes A, Bennett ED. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. Crit Care Med 2004; 32: S448–450.

38. Rivers EP, Coba V, Whitmill M. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. Curr Opin Anaesthesiol 2008; 21: 128–140.

39. Stewart RM, Park PK, Hunt JP, McIntyre RC Jr, McCarthy J, Zarzabal LA, Michalek JE; National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. J Am Coll Surg. 2009 May;208(5):725-35; discussion 735-7.

40. Fluid administration in critically ill patients with acute kidney injury. Schrier RW. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Apr;5(4):733-9.

41. Fluid accumulation and acute kidney injury: consequence or cause. Bouchard J, Mehta RL. Curr Opin Crit Care. 2009 Dec;15(6):509-13.

42. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. Dünser MW, Takala J, Ulmer H, Mayr VD, Luckner G, Jochberger S, Daudel F, Lepper P, Hasibeder WR, Jakob SM. Intensive Care Med. 2009 Jul;35(7):1225-33.

43. Colloid solutions for fluid resuscitation. Bunn F, Trivedi D. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11;7.

44. Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 915–919.

45. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. J Crit Care 2009; 24: 129–140.

Capítulo 34

Dr. Elias David-Neto
Dr. Gustavo Fernandes Ferreira
Dr. Igor Denizarde Bacelar Marques

Etiologia, patogenia e tratamento da insuficiência renal crônica

Palavras-chave: doença renal crônica, progressão, taxa de filtração glomerular, tratamento conservador, terapia renal substitutiva, diálise

Introdução

A doença renal crônica (DRC), definida como uma progressiva queda da taxa de filtração glomerular (TFG) ou por TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 e frequentemente acompanhada de proteinúria, afeta cerca de 25% da população americana, com taxa provavelmente semelhante no resto do mundo. Além disso, é estimado que cerca de 6% desta população possua evidências de que progredirá para DRC em fase terminal num futuro próximo.[1]

A DRC tornou-se um problema de saúde pública. Por exemplo, em 26 estudos conduzidos em populações diferentes e com grande número de participantes, a prevalência média de IRC foi de 7,2% em pessoas com 30 ou mais anos. Naquelas com idade de 64 anos ou mais, a prevalência variou de 23,4% a 35,8%.[2]

De acordo com o *Latin-American Dialysis and Kidney Transplantation Registry*, que coleta dados em 20 países, entre os quais o Brasil, a prevalência de Terapia Renal Substitutiva (TRS) aumentou de 119 pacientes por milhão de população (pmp) em 1991 para 478,2 em 2005 (147.158 pacientes [57%] em hemodiálise crônica, 58.251 [23%] em diálise peritoneal e 52.565 [20%] com transplante funcionando). A incidência de TRS também aumentou 27,8 pmp em 1992 para 167 pmp em 2005.[3]

No mundo inteiro, muitos esforços têm sido feitos para diagnosticar precocemente a DRC com vistas a reduzir a morbidade e mortalidade dos pacientes. Em 2002, uma nova iniciativa da *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) da *National Kidney Foundation* propôs um critério para os vários estágios de DRC, de reconhecimento internacional, que tem ajudado no diagnóstico precoce desta entidade (Tabela 1). Neste capítulo abordaremos a DRC em seu diagnóstico, principais causas, e o manejo desta pandemia.

Causas de doença renal crônica na atualidade

Hipertensão e diabetes são os principais fatores para o desenvolvimento de DRC e estão se tornando cada vez mais prevalentes na população geral, contribuindo para o aumento da incidência da DRC. No entanto, a maioria dos

Tabela 1. *Estágios da DRC e sua prevalência em adultos.*

Estágios	Descrição	TFG estimada* mL/min/1,73 m²	Prevalência %	Nº de pacientes (milhões)
1	Lesão renal com TFG normal ou aumentada	> 90	1,78	3,6
2	Lesão renal com diminuição discreta da TFG	60 – 89	3,24	6,5
3	Lesão renal com diminuição moderada da TFG	30 – 59	7,69	15,5
4	Lesão renal com diminuição acentuada da TFG	15 – 29	0,35	0,7
5	Insuficiência renal terminal ou dialítica	< 15	0,25	0,5

*DRC, doença renal crônica; TFG, taxa de filtração glomerular. * TFG estimada pela equação MDRD simplificada.[4] Dados da National Kidney Foundation[5] e Coresh et al.[6]*

estudos de etiologia da DRC em pacientes em programa de diálise não possui uma causa determinada da sua etiologia, ou seja, no momento do diagnóstico da insuficiência renal a doença já está tão avançada que o diagnóstico etiológico é apenas de presunção.

Já nos casos de DRC nos estágios anteriores ao terminal, em um estudo recente realizado no Vale do Paraíba com 2151 pacientes avaliados, a hipertensão foi responsável por mais de 41% da etiologia da DRC, seguida por diabetes (32,4%), indeterminada (11,8%), causa urológica (7,4%), glomerulonefrite crônica (1,7%) e doença renal policística autossômica dominante (0,6%).

Nos EUA, existe uma importante discussão atualmente referente à questão racial como fator de risco para o desenvolvimento para DRC, pois tem-se observado uma elevada diferença tanto na incidência quanto na prevalência de DRC entre os diversos grupos étnicos na América do Norte, questão esta, até o momento não discutida na população brasileira. Em 2005, a incidência de DRC nos Estados Unidos era 268 por milhão de habitantes em caucasianos, 991 em negros, 355 em americanos de origem asiática e nativos havaianos e de outras ilhas do Pacífico, e 516 nos índios americanos e nativos do Alasca. Parte dessa diferença de incidência está sendo atribuída ao Gene APOL1 (Apolipoproteína L1).

Fisiopatologia

Mecanismos de progressão da DRC

A glomeruloesclerose e fibrose intersticial progressivas são o resultado comum e final dos diferentes mecanismos de agressão renal nas múltiplas doenças renais existentes e que resultam na DRC terminal. A perda de unidades funcionais renais, secundária a injúria renal nas diferentes patologias, leva a adaptações hemodinâmicas que conduzem à hiperfiltração das unidades funcionais remanescentes, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), hipertensão arterial sistêmica, proteinúria e dislipidemia. Todas essas modificações acabam por resultar em ativação da vias de inflamação com aumento de citocinas inflamatórias, fatores de crescimento e seus receptores e estresse oxidativo. Essa ativação estimula a hipertrofia das células e a proliferação e infiltração de células da inflamação. Quase todos os compartimentos do rim são afetados nesse processo. Algumas dessas mudanças, como as hemodinâmicas e as respostas hipertróficas contribuem ocasionalmente para as alterações funcionais e estruturais características dos rins com DRC avançada.[7]

Adiante, neste capítulo, o leitor encontrará as medidas recomendadas para tentar retardar a progressão da DRC, particularmente o controle da hipertensão arterial e proteinúria por meio do bloqueio do SRAA, o controle da hiperlipidemia, acidose metabólica e outros distúrbios associados com a doença renal crônica.

Anemia

A anemia é uma complicação quase universal da doença renal crônica (DRC), e contribui consideravelmente para uma redução da qualidade de vida dos pacientes. Há um aumento progressivo na incidência e gravidade da anemia com a perda de função renal.[8] Mais da metade dos pacientes com DRC estágio 4 (taxa de filtração glomerular entre 15 e 29 mL/min/1,73 m²) e diabetes apresentam anemia.[9] Antes da disponibilidade da eritropoietina (EPO) recombinante humana, os pacientes em diálise frequentemente necessitavam de transfusões sanguíneas, sendo expostos ao risco de sobrecarga de ferro, transmissão de hepatites virais, e sensibilização com anticorpos anti-HLA, o que diminuía as chances da realização de um transplante renal bem-sucedido. O advento da EPO no final da década de 80 mudou radicalmente esta situação. A possibilidade de correção da anemia tem demonstrado que suas consequências vão além da fadiga e redução da capacidade física, afetando um grande espectro de funções fisiológicas.

As principais causas da anemia da DRC são um déficit na síntese de EPO, deficiência de ferro, perdas sanguíneas e uma diminuição na meia-vida eritrocitária. Tanto a vida média quanto a taxa de produção das hemácias estão diminuídas.[10] A EPO é produzida normalmente por fibroblastos intersticiais localizados no córtex renal, proximamente às células do epitélio tubular e aos capilares peritubulares. Além disso, hepatócitos e células perisinusoidais podem produzir EPO. Os níveis séricos de EPO permanecem dentro da faixa de normalidade e não apresentam a relação exponencial inversa com o conteúdo sanguíneo de oxigênio que é característico dos outros tipos de anemia. Alterações abruptas no conteúdo sanguíneo de oxigênio induzidas pela anemia, redução na concentração de oxigênio no meio ambiente ou elevadas altitudes estimulam a secreção de EPO por meio de um sistema de expressão de genes dependentes de oxigênio.[11]

A importância da produção renal de EPO na patogênese da anemia da DRC é evidenciada pela severidade da anemia em indivíduos anéfricos. Entretanto, os mecanismos que levam a uma produção renal deficiente de EPO em pacientes com DRC não são completamente conhecidos. Mesmo na DRC avançada, a capacidade de produção de EPO permanece importante. Dessa forma, pacientes com DRC e anemia podem responder com um aumento significativo na produção de EPO em resposta a um estímulo adicional de hipóxia. O principal problema, portanto, parece ser uma incapacidade de produzir EPO em resposta a uma concentração de hemoglobina cronicamente diminuída.[11]

A EPO estimula a produção de células vermelhas por meio da ligação com os receptores de EPO, situados nas células progenitoras eritroides, impedindo a apoptose destas e permitindo a divisão celular com consequente

maturação em hemácias. A inibição da eritropoiese por toxinas urêmicas também pode contribuir para a patogênese da anemia da DRC, embora essas toxinas nunca tenham sido realmente identificadas. Entretanto, a diálise *per se* pode melhorar a anemia e aumentar a eficácia dos agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) em pacientes com DRC. A anemia da DRC em muitos aspectos assemelha-se à anemia da doença crônica, que é caracterizada pela inibição da produção e resistência à EPO, além de redução da disponibilidade de ferro.[12] Recentemente, a hepcidina foi descoberta como um mediador importante do metabolismo do ferro. Estados de inflamação sistêmica estimulam sua liberação do fígado. A hepcidina bloqueia a absorção intestinal de ferro e promove seu sequestro nos macrófagos.[13]

Hipertensão e doença cardiovascular

A expansão do volume do fluido extracelular (VEC) e a retenção de sódio são as principais causas da hipertensão em pacientes com DRC, especialmente em pacientes dialíticos. Além de causar hipertensão, a sobrecarga crônica de volume está associada com um aumento de velocidade da onda de pulso, um indicador de rigidez vascular. Outro fator importante na fisiopatologia da hipertensão da DRC é a presença de um tônus vascular inapropriadamente elevado. O sistema renina-angiotensina está excessivamente ativado para o estado volêmico, um problema que pode ser amplificado em pacientes com doença renovascular. A hiperatividade simpática, possivelmente derivada de estímulos aferentes originados dos rins, também contribui para a hipertensão na DRC. Níveis de endotelina, um potente vasoconstrictor, estão elevados e correlacionam-se com o grau de hipertensão. O tratamento com AEE, especialmente se há uma rápida correção da anemia ou em casos de hipertensão preexistente, pode causar elevação pressórica numa parcela significativa de pacientes.[14]

A DRC é um fator de risco bem descrito para doença cardiovascular. Várias condições, como diabetes e hipertensão, podem levar ao desenvolvimento de DRC e, juntamente com proteinúria, são fatores de risco para doença cardiovascular.[15]

Menos de 2% dos pacientes com DRC necessitarão de terapia renal substitutiva. Em parte, esta taxa baixa é explicada por um aumento do risco de morte por causas cardiovasculares antes que a progressão para DRC terminal ocorra. A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade em pacientes com DRC, sendo cerca de 10 – 30 vezes maior do que na população geral. Isso provavelmente acontece pela presença de fatores de risco tradicionais e não tradicionais para doença cardiovascular, como mostrado na tabela 2.

Tabela 2. *Fatores de risco tradicionais e não tradicionais para doença cardiovascular na DRC.*

Fatores de risco tradicionais	Fatores de risco não tradicionais
Idade	Sobrecarga volêmica
Sexo masculino	Alterações no metabolismo mineral
Hipertensão	Deficiência de vitamina D
Diabetes	Anemia
Tabagismo	Estresse oxidativo
Dislipidemia	Inflamação
Hipertrofia ventricular esquerda	Hiper-homocisteinemia
Sedentarismo	Desnutrição
Menopausa	Albuminúria
História familiar de doença cardiovascular	Fatores protrombóticos
	Distúrbios do sono
	Alteração do balanço entre óxido nítrico e endotelina
	Toxinas urêmicas

Adaptado de Sarnak MJ et al.[16]

A doença cardiovascular em pacientes com DRC avançada é caracterizada por hipertrofia ventricular esquerda, que ocorre em grande parte como resultado da hipertensão, expansão do volume extracelular e anemia. A hipertrofia ventricular esquerda pode ser acompanhada de remodelamento e fibrose, e essas alterações, com ou sem doença arterial coronariana, podem levar a insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio ou morte súbita (Gráfico 1).[15,16]

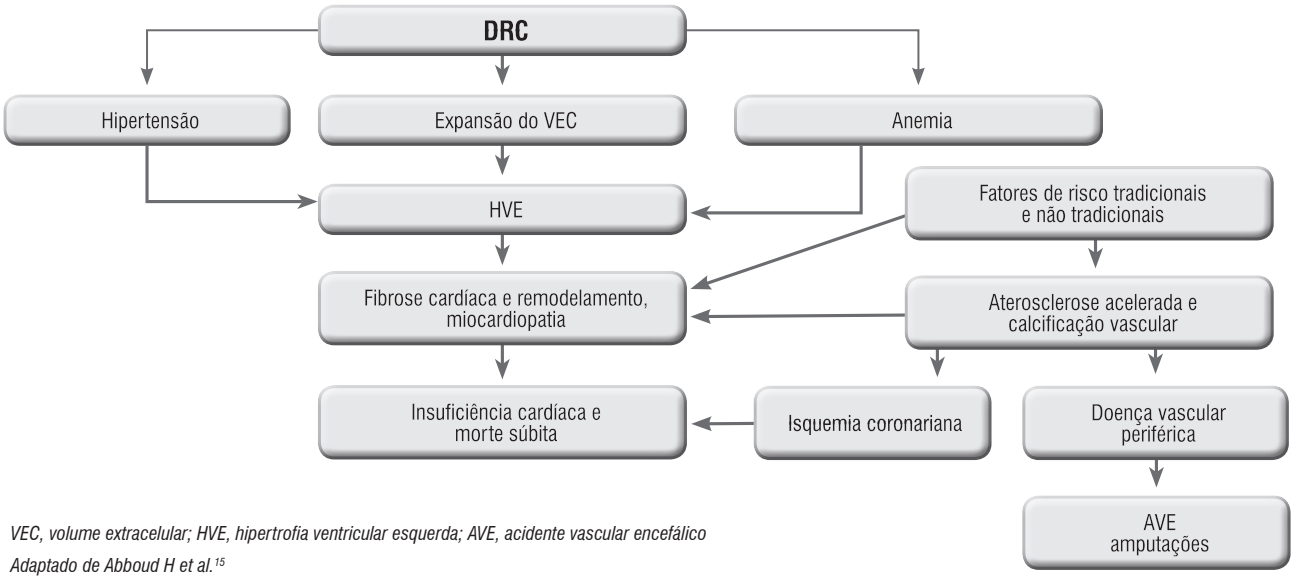
Metabolismo mineral

O rim desenvolve um papel importante no metabolismo mineral, na eritropoiese e em vários outros reguladores bioquímicos. Em vários estudos, pacientes com reduções discretas da filtração glomerular demonstram aumento do fósforo sérico e diminuição dos níveis de vitamina D e cálcio sérico associada a elevação do fator 23 de crescimento de fibroblasto, contribuindo para a patogênese do hiperparatireoidismo.

Descreveremos de forma sucinta a relação de cada um dos marcadores do metabolismo mineral com o rim com base nos conhecimentos atuais.

A homeostase do cálcio sérico mantém os níveis de cálcio ionizado extracelular na faixa fisiológica enquanto permite o fluxo de cálcio entre as fontes essenciais. A diminuição do cálcio sérico ativa os receptores sensíveis ao cálcio (CaR) nas glândulas da paratireoide aumentado a secreção de paratormônio (PTH), que atua nos rins para aumentar a reabsorção de cálcio e no osso para aumentar a reabsorção óssea. O aumento do PTH também estimula o rim a aumentar a secreção de $1,25(OH)_2D$ (calcitriol),

Gráfico 1. *Doença cardiovascular em pacientes com DRC.*



VEC, volume extracelular; HVE, hipertrofia ventricular esquerda; AVE, acidente vascular encefálico

Adaptado de Abboud H et al.[15]

a forma biologicamente ativa da vitamina D, que consequentemente ativa o receptor de vitamina D no intestino para aumentar a absorção de cálcio e no osso a aumentar a reabsorção. Essas respostas integradas restauram rapidamente o cálcio sérico fechando um ciclo de *feedback* negativo. Com o aumento do cálcio, essas ações ocorrem de forma reversa. Juntos estes mecanismos ajudam a manter os níveis de cálcio sérico em indivíduos saudáveis dentro de um intervalo fisiológico relativamente estreito, com uma variação de cerca de dez por cento.

Níveis elevados de cálcio sérico participam na progressão da DRC, com o favorecimento do desenvolvimento da calcificação vascular. Existe ainda íntima relação entre o conteúdo de cálcio no rim e a creatinina plasmática, ou seja, pacientes com níveis elevados de creatinina possuem maior conteúdo de cálcio nas biópsias renais.

O osso é um importante local de armazenamento tanto de fósforo quanto de cálcio. A homeostase do fósforo em muito se difere da do cálcio. Primeiro, um receptor sensível aos níveis de fósforo ainda não foi identificado. Segundo, alterações no nível sérico de fósforo são facilmente toleradas com amplas margens de valores fisiológicos, com elevada flutuação em seus valores com a alimentação. E finalmente, a dose-resposta entre seu nível sérico e a concentração de FGF-23 (um hormônio fosfatúrico) é muito mais lenta do que quando comparada com o cálcio e seus hormônios reguladores. O rim é o principal órgão a regular o fósforo. Nas últimas duas décadas, o papel do fósforo no organismo ganhou destaque e inúmeros estudos mostraram a associação entre fósforo e mortalidade.

O PTH tem como principal estímulo para sua produção a redução da concentração extracelular de cálcio. Além da hipocalcemia, outros estímulos são o aumento do fósforo extracelular e a redução na concentração sérica da forma ativa da vitamina D (calcitriol). O PTH tem como principal função a regulação do cálcio e fósforo agindo principalmente no intestino, rins e tecido ósseo. Ele é secretado pelas glândulas paratireoides e sua síntese e secreção são moduladas pelos receptores sensíveis ao cálcio (CaR) presentes na superfície de suas células e de outros tecidos do organismo.

Os seres humanos obtêm vitamina D basicamente por meio da produção endógena de vitamina D_3 pela pele. Existe ainda, em menor grau, a ingestão de alimentos que possuem os precursores D_3 e D_2. Na pele, a vitamina D_3 formada pela conversão fotolítica do 7-di-hidrocolesterol induzida pela exposição aos raios ultravioleta (UV). No fígado, as vitaminas calciferol e colecalciferol sofrem a primeira hidroxilação no carbono 25, produzindo a 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)vitD). O nível sérico da 25(OH) vitD é utilizado clinicamente como indicador do status de vitamina D, uma vez que é proporcional à exposição solar e ingesta de vitamina D_2 e D_3. A segunda hidroxilação ocorre agora no carbono 1, catalisada pela enzima 1 -hidroxilase presente principalmente nas células tubulares renais. O resultado é a formação da $1,25(OH)_2$vitD ou calcitriol, responsável pelos efeitos conhecidos da vitamina D.

O calcitriol pode ser considerado um hormônio, pois age em várias células do organismo por intermédio de um receptor nuclear próprio, o VDR. Sua função mais importante é auxiliar na manutenção dos níveis séricos de cálcio por meio da integração entre tecido renal, onde é produzido, e paratireoide, intestino e osso. No intestino, o calcitriol aumenta o transporte de cálcio e fósforo. Nas paratireoides, inibe a produção de PTH num mecanismo de retroalimentação, aumentando a sensibilidade celular ao cálcio e à própria vitamina D ativa, promovendo a ex-

pressão dos receptores CaR e VDR, que impedem a proliferação celular. A presença de níveis adequados de calcitriol é fundamental para o processo de mineralização e acoplamento apropriado entre os processos de reabsorção e formação óssea.

A deficiência de vitamina D é definida, pela maioria dos especialistas, quando inferior a 20 ng por mililitro (50 nmol por litro). No entanto, valores entre 20 e 30 ng/mL levam a redução da absorção de cálcio intestinal, quando comparados com valores superiores a 30 ng/mL, sendo estes valores referidos como insuficiência da vitamina D.

Há aproximadamente 12 anos descobriu-se um hormônio denominado FGF-23 (fator de crescimento de fibroblastos 23), um membro da família dos fatores de crescimento de fibroblastos, cujas funções atualmente conhecidas envolvem o metabolismo do fósforo (P) e inibição da 1α hidroxilase, enzima responsável pela síntese de calcitriol. Tal descoberta possibilitou um novo entendimento sobre os mecanismos de controle do P, um elemento associado à mortalidade, especialmente na doença renal crônica (DRC). Diversos tecidos expressam o FGF-23, como tecido ósseo, vasos na medula óssea, núcleo talâmico ventrolateral, timo e linfonodos. A contribuição relativa desses tecidos na expressão do FGF-23 não é conhecida, mas os altos níveis de expressão pelos osteócitos sugerem que o tecido ósseo seja a principal fonte de FGF-23. Além de agir no rim, o FGF-23 também inibe a produção de PTH pelas paratireoides. Esta ação direta do FGF-23 é antagônica ao efeito indireto causado pela supressão da 1α hidroxilase; o resultado final sobre a concentração de PTH depende, portanto, do balanço entre essas duas ações aparentemente contrárias.

Níveis elevados de FGF23 já podem ser observados em estágios precoces da DRC (estágios 2-3), muito antes da hiperfosfatemia ser observada. Com o aumento do nível de FGF23 existe um aumento da fração de excreção de fósforo e a diminuição dos níveis de 1,25-OH-vitamina D (1,25D), com consequente diminuição da absorção do fósforo pela dieta. Como resultado, há uma diminuição progressiva dos níveis da 1,25D em paralelo com a elevação do FGF23. Vale ressaltar que esta hipótese de elevação do FGF23 em fases precoce da DRC como método compensatório de manutenção da homeostase do fósforo ainda necessita investigações mais precisas.

Hiperfosfatemia e deficiência de 1,25D são marcadores independentes de mortalidade em pacientes em hemodiálise. Mesmo atenuando a hiperfosfatemia, o FGF23 parecia ser um fator protetor compensatório na DRC; no entanto, um trabalho prospectivo de 400 pacientes incidentes em hemodiálise foi realizado para testar a hipótese de que níveis elevados de FGF23 poderia ser um preditor de mortalidade no primeiro ano em programa de hemodiálise. O racional dessa pesquisa foi que o FGF23 poderia representar um marcador de exposição ao fósforo pelo tempo, sendo superior à medida isolada de fósforo, semelhante à hemoglobina glicosilada (HbA1c) para a exposição de glicose no diabético. Sendo assim, o estudo concluiu que nível elevado de FGF23 está diretamente associado com o risco de morte, independentemente de comorbidades associadas, sendo superior à hiperfosfatemia. Esse estudo ainda conseguiu demonstrar uma relação nível-dependente, ou seja, pacientes no quarto quartil do nível de FGF23, apresentavam um risco de morte próximo de 600% superior aos pacientes do primeiro quartil.

Medida da taxa de filtração glomerular, uma análise crítica

A taxa de filtração glomerular (TFG) é considerada o melhor índice de função renal, e a técnica mais utilizada para sua avaliação é a medida da depuração plasmática de certos compostos, endógenos ou exógenos, pelos rins. A taxa de depuração (equivalente em inglês, *clearance*) é definida como a quantidade de plasma que é clareada de uma substância na unidade de tempo. A determinação rigorosa do TFG requer a medida da depuração de um marcador que não seja reabsorvido, nem secretado pelo túbulo, sendo excretado na urina apenas por filtração glomerular.

A TFG pode ser mensurada pela técnica de infusão endovenosa contínua, com coletas de urina e sangue, a intervalos regulares; este é o método padrão de depuração renal, e seu valor obtido por meio da equação descrita na tabela 3.

Tabela 3. *Definição de depuração renal.*

$TFG\ (mL/min) = \frac{U.V}{P}$, onde
U= concentração urinária do marcador excretado V= volume urinário em mL/min P= concentração plasmática do marcador (U e P têm que ser expressos na mesma unidade)

O TFG também pode ser medido pela técnica de injeção endovenosa do marcador, sem coleta de urina. Com este método, determina-se a depuração plasmática, calculada a partir da dose injetada, dividida pela área sob a curva de decaimento plasmático de determinada substância. Entretanto, para calcular a área sob a curva, de maneira acurada, são necessárias várias amostras da concentração ou atividade do marcador no plasma. Assim, a estimativa desta área baseia-se em equações matemáticas que calculam a inclinação da curva ou constante de clareamento plasmático, em função do tempo.

Equações abreviadas para estimar a taxa de filtração glomerular

A estimativa acurada da função renal é importante para determinar o início, a severidade e a progressão da doença

renal e ainda para avaliar a eficácia da terapêutica clínica na diminuição da progressão da doença renal. A estimativa da TFG também é muito utilizada para a correção da dose de fármacos, para evitar efeitos indesejados ou mesmo doses subterapêuticas.

Tem sido preconizada a utilização de equações para estimar a TFG, em vez do uso da creatinina isolada como marcador de função renal. Essas fórmulas têm o propósito de reduzir a influência dos fatores não relacionados à filtração glomerular que determinam a concentração sérica de creatinina, como: peso, altura, idade, sexo, raça, dieta e o método analítico laboratorial utilizado, como já citado acima. As equações mais utilizadas são: Cockcroft-Gault e MDRD. Revisões constantes sobre a utilidade dessas equações, por exemplo, para correção de doses de drogas eliminadas pelos rins são frequentemente publicadas.

A equação de Cockcroft e Gault

A fórmula proposta por Donald W. Cockcroft e Henry Gault em 1976 é a mais utilizada na prática clínica. A equação foi derivada da relação encontrada, por regressão linear, entre idade e excreção urinária de creatinina/kg, em 249 pacientes do sexo masculino, com idade entre 18 e 92 anos e que tinham duas medidas prévias de depuração de creatinina de 24 horas. A redução de 15% para mulheres baseou-se em estudos prévios com depuração de creatinina, que observaram valores de cerca de 10% a 20% mais baixos no sexo feminino. O coeficiente de redução (de 0.85) para mulheres foi então escolhido arbitrariamente. Essa equação serve para estimar a depuração de creatinina e não a TFG e também superestima a filtração glomerular nas diversas populações em que se a tem aplicado [17].

$$CG = [(140 - \text{idade}_{anos}) \times \text{Peso}_{quilos} \times (0.85 \text{ se mulher}) / (72 \times \text{Creatinina sérica}_{mg/dL})$$

Ajustada para 1,73 m² de superfície corpórea

Em 1999, Andrews Levey reportou uma nova equação para estimar filtração glomerular a partir da concentração sérica de creatinina, variáveis demográficas, níveis séricos de albumina e ureia, e a TFG determinada por *Depuração* de ^{125}I-iotalamato. A análise de regressão múltipla foi aplicada aos dados obtidos de 1070 pacientes incluídos no estudo MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*), que teve como objetivo avaliar o efeito da restrição proteica e do estrito controle pressórico na progressão da DRC. A fórmula foi posteriormente validada em outros 558 pacientes desse mesmo estudo, dos quais, apenas 12% eram negros e 6% diabéticos não insulino-dependentes; não foram incluídos pacientes transplantados, nem diabéticos tipo 1. O percentual de erro em predizer a TFG (medido por iotalamato) foi de 19,8% para equação de Cockcroft-Gault e de 11,5% para a equação do MDRD. A equação de MDRD foi revista em 2005 com os novos ensaios para dosar creatinina sérica que fornecem resultados 5% mais baixos.[4]

$$MDRD = 186 \times (\text{Creatinina sérica}_{mg/dL})^{-1.154} \times (\text{idade}_{anos})^{-0.203} \times (0.742 \text{ se mulher})$$

A fórmula MDRD foi criada por meio de análise de regressão linear e da TFG medida pela depuração de Iotalamato-^{I125} em 1628 participantes do estudo MDRD, que incluiu somente pacientes com doença renal crônica que tinham uma creatinina de 2,3 mg/dL em média. Alguns estudos relatam que a depuração de Iotalamato-I125 superestima a da inulina em indivíduos normais, uma vez que o Iotalamato é excretado não somente por filtração glomerular, mas também por secreção tubular.

Ambas as equações C-G e MDRD têm menos acurácia para medir a TFG em populações sem doença renal crônica como diabetes tipo 1 sem microalbuminúria e doadores renais. Em média quando o resultado da TFG nessa população é 90mL/min/1,73 m², o resultado é mais baixo do que a TFG medida com diferenças variando entre -2,9 e 3,3 mL/min/1,73 m² , o que pode levar a diagnósticos de DRC em pessoas que não possuem este problema, mas que têm TFG levemente diminuída.

Por esse motivo, os laboratórios devem relatar a TFG estimada por essas equações somente quando o resultado é < 60 mL/min/1,73 m². Quando o resultado for maior devem reportar que a "TFG é 60 mL/min/1,73 m² ou mais".

Botevi e colaboladores estudaram as fórmulas de Cockoft-Gault e MDRD em 2208 adultos portadores de doença crônica e normais que realizaram depuração renal de inulina. Este é o maior estudo feito com depuração de inulina com pacientes de vários países. Ambas as fórmulas apresentaram coeficientes de correlação similares com boa correlação com a depuração de inulina e também mesma variação entre a TFG estimada e medida. Os resultados mostraram uma tendência das duas fórmulas para subestimar a filtração glomerular medida em níveis elevados em TFG e superestimar os valores de TFG baixa.

O Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Renais e Digestivas elaborou um grupo de estudo para desenvolver equações que melhor estimem a taxa de filtração glomerular. Esse grupo pretende desenvolver equações com base numa grande quantidade de indivíduos que tiveram a sua filtração glomerular medida e concomitantemente sanguedosagem de creatina sérica e cistatina C, de tal forma que se possa desenvolver equações mais precisas para a medição da filtração glomerular.

Recentemente, foi proposta uma equação que utiliza a creatinina sérica e a cistatina C em conjunto, ajustadas para idade, sexo e raça. Os autores concluíram que ela apresenta melhor acurácia para estimar a TFG.

Tratamento

Conservador

Os pacientes com DRC em estágios 1 – 2 podem ser tratados por clínicos e médicos de atendimento secundário. No entanto, indivíduos em estágio 3 – 5 necessitam supervisão de um nefrologista para seu melhor controle e a indicação precoce de acesso dialítico, ou referência para transplante naqueles que progridem para TRS. A referência tardia ao nefrologista pode resultar em prejuízo ao paciente. Pacientes idosos, com múltiplas comorbidades, raça negra, falta de seguro saúde, nível socioeconômico e educacional baixos são características associadas a uma referência tardia ao nefrologista observadas na literatura.[18]

Um tratamento multidisciplinar com nutricionistas, assistentes sociais, psicólogos e enfermeiros treinados no cuidado com DRC é muito efetivo em retardar a progressão da doença, garantindo a adequada nutrição e a adesão ao tratamento, colaborando com o médico na revisão constante do estado do paciente.[19]

A DRC é uma doença silenciosa que promove uma progressiva perda funcional levando a DRC terminal (estágio 5). O manejo dos pacientes com DRC baseia-se na redução da proteinúria (< 500 mg/dia), controle da pressão arterial (< 130/80 mmHg), na redução de sal na dieta, no uso de diuréticos e anti-hipertensivos, como inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II (BRA), como primeira linha terapêutica. Adicionalmente, outros anti-hipertensivos como o alisquireno, um inibidor direto da renina, bloqueadores dos canais de cálcio e/ou betabloqueadores também podem ser utilizados. Além disso, redução do peso, cessação do tabagismo e redução do ácido úrico são outras armas que podem ajudar a bloquear a progressão da DRC. A cessação do uso de anti-inflamatórios não esteroides e a restrição ao uso de contrastes iodados, acetaminofeno, bisfosfonatos, entre outros, também é essencial.

O manejo da DRC em grau moderado a severo (estágios 3 a 5) baseia-se nas medidas acima associadas à restrição proteica moderada na dieta. Além disso, há que se investir na correção da hiperpotassemia, acidose metabólica, na reposição de vitamina D e seus derivados, correção da hiperfosfatemia e uso cauteloso de estimuladores da eritropoiese para a correção da anemia.

Dieta com restrição proteica

A restrição de proteínas na dieta para 0,8 – 1,0 g/kg/dia, com predomínio de proteínas de alto valor biológico, tem sido utilizada na DRC de estágios 3 – 5. Existem várias revisões sobre nutrição na DRC que abordam mais profundamente este tema do que a abordagem deste capítulo. O leitor é referido a uma das mais recentes.[20] A restrição de proteínas na dieta tem sido relatada em estudos clínicos e meta-análise como capaz de diminuir a necessidade de TRS. Sua capacidade de retardar a progressão da DRC é menos clara. O estudo MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) somente mostrou benefício nessa redução em pacientes que conseguiram controlar a hipertensão arterial, demonstrando que essa medida tem prioridade sobre a restrição proteica.[21-23] Uma meta-análise de 13 estudos randomizados e controlados (n = 1919) mostrou que a restrição proteica reduziu a taxa de queda da TFG em somente 0,53 mL/min/ano (IC 95%, 0,08 – 0,98 mL/min/ano). Assim, embora a restrição de proteínas diminua a taxa de queda da TFG a magnitude desse efeito é pequena. Novas alternativas terapêuticas serão necessárias para diminuir substancialmente o declínio da TFG.[24]

Controle dos distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos

Os consensos clínicos para o manejo da DRC indicam a correção da acidose metabólica com o uso de alcalinizantes (frequentemente o bicarbonato de sódio) em pacientes não dialíticos para prevenir as complicações da acidemia. Numa análise de 6 estudos controlados e randomizados (n = 312) com bicarbonato de sódio em longo prazo mostrou que essa terapia associou-se com um decréscimo da creatinina sérica (-0,07 mg/dL, IC 95% -0,09 a -0,05; p < 0,001), um aumento da TFG (3,2 mL/min/1,73 m^2, IC 95% 1,6 a 4,7; p < 0,001) e menor incidência de início de diálise (RR = 0,21, IC 95% 0,08 a 0,54; p = 0,001). Os estudos de curto prazo não mostraram benefício significativo.[25]

Controle da hipertensão arterial

Dados de estudos clínicos randomizados demonstram que a hipertensão arterial é o segundo fator de risco modificável para progressão para a DRC, após o diabetes. A DRC progride silenciosamente ao longo dos anos e o controle precoce da hipertensão é de maior importância para retardar sua progressão.[26] O controle da hipertensão arterial é o enfoque principal em pacientes com DRC. No entanto, o nível da pressão que se deve atingir não está bem definido. Uma recente meta-análise (n = 2272) mostrou que PA menor do que 125/75 a 130/80 mmHg é mais benéfica do que 140/90 mm Hg. Em pacientes com proteinúria significativa uma menor pressão pode ser benéfica, mas isto ainda não foi documentado.[27]

Em pacientes diabéticos com DRC e macroalbuminúria, os inibidores da ECA (RR 0,65 [IC 95%, 0,49 a 0,88]) e os BRA (RR 0,77 [IC 95%, 0,66 a 0,90]) reduziram a progressão para DRC terminal quando comparados com placebo. Os inibidores da ECA também reduziram a mortalidade [RR 0,79 [IC 95%, 0,66 a 0,96]) nesse mesmo subgrupo com alto risco de doença cardiovascular.[28] Essas drogas têm sido usadas em outras causas de DRC com a expectativa de efeito similar.

A adição do antagonista de aldosterona (espironolatona) aos esquemas de anti-hipertensivos pode acres-

centar benefício no controle da proteinúria, mas com o risco de aumento do potássio sérico, que deve ser monitorado. Em uma análise de 11 estudos (n = 991 pacientes) a adição de antagonistas da aldosterona a inibidores da ECA e/ou BRA reduziu significativamente a proteinúria, sem modificar a TFG e com risco aumentado de hiperpotassemia, e não necessariamente redução da pressão arterial.[29]

Outra classe de anti-hipertensivos muito usada é a dos betabloqueadores. Em pacientes com DRC e insuficiência cardíaca, betabloqueadores quando comparados a placebo reduzem o risco de mortalidade por todas as causas (RR 0,72, IC 95% 0,64 a 0,80) e mortalidade cardiovascular (RR 0,66, IC 95% 0,49 a 0,89), mas aumentam o risco de bradicardia (RR 4,92, IC 95 3,20 a 7,55) e hipotensão (RR 5,08, IC 95% 3,48 a 7,41).[30]

Uso de estatinas

A utilização de estatinas tem benefício incerto em pacientes com DRC. Para avaliar os potenciais benefícios ou efeitos adversos das estatinas em pacientes com DRC uma meta-análise de estudos prospectivos e randomizados comparando estatinas com placebo analisou 80 estudos com 51.099 participantes. As estatinas reduziram a mortalidade por todas as causas (RR 0,81, IC 95% 0,74 a 0,88), mortalidade cardiovascular (RR 0,78, IC 95% 0,68 a 0,89), e eventos cardiovasculares (RR, 0,76, IC 95% 0,73 a 0,80) em pacientes sem diálise, mas não naqueles sob diálise.[31]

Controle de fósforo, cálcio e PTH e uso de vitamina D

Os consensos sobre o manejo do distúrbio mineral e ósseo da DRC recomendam a manutenção de cálcio, fósforo e PTH dentro de determinadas faixas. Em uma meta -análise de 47 estudos (n = 327.644 pacientes) o risco de morte aumentou em 18% para cada aumento de 1 mg/dL no fósforo (RR 1,18 IC 95% 1,12 – 1,25), mas não para PTH e cálcio sérico.[31] No entanto, a administração de cálcio nas formulações de acetato ou carbonato para o controle do fósforo são frequentemente utilizados. Em pacientes com hiperfosfatemia severa e níveis normais ou elevados de cálcio o controle da hiperfosfatemia é feito com quelantes de fósforo sem cálcio, por exemplo o sevelamer.

Deficiência de vitamina D é muito comum em pacientes com DRC e sua suplementação sob a forma de ergocalciferol ou colecalciferol melhora os níveis de 25-hidroxivitamina D e reduz os níveis de PTH.[32] Em pacientes com elevados níveis de PTH e baixos níveis de cálcio e fósforo, a administração de calcitriol pode reduzir os níveis de PTH substancialmente.

Dialítico

A sobrevida dos pacientes com DRC dialítica depende em grande parte de sua condição clínica no momento em que a terapia renal substitutiva (TRS) foi iniciada. No período pré-dialítico, o controle da pressão arterial, da anemia, do metabolismo mineral e nutrição, assim como a confecção oportuna de uma fístula arteriovenosa, se a hemodiálise for escolhida, são muito importantes. Quando este preparo para TRS é realizado por uma equipe multidisciplinar engajada na educação do paciente e de seus familiares, na escolha precoce da modalidade de TRS e na criação eletiva de um acesso para diálise, há muitas vantagens em evitar-se diálises de urgência, internações hospitalares e em diminuir os custos com pacientes incidentes em diálise.[7, 33]

A educação do paciente sobre as várias opções de tratamento disponíveis como forma de TRS é essencial. Entre os tipos de TRS, as escolhas dependerão das disponibilidades locais e condições do paciente. Uma das principais decisões a serem tomadas é se o paciente virá a um centro para ingressar em um programa de hemodiálise regular, ou se ele preferirá a independência de dialisar em casa, realizando diálise peritoneal. Normalmente, a hemodiálise é realizada 3 vezes por semana, em sessões que duram de 3 a 4 horas. Para esta decisão, questões com o transporte do paciente e a participação de familiares na função de cuidadores são essenciais. Em países como Estados Unidos e Canadá, programas de hemodiálise domiciliar já funcionam regularmente. Isso ainda não é realidade no Brasil.[34]

Considerando-se sua simplicidade, a diálise peritoneal oferece aos pacientes uma terapia domiciliar e sem a necessidade de um grande aparato técnico. No Brasil, de acordo com o censo brasileiro de diálise de 2011, dos 91.314 pacientes em diálise, aproximadamente 10% estavam em diálise peritoneal.[35] Há 2 tipos de diálise peritoneal: a diálise peritoneal ambulatorial contínua, em que o paciente realiza manualmente as trocas das bolsas de dialisato de 3 a 5 vezes ao dia, e a diálise peritoneal automatizada, em que o paciente conecta-se a uma cicladora que realiza as trocas automaticamente enquanto o paciente dorme. Certos grupos de pacientes, como recém-nascidos e crianças pequenas, pacientes com dificuldade severa de acesso vascular, e pacientes que desejam ter mais liberdade para viajar, são favorecidos pela diálise peritoneal. Contraindicações a esta técnica incluem disfunções da membrana peritoneal decorrentes de adesões, fibrose ou neoplasias. Uma causa importante de abandono da técnica são episódios recorrentes de peritonite.

Para a hemodiálise, o acesso vascular preferido é uma fístula arteriovenosa. É recomendado um tempo de pelo menos 6 meses antes de uma diálise antecipada para permitir eventuais abordagens para correção de problemas com o fluxo sanguíneo ou até a confecção de uma segunda fístula caso a primeira não funcione adequadamente. Enxertos sintéticos devem ser implantados com uma antecedência média de 3 a 6 semanas, para permitir uma cicatrização adequada dos tecidos ao redor do enxerto, embora novos materiais possam ser canulados logo após a implantação.

O momento correto de iniciar a TRS depende do quadro clínico do paciente em conjunto com avaliação

da taxa de filtração glomerular. Os sintomas da síndrome urêmica são náuseas e vômitos, perda do apetite e fadiga. O estado mental também é afetado. Alterações na personalidade podem ocorrer inicialmente, seguidas de confusão mental, e, em últimos estágios, coma. Alterações na pigmentação da pele, tremores, mioclonias e atrito pericárdico são sinais de uremia. Certas alterações clínicas ou laboratoriais podem fazer com que o início da TRS seja antecipado, seja em caráter de urgência ou não (Tabela 4).[36]

Tabela 4. *Situações clínicas que devem servir de gatilho para o início da terapia renal substitutiva no contexto da doença renal crônica.*[36]

Hipertensão e hipervolemia refratárias ao tratamento clínico*
Hipercalemia refratária ao tratamento clínico*
Acidose metabólica refratária*
Disfunção neurológica (neuropatia, encefalopatia e distúrbios psiquiátricos)*
Pericardite urêmica*
Diátese hemorrágica (disfunção plaquetária, prolongamento do tempo de sangramento)*
Hiperfosfatemia refratária a restrição dietética e ao tratamento com quelantes de fósforo
Anemia refratária ao tratamento com eritropoietina e reposição de ferro
Deterioração das atividades diárias ou piora da qualidade de vida não explicada por outras causas
Perda de peso e piora progressiva do estado nutricional, especialmente acompanhada de náuseas e vômitos

** Indicações de diálise de urgência*

No contexto da DRC, em geral a diálise é iniciada quando a taxa de filtração glomerular cai abaixo de 10 mL/min/1,73 m². Entretanto, utilizar exclusivamente valores de filtração glomerular para determinar o início da diálise pode não ser a melhor abordagem. Recentemente foi demonstrado que o início da diálise pode ser retardado até que a taxa de filtração glomerular atinja valores próximos a 7 mL/min/1,73 m², sem aumento da mortalidade ou morbidade dos pacientes.[37] Portanto, o conceito mais aceito atualmente é que a decisão de iniciar a TRS deve ser individualizada, e a condição clínica do paciente deve ser determinante.

Transplante

O transplante renal é considerado a melhor opção terapêutica para a maioria dos paciente com doença renal crônica terminal. Avanços na imunossupressão e o refinamento na técnica cirúrgica permitiram que o transplante renal evoluísse desde o primeiro transplante renal em 1954 com irmãos idênticos até a prática médica atual, com doadores vivo e falecidos.

Em 1965, foi realizado o primeiro transplante renal no Brasil. Essa prática vem crescendo ao longo dos anos. Em 2010 foram realizados mais de 4600 transplantes no Brasil.[38]

As contraindicações absolutas para o transplante renal na verdade são poucas: infecção ativa não tratada, neoplasia maligna não tratada, expectativa de vida menor do que 1 ano, doença psicótica não controlada e uso de drogas ilícitas. Mas é de responsabilidade da equipe transplantadora avaliar os riscos e benefícios do transplante para cada caso específico, podendo em alguns casos ser o transplante a melhor opção terapêutica e em outros a terapia dialítica, dependendo das comorbidades do paciente.

Há duas fontes de órgãos para o transplante renal conforme demonstrado na tabela 5.

Tabela 5*. Tipos de doador de rim.*

1 - Doadores vivos
- Parentes: familiares até quarto grau de consanguinidade
- Não parentes: cônjuges, filhos/pais adotivos, amigos, estranhos
2 - Doador falecido
- Retirada do órgão após morte encefálica
- Retirada do órgão após parada cardíaca (*non heart beating donor*)

Hoje, pouco mais de 60% dos rins transplantados no Brasil são de doadores falecidos. No entanto esses números atuais apresentaram um crescimento importante dos doadores falecidos apenas nos últimos 5 anos com políticas públicas bem-sucedidas que fizeram o Brasil apresentar um número superior a 12 doadores por milhão de população (pmp); número este ainda muito inferior aos países de primeiro mundo (25 - 38 doadores pmp), no entanto muito superior aos do início da década passada.

Apesar de o crescimento do número de doadores falecidos no país se fazer de forma expressiva e robusta, os transplantes com doadores vivos se fazem necessários, pois a escassez de órgãos faz com que as filas no Brasil e no mundo cresçam ano a ano, mesmos em países como a Espanha com número de doadores superior a 35 pmp.

O transplante renal não oferece apenas melhor qualidade de vida ao paciente. Oferece também melhor sobrevida quando comparado com do tratamento dialítico. Observamos também diferenças na sobrevida tanto do enxerto quanto do paciente entre os transplantes com doador vivo e com doador falecido, sendo os resultados superiores com os transplantes com doador vivo.

Referências

1. Palmer Alves T, Lewis J. Racial differences in chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal disease (ESRD) in the United States: a social and economic dilemma. Clin Nephrol 2012; 74 Suppl 1: S72-77.
2. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. BMC Public Health 2008; 8: 117.
3. Cusumano AM, Romao JE, Poblete Badal H, et al. [Latin-American Dialysis and Kidney Transplantation Registry: data on the treatment of end-stage renal disease in Latin America]. G Ital Nefrol 2008; 25: 547-553.
4. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604-612.
5. Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: S1-266.
6. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007; 298: 2038-2047.
7. Turner JM, Bauer C, Abramowitz MK, et al. Treatment of chronic kidney disease. Kidney Int 2012; 81: 351-362.
8. Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. Lancet 2006; 368: 947-953.
9. El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. Kidney Int 2005; 67: 1483-1488.
10. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. Am J Kidney Dis 2007; 50: 471-530.
11. Eckardt KU. Erythropoietin: oxygen-dependent control of erythropoiesis and its failure in renal disease. Nephron 1994; 67: 7-23.
12. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005; 352: 1011-1023.
13. Verga Falzacappa MV, Muckenthaler MU. Hepcidin: iron-hormone and anti-microbial peptide. Gene 2005; 364: 37-44.
14. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Hypertension as a cardiovascular risk factor in end-stage renal failure. Curr Hypertens Rep 2002; 4: 381-386.
15. Abboud H, Henrich WL. Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. N Engl J Med 2010; 362: 56-65.
16. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation 2003; 108: 2154-2169.
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.
18. Navaneethan SD, Aloudat S, Singh S. A systematic review of patient and health system characteristics associated with late referral in chronic kidney disease. BMC Nephrol 2008; 9: 3.
19. Strand H, Parker D. Effects of multidisciplinary models of care for adult pre-dialysis patients with chronic kidney disease: a systematic review. Int J Evid Based Healthc 2012; 10: 53-59.
20. Fouque D, Pelletier S, Mafra D, et al. Nutrition and chronic kidney disease. Kidney Int 2012; 80: 348-357.
21. Effects of dietary protein restriction on the progression of moderate renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 2616-2626.
22. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Am J Kidney Dis 1996; 27: 652-663.
23. Effects of diet and antihypertensive therapy on creatinine clearance and serum creatinine concentration in the Modification of Diet in Renal Disease Study. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 556-566.
24. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, et al. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. Am J Kidney Dis 1998; 31: 954-961.
25. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, et al. Short- and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. Am J Nephrol 2012; 35: 540-547.
26. Ptinopoulou AG, Pikilidou MI, Lasaridis AN. The effect of antihypertensive drugs on chronic kidney disease: a comprehensive review. Hypertens Res 2012.
27. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, et al. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. Ann Intern Med 2012; 154: 541-548.
28. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, et al. Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med 156: 570-581.
29. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 542-551.
30. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2012; 58: 1152-1161.
31. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Jama 2012; 305: 1119-1127.
32. Kandula P, Dobre M, Schold JD, et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 6: 50-62.
33. Goovaerts T, Jadoul M, Goffin E. Influence of a pre-dialysis education programme (PDEP) on the mode of renal replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 1842-1847.
34. Mehrotra R, Marsh D, Vonesh E, et al. Patient education and access of ESRD patients to renal replacement therapies beyond in-center hemodialysis. Kidney Int 2005; 68: 378-390.
35. Sesso ReC, Lopes AA, Thomé FS, et al. [Chronic dialysis in Brazil - report of the brazilian dialysis census, 2011]. J Bras Nefrol 2012; 34: 272-277.
36. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. Am J Kidney Dis 2006; 48 Suppl 1: S2-90.
37. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. N Engl J Med 2010; 363: 609-619.
38. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva H, et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. J Bras Nefrol 2011; 33: 472-484.

Urologia Brasil

Seção V

Traumatismos e urgências não traumáticas

CAPÍTULO 35
Traumatismo urinário.....376
Dr. André Guilherme Cavalcanti, Dra. Rebeka Cavalcanti e Dr. Ricardo de Almeida

CAPÍTULO 36
Traumatismo genital 392
Dr. Leandro Koifman, Dr. Daniel Hampl e Dr. Rodrigo Barros

CAPÍTULO 37
Priapismo 404
Dr. Ricardo de Almeida, Dr. Daniel Hampl e Dr. Luciano Favorito

CAPÍTULO 38
Escroto agudo – diagnóstico diferencial e tratamento 413
Dr. Daniel Hampl, Dr. Leandro Koifman e Dr. Ricardo de Almeida

CAPÍTULO 39
Investigação do paciente com hematúria 419
Dr. Carlos Abib Cury

CAPÍTULO 40
Trauma raquimedular: abordagem inicial 423
Dra. Ana Paula Barbério Bogdan, Dr. Eduardo Maciel Narvaes e Dr. Thiago da Silveira Antoniassi

Capítulo 35

Dr. André Guilherme Cavalcanti
Dra. Rebeka Cavalcanti
Dr. Ricardo de Almeida

Traumatismo urinário

Palavras-chave: trauma, trato urinário, rim, bexiga, uretra, ureter

Trauma renal

Introdução

As lesões do trato urológico ocorrem em cerca de 10% dos traumas abdominais e o rim é o órgão mais comumente afetado, correspondendo a 1%-5%[1,2] de todos os casos de trauma, com uma proporção entre homens e mulheres em torno de 3:1.[3]

O mecanismo de ação contuso é o tipo de trauma renal mais comum, principalmente em áreas não urbanas, que pode corresponder a até 95% dos casos. Em áreas urbanas, a frequência de lesões penetrantes aumenta, atingindo cerca de 20%.[4,5]

Acidentes automobilísticos correspondem a cerca da metade dos traumatismos renais contusos.[6] Tanto o impacto frontal, como o lateral, além da desaceleração do trauma podem ser geradores de lesão e o uso de *airbags* pode reduzir significativamente esse tipo de trauma.[7] Quedas livres estão associadas a 16% de lesões renais.[8] O impacto direto sobre o flanco e abdômen durante a prática de esportes é também uma causa comum de trauma renal.

As lesões renais atingem principalmente o parênquima do órgão e o sistema coletor, o comprometimento vascular é incomum e ocorre em menos de 5% dos casos.[9] Além de lacerações e avulsões vasculares, a oclusão da artéria renal pode ocorrer associada a rápida desaceleração, causando uma tração na artéria que leva à lesão da íntima com sangramento e trombose.[9]

O trauma renal penetrante (por arma de fogo ou por arma branca) tende a ser mais severo e imprevisível do que o trauma contuso, principalmente as lesões por arma de fogo, com a sua energia cinética associada, que leva a um maior potencial de destruição do parênquima renal, sistema coletor e pedículo renal, além da associação com lesões de múltiplos órgãos. Durante períodos de guerra o rim é o mais comum órgão geniturinário lesado, com taxas de nefrectomia de 25% a 65%.[10,11]

Diagnóstico

Os exames de fita para a detecção de hematúria são aceitáveis, com uma taxa de falso-negativo de 3% a 10%.[12] Porém, estão raramente disponíveis nos serviços de emergência no Brasil, nos quais em geral dispomos de urianálise. Dosagem de creatinina, realizada precocemente na admissão do paciente, em geral, reflete a função renal prévia e pode levar a suspeita de doenças renais preexistentes.

A estabilidade hemodinâmica durante a avaliação inicial é um critério fundamental no manejo das lesões renais. Além da hematúria, é importante avaliar, na sala de emergência, a presença de traumatismos multissistêmicos: lesões intra-abdominais, lesões ortopédicas, neurológicas e vasculares associadas, especialmente em traumas com rápida desaceleração (acidentes automobilísticos, atropelamentos de pedestre e acidentes com motocicletas e bicicletas). Quando avaliamos um acidente automobilístico é interessante obter informações sobre a velocidade do veículo, posição do passageiro ou pedestre. Informações sobre a presença de doenças renais prévias devem ser obtidas sempre que possível: a

presença de um rim único muda a estratégia de abordagem do trauma e a presença de doenças prévias, como estenose de junção pieloureteral e hidronefrose são causas de complicações de traumas menores.[13] Alguns tipos específicos de fraturas e sinais são sugestivos da presença de uma lesão renal: lesões dos processos transversos, fraturas de vértebras lombares e costelas, bem como equimoses na região lombar. No exame físico de pacientes vítimas de lesões penetrantes, é importante avaliar a presença de entradas ou saídas no tórax inferior, abdômen superior e flanco.

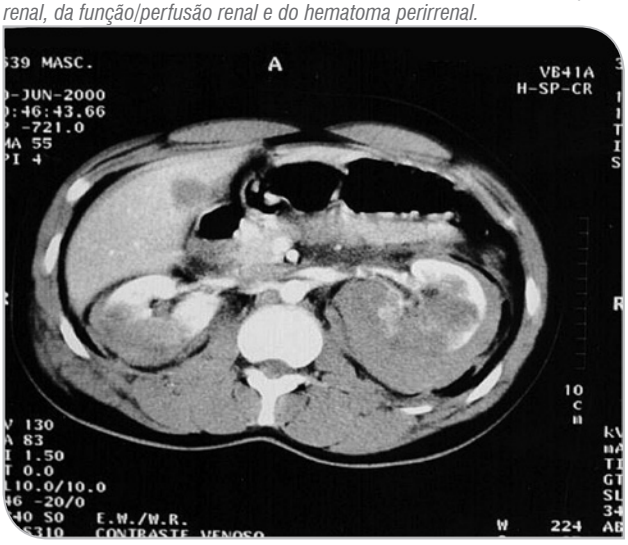
Entre as lesões contusas, por sua maior frequência e pela menor gravidade de um número significativo de lesões, é necessário estratificar as indicações para a investigação por imagem, uma vez que muitas delas terão resolução espontânea sem qualquer tratamento. McAninch e cols.,[14] utilizando a experiência do *San Francisco General Hospital* observaram em quais situações esta investigação era necessária: hematúria macroscópica e hematúria microscópica (> 5 hemácias por campo) associada a choque hipovolêmico (pressão arterial sistólica < 90 mmHg). As lesões por desaceleração devem levantar a suspeita de lesões renais (principalmente) do pedículo, mesmo na ausência de uma hematúria significativa, demonstrando que o grau de hematúria não está diretamente relacionado com a gravidade da lesão renal.[15]

Pacientes com micro-hematúria isolada e ausência de choque hipovolêmico, não devem ser submetidos a investigação por imagem, por existir uma chance extremamente incomum do diagnóstico de uma lesão renal significativa, que necessite de uma tratamento específico. Esta observação também é válida para pacientes pediátricos, onde apresença de micro-hematúria com contagem inferior a 50 hemácias por campo, praticamente afasta a chance da presença de uma lesão renal significativa e estes pacientes podem ser poupados de uma investigação mais agressiva.[16]

No trauma penetrante, estamos diante de um cenário completamente diferente, e mesmo uma única entrada por um projétil de arma de fogo pode ser associada a uma lesão renal importante e a frequência de lesões de maior grau é bastante superior às lesões contusas. Sempre que possível (na dependência da condição clínica do paciente), uma avaliação por imagem deve ser realizada em todas as vítimas de um traumatismo penetrante abdominal ou lombar e o traumatismo renal (ou de outro órgão do trato urinário) suspeitado na presença de qualquer grau de hematúria.[15,17] A evolução do suporte clínico e das técnicas de avaliação por imagem (aumentando a velocidade e a praticidade na realização de exames), nos permitem realizar uma avaliação por imagem na maioria dos pacientes vítimas de lesões penetrantes. Essa avaliação antes da indicação de uma laparotomia exploradora é fundamental para o adequado manejo de lesões renais, aumentando a chance de um tratamento conservador e restringindo as indicações de uma nefrectomia.

Quando discutimos a avaliação por imagem no trauma renal na atualidade, estamos falando em tomografia computadorizada, que é, hoje, o método padrão para avaliação desse tipo de trauma, com vantagens sobre outros métodos como a pielografia venosa, ultrassonografia e angiografia. Trata-se de um exame que permite uma avaliação completa da lesão renal: magnitude da laceração, viabilidade do parênquima renal, tamanho e posição do hematoma perirrenal e presença de lesões vasculares, além de permitir a avaliação do rim contralateral e de anormalidades renais associadas (Figura 1).[18,19] Do ponto de vista prático os protocolos para trauma renal devem incluir uma fase vascular e uma fase tardia, cerca de 10-15 minutos após a administração do contraste, para adequada avaliação da via excretora.

Figura 1. *Tomografia computadorizada de abdômen para a avaliação de um trauma renal bilateral. Nota-se a possibilidade do estudo de parênquima renal, da função/perfusão renal e do hematoma perirrenal.*



A ultrassonografia é utilizada como exame de triagem nos traumatismos abdominais em diversos centros, porém falha em identificar corretamente a profundidade e extensão das lesões renais bem como dados sobre a função do rim e extravasamento de urina.[20] A utilização de contraste no exame pode melhorar a qualidade da avaliação em pacientes hemodinamicamente estáveis.[21] A ultrassonografia também pode ser um exame útil no seguimento do tratamento, principalmente para a identificação de coleções perirrenais.

Durante muitos anos a pielografia venosa foi um exame de alta sensibilidade, e considerado o "padrão ouro" na avaliação inicial do trauma renal, apesar de apresentar algumas limitações: impossibilidade de avaliação de lesões associadas e limitações em pacientes com instabilidade hemodinâmica. Na atualidade foi completamente substituída pela tomografia computadorizada, tendo indicações apenas nos casos em que a tomografia computadorizada não está disponível.[22]

A pielografia venosa *one shot* foi proposta como opção para aqueles casos em que a realização de uma adequada avaliação por imagem era impossível. Essa técnica preconiza a administração de contraste por via venosa em altas doses (2 mL por kg) e a realização do exame cerca de 10 min após a administração, com o paciente já na sala de cirurgia. Sua aplicação foi discutida durante décadas e acabou sendo pouco popular, principalmente entre os cirurgiões gerais, pela pouca praticidade de sua realização e pela presença de dados muitas vezes inconclusivos. Como já discutido anteriormente, a tomografia computadorizada está hoje presente na quase totalidade dos serviços de emergência, frequentemente com aparelhos que realizam um exame abdominal em apenas alguns segundos. Dessa forma, mesmo em casos de instabilidade hemodinâmica, é possível realizar um exame tomográfico, que mesmo incompleto, pode fornecer informações significativas. Na impossibilidade de sua realização consideramos que a pielografia venosa *one shot*, apesar de não ser fundamental, pode acrescentar dados importantes para a tomada de decisão rápida, como por exemplo, a presença de um rim contralateral funcionante.[23]

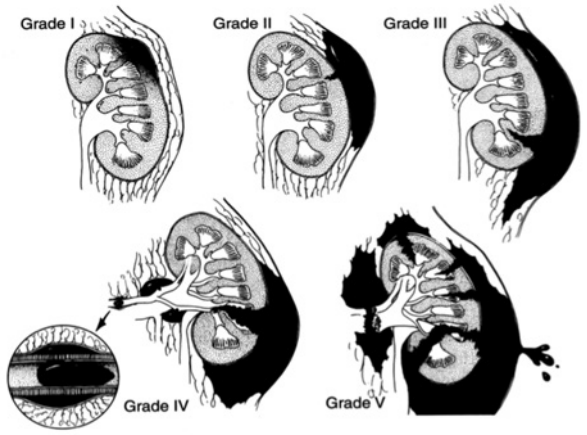
A ressonância nuclear magnética é um exame de boa sensibilidade para o trauma renal contuso e pode ser uma opção na impossibilidade do uso da tomografia computadorizada, em casos de paciente alérgicos a contraste iodado ou em casos onde haja dúvida.[24,25]

A angiografia é um exame que pode definir com mais precisão do que a tomografia a avaliação de lesões vasculares: lacerações, avulsões, tromboses e espasmos. Na prática corrente, é utilizada como método de terapia, juntamente com técnicas de radiologia intervencionista, no manejo não operatório dos traumatismos renais.[26]

A cintilografia renal tem pouca utilização no diagnóstico agudo do trauma renal, porém pode apresentar aplicabilidade nos casos de avaliação tardia da função renal após o tratamento.

A Associação Americana de Cirurgiões do Trauma (AAST)[27] classifica o trauma renal em 5 Graus (Figura 2):

Figura 2. *Classificação dos traumatismos renais segundo a AAST.*[27]



Grau I: contusão ou hematoma subcapsular limitado;

Grau II: laceração renal inferior a 1 cm sem extravasamento de contraste;

Grau III: laceração renal superior a um 1 cm, sem extravasamento de contraste;

Grau IV: laceração através da junção córtico-medular atingindo o sistema coletor ou lesão arterial ou venosa com hematoma contido ou laceração vascular parcial ou trombose;

Grau V: presença de lesão do pedículo renal ou avulsão ou a presença de uma explosão renal (lesão em múltiplos fragmentos).

Classicamente definimos as lesões Graus I e II como traumas menores e as lesões de Graus III, IV e V como lesões maiores. Pacientes com lesões Graus IV e V devem ser considerados pacientes de alto risco. A escala da AAST está associada ao risco de reparo e remoção do rim, bem como a taxas de morbidade e mortalidade associadas ao trauma.[28-30]

Recentemente, em especial com o desenvolvimento de novos métodos de tratamento não-cirúrgicos, alguns autores vêm tentando subestratificar esta classificação e defini-la dentro dos pacientes com lesões Graus IV e V aqueles com maior ou menor risco. A presença de extravasamento de contraste intravascular e o tamanho do hematoma (com tamanho crítico superior a 3,5 cm) são achados que apontam a favor de uma chance maior de intervenção. Outro fator que também pode ser utilizado, nesta observação, é a complexidade de lacerações do parênquima renal (multiplicidade e posição medial ou lateral). Dessa forma, as lesões de Grau IV poderiam ser subclassificadas em IVa e IVb, de acordo com o risco de intervenções.[31] Alguns autores observam a diferença entre as lesões de Grau 5 com dano apenas do parênquima e aquelas com dano vascular, e propuseram classificar em lesões de Grau V apenas aquelas associadas a lesões hilares, incluindo eventos trombóticos.[32] Outros fatores como a associação entre altos escores de trauma (ISS) ou baixos níveis de consciência (GCS) e traumas renais de maior grau estão relacionados a maior chance de exploração cirúrgica e mortalidade.[33]

Tratamento

O manejo dos traumas renais está orientado na tomada de decisão sobre a realização de algum tipo de intervenção ou a observação. Como intervenção, entendemos a realização de um tratamento cirúrgico clássico, procedimentos de radiologia intervencionista ou procedimentos endoscópicos e percutâneos (em geral realizados no manejo tardio). Na opção de uma conduta de observação é necessário definir a sua forma (monitorização intensiva para os traumas maiores), a necessidade de reavaliação (em geral desnecessária para os traumatismos menores) e quais critérios devemos considerar para a migração de um tratamento conservador para uma conduta de intervenção.

A melhora das técnicas de tratamento intensivo e minimamente invasivos transformou a filosofia do manejo do

trauma renal nas últimas décadas. Hoje não devemos tratar a imagem radiológica do paciente, definindo que lesões de Graus IV e V sejam de tratamento necessariamente cirúrgico. Devemos tratar a condição clínica do paciente e definir se ele é um paciente que suportará um tratamento conservador ou necessitará de uma intervenção urgente, sempre utilizando os dados que o exame radiológico pode nos fornecer.

A necessidade de exploração cirúrgica após a avaliação e estabilização inicial do paciente não obedece a uma definição rígida ou protocolos estritos. Ela se baseia em determinados fatores como o tipo de trauma, resposta do paciente ao tratamento inicial, necessidades transfusionais, o grau da lesão e a presença de lesões associadas, entre outros.

A literatura clássica definiu as indicações absolutas para a exploração cirúrgica no trauma renal bem como as indicações relativas.

- Absolutas

- Instabilidade hemodinâmica
- Hematoma pulsátil ou em expansão durante a laparotomia exploradora para o tratamento de lesões intra-abdominais associadas

- Relativas

- Lesões de alto grau
- Extravasamento de contraste
- Parênquima desvitalizado
- Estadiamento incompleto
- Presença de lesão visceral associada

Essas indicações absolutas basicamente definem ou apontam a presença de uma lesão com risco eminente da vida do paciente e dessa forma, a intervenção cirúrgica deve ser realizada de maneira rápida e eficiente. Instabilidade hemodinâmica refratária associada a um sangramento renal é indicação absoluta de exploração, independentemente de outros fatores.[34,35] Serão, em geral, lesões de alto grau e complexas que possivelmente evoluirão para uma nefrectomia durante a exploração cirúrgica.

Por outro lado, a literatura recente vem cada vez mais desviando as indicações relativas para abordagens não cirúrgicas (observação, radiologia intervencionista e procedimentos endourológicos tardios). O tratamento inicial conservador é hoje aceito para a maior parte dos traumas renais contusos, e está associado a menores taxas de nefrectomia sem um incremento da mortalidade.[36] Todas as lesões de Graus I e II e a grande maioria das lesões de Grau III podem ser tratadas de forma conservadora, sem grandes riscos.[37,38] O manejo conservador do extravasamento urinário também parece seguro e a maioria dos pacientes apresentarão uma resolução satisfatória.[39]

O tratamento conservador também é possível em pacientes com a presença de extensas áreas de tecido desvitalizado, porém devemos esperar uma taxa maior de complicações tardias nesse grupo de pacientes.[40,41]

Diferentemente das lesões com comprometimento vascular, vários estudos vêm apontando a possibilidade de um tratamento conservador inicial também para as lesões de Grau V, com comprometimento parenquimatoso apenas.[42-44]

As lesões penetrantes vêm sendo tradicionalmente tratadas cirurgicamente. Porém, o tratamento conservador de pacientes hemodinamicamente estáveis é possível, inclusive para lesões por projétil de arma de fogo.[45] Claramente, nesses casos, a presença de lesões intra-abdominais associadas que mereçam exploração cirúrgica será maior e deverão ser extensamente pesquisadas antes da indicação de uma conduta não-operatória (Figura 3). Vários trabalhos na literatura demonstram o sucesso do tratamento conservador para as lesões penetrantes.[46-48]

Figura 3. *Tomografia Computadorizada de abdômen demonstrando a presença de uma lesão transfixante por projétil de arma de fogo em região lombar com traumatismo renal. Pela ausência de lesões intra-abdominais, o paciente foi submetido a um tratamento conservador.*

Lesões penetrantes por arma branca de maior Grau (III ou superior) são mais imprevisíveis e associadas a maior risco de complicações tardias, como sangramento.[49] Apesar disso, com a possibilidade do uso complementar da radiologia intervencionista, o manejo inicial conservador de lesões por arma branca é cada vez mais aceito. Todos os pacientes com lesões por arma de fogo, hemodinamicamente estáveis e sem lesões associadas de indicação cirúrgica podem ser candidatos ao tratamento conservador. Outros órgãos sólidos como o fígado e baço

também têm recebido atenção para o tratamento conservador com excelentes resultados funcionais.[49]

Na prática do atendimento de emergência essas decisões são um pouco mais complexas e acompanhadas de questionamentos, em geral não abordados em livros, textos ou artigos: "Se o paciente está hemodinamicamente estável, a causa é realmente a lesão renal? A avaliação por imagem foi adequada? A utilização da radiologia intervencionista é possível? O cirurgião que irá realizar a exploração cirúrgica está familiarizado com outras técnicas fora a nefrectomia?"

Quando pensamos sobre o manejo dos traumatismos renais devemos nos situar em dois diferentes cenários. No primeiro, quando a decisão da exploração renal deve ser tomada durante uma laparotomia exploradora. Na presença de um hematoma retroperitoneal em expansão ou pulsátil, devemos sempre realizar a exploração cirúrgica. Quando esse paciente já foi estadiado e podemos avaliar e classificar a lesão, devemos explorar as lesões de alto risco de complicações tardias (principalmente no paciente hemodinamicamente estável): extravasamento significativo de contraste, grande área de tecido desvitalizado, lesões penetrantes principalmente de alto grau (pelo risco de complicações tardias, principalmente sangramento) ou quando não for possível afastar uma lesão associada retroperitoneal (ex: ureter ou cólon). Em situação de "controle de dano" podemos optar pela não exploração da lesão renal e aguardar pelo possível tratamento das complicações tardias subsequentes. Nos casos em que o estadiamento pré-operatório não foi realizado optamos por não explorar hematomas estáveis de uma forma geral, deixando a exploração para pacientes com risco de lesões mais graves: avaliar o tamanho do hematoma, posição e relação com a condição clínica do paciente nas lesões contusas e explorar lesões penetrantes com trajeto para o retroperitônio (risco de lesão de alto grau e lesões associadas). Sempre devemos considerar a experiência do cirurgião quanto à preservação do rim. Cirurgiões com extensa experiência e baixas taxas de nefrectomia podem trabalhar com indicações para a exploração cirúrgica mais abertas, quando comparamos com cirurgiões de menor experiência, para os quais a exploração estará provavelmente relacionada a maiores taxas de nefrectomia. Mais uma vez, caso seja necessário aplicar conceitos de "controle do dano", a exploração poderá ser adiada e realizada um tomografia computadorizada no pós-operatório, para a definição exata da lesão renal.

O segundo cenário é aquele das lesões renais isoladas, no qual não planejamos uma laparotomia. Nesses casos, conforme já discutido, cada vez mais optamos por um tratamento conservador para as lesões até Grau IV, ficando hoje o tratamento imediato cirúrgico praticamente restrito a lesões de Grau V e à presença de instabilidade hemodinâmica refratária.

Em 1982 McAninch popularizou a abordagem do trauma renal por meio do controle prévio do pedículo renal antes da mobilização do hematoma retroperitoneal. Esse acesso, através de uma incisão abdominal mediana e incisão do peritônio posterior sobre a aorta e medial à veia mesentérica inferior permite o reparo da artéria e veia renal, separadamente e bilateralmente, se necessário.[50] Foi associado a menor perda sanguínea e menores taxas de nefrectomia comparadas a séries históricas. Na prática, trata-se de um acesso que exige alguma experiência, numa situação em que o tempo muitas vezes é fundamental. Apenas um estudo comparou esta abordagem com o clampeamento em bloco do pedículo renal, sem mostrar diferenças significativas.[51] Independentemente da técnica a ser utilizada, o importante é a presença de um cirurgião habilitado para o rápido acesso ao pedículo renal. A abordagem por meio da mobilização do cólon e acesso direto ao pedículo nos parece bastante interessante e rápida para lesões no parênquima renal. Uma acesso medial e reparo da artéria e veia diretamente na emergência da aorta e veia cava nos parece útil na presença de suspeita de lesões vasculares associadas, principalmente em hematomas mediais e presentes em zona 1.

A reconstrução renal é possível na maior parte dos casos, com taxas de nefrectomia em torno de 13%, em geral em pacientes com traumas penetrantes, com necessidade de hemotransfusão maciça e com altos escores de severidade do trauma.[52] A presença de lesões intra-abdominais associadas também aumenta a chance de realização de uma nefrectomia durante a abordagem desses pacientes.[53]

A rafe do parênquima renal é a reconstrução mais comumente realizada. A nefrectomia parcial é, em geral, exigida quando observamos uma grande área de parênquima desvascularizado. Lesões do sistema coletor devem ser adequadamente suturadas, mas na prática algumas vezes é necessária a sutura do parênquima lesado diretamente sobre o sistema coletor aberto. Quando não podemos utilizar a cápsula renal para o fechamento do parênquima, *flaps* de omento ou a própria gordura perirrenal podem ser utilizados.[54] O uso de agentes hemostáticos e selantes são úteis nas diversas técnicas de reconstrução renal (Figura 4).

Figura 4. *Nefrorrafia para a reconstrução renal com o uso de agente hemostático.*

Lesões do hilo renal, principalmente lesões completas de ramos principais e tromboses, acabam geralmente em nefrectomia ou na perda da função renal (quando optamos por um tratamento conservador). O tratamento conservador de lesões parciais ou de ramos menores com sangramento contido é bem aceito. Tentativas de rafe de lesões maiores ou revascularização só são bem aceitas na presença de um rim contralateral comprometido ou na presença de lesões bilaterais.[55,56]

A adequada seleção de pacientes para o tratamento cirúrgico diminuiu significativamente as taxas de nefrectomia para o tratamento dos traumatismos renais nas últimas décadas e o advento da radiologia intervencionista foi fundamental para aumentar as possibilidades de um tratamento não-cirúrgico no manejo dos traumas renais. A angiografia seguida de embolização deve sempre ser considerada no manejo de pacientes com lesões renais maiores e sangramento persistente com presença de estabilidade hemodinâmica (Figura 5).[57]

Figura 5. *Arteriografia demonstrando embolização seletiva de área de sangramento renal pós-trauma.*

A presença de sinais suspeitos na avaliação radiográfica: grandes segmentos desvascularizados, lesões do pedículo, hipoperfusão renal, lesões da íntima, pseudoaneurismas, trombose, sangramentos segmentares ou subsegmentares são indicativos para a realização de uma angiografia. A presença de um hematoma perirrenal comprimindo o rim com impacto na perfusão (síndrome compartimental perirrenal) e a presença de extravasamento de contraste intravascular são também indicativos de uma angiografia.[58]

A embolização apresenta uma taxa de sucesso de 94,4% para o tratamento de lesões contusas em pacientes estáveis.[59] A resolução da hematúria por meio de uma embolização superseletiva chega a 98%.[60]

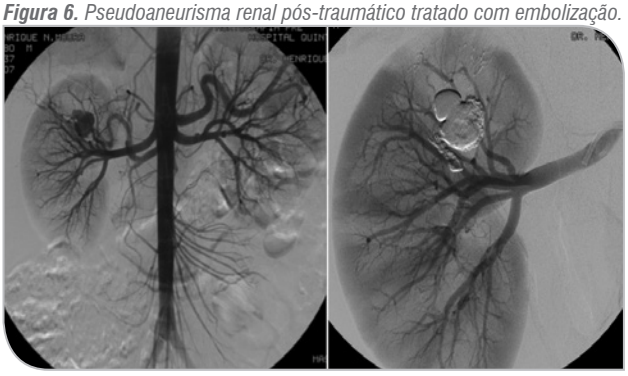
A embolização apresenta complicações mínimas e apesar de eficaz para lesões de Grau IV apresenta falhas para lesões de Grau V.[61] Uma taxa de insucesso e necessidade de uma nova embolização deve sempre ser pensada no manejo de lesões complexas e esses pacientes devem permanecer em rígido controle clínico após a embolização inicial.[59,62]

Recentemente, vêm surgindo relatos de tratamento endovascular mesmo para lesões de pedículo, antes com tratamento cirúrgico exclusivo, em situações específicas, como em pacientes severamente politraumatizados com alto risco para a intervenção cirúrgica.[62,63]

Complicações precoces ocorrem no primeiro mês: sangramento, infecção, abscessos perinefréticos, urinomas e fístulas urinárias. Complicações tardias incluem: sangramento, hidronefrose, formação de cálculos, pielonefrite crônica, hipertensão, pseudoaneurismas e fístulas arteriovenosas.

A radiologia intervencionista pode ser utilizada para o manejo de uma série de complicações vasculares como o sangramento tardio, pseudoaneurismas e fístulas arteriovenosas (Figura 6).[64-67]

Figura 6. *Pseudoaneurisma renal pós-traumático tratado com embolização.*



O trauma renal é uma causa rara de hipertensão, ocorrendo tardiamente em cerca de 5% dos casos.[68,69]

Na maioria dos casos de extravasamento pós-trauma renal ocorre uma resolução espontânea, desde que não haja obstrução ureteral e infecção associadas. Casos persistentes respondem bem ao uso de *stents* ureterais, que podem ser associados a drenagem percutânea.[70,71]

Trauma ureteral

Introdução

Por ser um órgão de dimensões relativamente pequenas, de pouca mobilidade e bem protegido na região lombar por músculos e ossos (vértebras, costelas e ossos da pelve), traumatismos externos atingido o ureter são relativamente incomuns, correspondendo a 1-2,5% dos traumatismos urinários.[72-74] Dessa forma, traumatismos iatrogênicos são a causa mais comum de lesão nesse órgão. Qualquer forma de lesão uretral pode ter sequelas significativas para a função urinária e para a sobrevida do rim ipsilateral.

O principal tipo de traumatismo externo relacionado ao ureter são as lesões por arma de fogo.[72,73] As lesões contusas correspondem a cerca de 1/3 dos casos.[74] A possibilidade de uma lesão ureteral deve ser considerada em

todos os traumatismos penetrantes intra-abdominais por arma de fogo, cuja sua frequência pode atingir até 3% dos casos.[72] A falta de uma adequada inspeção do ureter em casos suspeitos durante a laparotomia (trajeto do projétil) justifica a relativa frequência de diagnósticos tardios de lesões ureterais. Nesses casos, o diagnóstico é feito apenas no pós-operatório pela presença de drenagem urinária ou má evolução clínica: íleo paralítico persistente e sépsis.

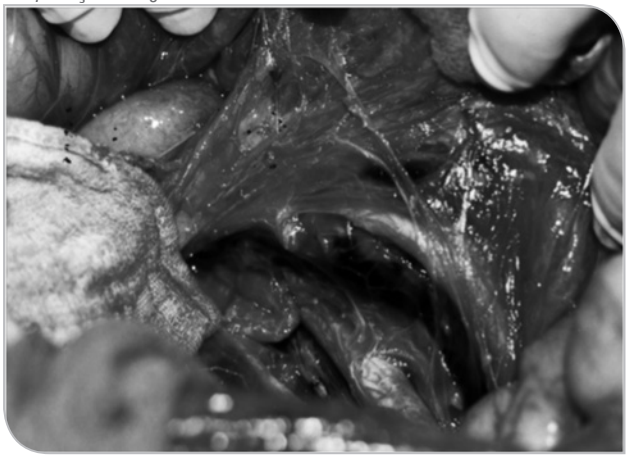
No trauma contuso, lesões ureterais devem ser suspeitas nos casos de lesões com forte mecanismo de desaceleração, principalmente em acidentes automobilísticos, quando pode ocorrer uma avulsão parcial ou completa do ureter em relação à pelve renal.[72] O local da lesão ureteral no traumatismo externo varia bastante entre as séries, mas parece ser mais comum no ureter superior.[73,74]

As lesões iatrogênicas ocorrem mais frequentemente durante cirurgias ginecológicas, principalmente nas histerectomias, e atingem comumente o ureter distal.[75,76] As lesões ureterais também podem ocorre durante cirurgias colorretais (principalmente em ressecção abdominoperineal e do sigmoide) e em cirurgias urológicas (especialmente na crescente indicação de cirurgias endoscópicas para o tratamento de litíase reno-ureteral). As lesões ureterais iatrogênicas podem ocorrer por uma série de mecanismos: ligadura direta, clampeamento inadequado, lesão térmica e isquemia por desvascularização.[75,77] Da mesma forma que no traumatismo externo, muitas lesões ureterais não são diagnosticadas adequadamente no transoperatório. Apesar de a maioria dos casos de lesões iatrogênicas não estar relacionada a fatores de risco estabelecidos, anatomia cirúrgica desfavorável, neoplasias avançadas, cirurgias prévias, endometriose e sangramento, sem dúvida aumentam seu risco.[78,79]

Diagnóstico

O diagnóstico de uma lesão ureteral penetrante é feito em geral no transoperatório,[80] (Figura 7) e é tardio na maioria dos traumatismos contusos e lesões iatrogênicas.[76,81]

Figura 7. *Lesão completa de ureter por arma de fogo diagnosticada durante a exploração cirúrgica.*



Lesões ureterais por traumatismos externos estão geralmente relacionadas a lesões associadas intra-abdominais (trauma penetrante) e ortopédicas (trauma contuso).

Hematúria está presente em 50 a 75% dos casos.[72,78] Dor lombar, incontinência urinária, perda urinária vaginal, perda urinária por drenos, febre e outros sinais sépticos, uremia e coleções, são sinais tardios de uma lesão ureteral não diagnosticada precocemente. O diagnóstico precoce e tratamento de uma lesão ureteral estão associados a melhores resultados e recuperação precoce.[81-83]

O diagnóstico por imagem baseia-se na identificação do extravasamento de contraste do ureter por meio de uma tomografia computadorizada ou pielografia venosa (Figura 8). Muitas vezes, não é possível observar esse extravasamento, principalmente no diagnóstico tardio, quando identificaremos apenas achados secundários como hidronefrose e urinomas (Figura 9). Nos casos duvidosos, principalmente no pós-operatório, podemos dispor da pielografia retrógrada ou anterógrada (geralmente por intermédio de uma nefrostomia). A pielografia venosa, principalmente na técnica *one-shot*, pode apresentar taxas de falso-negativo de até 60%, quando realizadas em caráter emergencial.[72,78]

Figura 8. *Pielografia venosa demonstrando o extravasamento de contraste na porção distal do ureter decorrente de um traumatismo iatrogênico.*

Figura 9. Tomografia computadorizada demonstrando a presença de um grande urinoma associado a lesão ureteral que não foi adequadamente diagnosticada no transoperatório.

Tratamento

As decisões sobre o tratamento de uma lesão ureteral dependem basicamente da natureza, localização da lesão, momento do diagnóstico e condição clínica do paciente.

Lesões iatrogênicas diagnosticadas no transoperatório podem ser facilmente manipuladas com a retirada de uma ligadura inadvertida ou a rafe de uma lesão parcial.

Reconstruções ureterais são possíveis no manejo agudo da lesão por meio de uretero-uretero anastomoses (ureter superior e médio) e reimplantes ureterais (ureter inferior). Os reimplantes são em geral realizados a partir de técnicas transvesicais e podem ser associados a fixação da bexiga lateralmente ao músculo psoas (*psoas hitch*), principalmente em casos com extenso comprometimento do ureter distal. Particularmente, preferimos a utilização de *stents* ureterais em todos os casos de manejo de lesões ureterais traumáticas.

Quando estamos lidando com pacientes críticos ou diante da necessidade de utilização de técnicas de reconstrução mais complexas, podemos aplicar os princípios do "controle do dano" e realizar apenas procedimentos paliativos como a derivação urinária através de uma nefrostomia ou de uma ureterostomia intubada.

Os princípios da reconstrução ureteral baseiam-se no debridamento de tecidos necróticos, espatulação dos cotos ureterais, anastomose mucosa-mucosa impermeável, utilização de *stents*, adequada drenagem local e interposição tecidual (omento) entre o ureter e outras áreas lesadas (intestino e pâncreas).

Quando as lesões são diagnosticadas tardiamente, o tratamento inicial é realizado por meio do uso de nefrostomias e *stents*, até a melhora clínica do paciente e planejamento de reconstrução definitiva.[78] O tratamento endourológico exclusivo pode ser uma opção em casos selecionados de extravasamento urinário em lesões parciais (Figura 10).[84] Mas, em geral um reparo cirúrgico, aberto, laparoscópico ou robótico será necessário.[85] Diversas técnicas de maior complexidade são descritas para o manejo de lesões de ureter e consideramos que são técnicas que não devem ser rotineiramente utilizadas no manejo agudo desse tipo de lesão, pelo alto risco de complicações as quais devem ser reservadas para reconstruções tardias em pacientes com adequadas condições clínicas. Entre as várias podemos citar: *Boari Flap*, transureteroureteroanastomose, interposição de intestino, ureterocalicostomia e o autotransplante renal.

Figura 10. Lesão ureteral iatrogênica parcial de ureter distal tratada exclusivamente com técnicas endourológicas.

Trauma vesical

Introdução

Colisões em acidentes automobilísticos são a causa mais comum de trauma contuso de bexiga.[86-88] Quedas, traumas pélvicos e traumatismos diretos contra o abdômen inferior (principalmente em indivíduos com a bexiga cheia) são outras causas importantes.[86-89]

Existe uma relação direta entre fraturas pélvicas e lesões vesicais: 60% a 90% dos pacientes com um trauma vesical contuso apresentam fratura pélvica, porém, a lesão vesical está presente em apenas 3,58% dos pacientes com fraturas pélvicas.[86,89]

A maior parte das lesões vesicais traumáticas é extraperitoneal. A associação com uma lesão de uretra ocorre em 15% dos casos e com lesão intra-abdominal em outros órgãos em 44%.[87,90,91]

As rupturas vesicais intraperitoneais ocorrem pelo rápido aumento da pressão intravesical secundária ao trauma sobre o abdômen inferior ou pélvis, e é a cúpula a área de lesão mais comum.[87]

As lesões extraperitoneais estão quase sempre associadas a fraturas pélvicas. A lesão é comumente causada pela distorção do anel pélvico, atingindo, usualmente, a parede

anterolateral da bexiga, próxima à base, em suas fixações fasciais. Algumas vezes, é possível observar a lesão direta por um fragmento ósseo.[87,90]

A bexiga é o órgão urológico mais afetado por lesões iatrogênicas, que ocorrem normalmente em procedimentos obstétricos ou ginecológicos, cirurgia geral e procedimentos urológicos.[92] Entre as causas mais comuns podemos citar: parto cesariano, histerectomia (abdominal ou vaginal), herniorrafias, *slings*, cirurgias para tratamento de prolapsos vaginais e ressecções transuretrais de bexiga e próstata.

A ingesta de bebida alcoólica, em geral, deixa a vítima de um trauma com a bexiga cheia e é um fator de risco isolado para lesões vesicais, principalmente intraperitoneais.[87,88] A diástase púbica > 1 cm e as lesões de ramos púbicos são os tipos de fratura mais comumente relacionados a lesões extraperitoneais de bexiga.[89,93]

Diagnóstico

Muitas vezes, os sinais e sintomas relacionados a trauma vesical estão mascarados por outros traumas associados: fratura pélvica, leões vasculares ou viscerais. O principal sinal associado ao trauma vesical é a hematúria macroscópica que ocorre em até 95% dos casos.[86,88,90,94] Dessa forma, a combinação de hematúria macroscópica com uma fratura pélvica é indicação absoluta de investigação de lesão vesical. A presença de micro-hematúria é menos comum e ocorre em 5 a 15% dos casos.[93] Não há dados na literatura corrente que suportem a realização de exames por imagem em pacientes com micro-hematúria sem fratura pélvica. Nos casos de hematúria macroscópica sem fratura pélvica e micro-hematúria com fratura pélvica a decisão sobre a investigação deve ser orientada pela presença de outros sinais e sintomas, bem como pela avaliação dos riscos a partir do tipo de trauma presente.

Outros sinais associados são dor abdominal à palpação, distensão abdominal, retenção urinária e desconforto suprapúbico. O extravasamento urinário retroperinoneal também pode levar a edema em períneo, bolsa escrotal e coxas, bem como na parede abdominal anterior.[86,87,90] Nos casos de lesões intraperitoneais, a reabsorção de ureia e creatinina pelo peritônio pode levar a uremia e elevação dos níveis de creatinina plasmática.[87,90]

Nos casos de traumas penetrantes a presença de orifícios de entrada e saída no abdômen inferior, períneo e nádegas deve sempre levantar a suspeita da presença de uma lesão vesical. Lesão vesicais graves podem estar associadas a perda tecidual na parede inferior do abdômen ou períneo associadas a traumatismos e infecções.[94]

A presença de uma uretrorragia, principalmente concomitante a uma fratura pélvica, deve sempre levantar a suspeita de uma lesão uretral. Nesses casos, uma uretrografia deve sempre ser realizada previamente ao cateterismo vesical.

A inspeção vesical no transoperatório de cirurgias de risco é o melhor método para nos certificarmos da integridade vesical – extravasamento urinário no campo operatório, lacerações visíveis e aparência do cateter vesical podem ser notados. Sempre que existir a suspeita de lesão, podemos realizar a instilação intravesical de azul de metileno. Sempre que houver o diagnóstico de uma lesão vesical iatrogênica, a integridade dos orifícios ureterais deve ser avaliada.[87,95]

Os sinais e sintomas de uma lesão vesical iatrogênica não reconhecida no transoperatório são: hematúria, dor no abdômen inferior (que frequentemente se confunde com a dor própria do pós-operatório), distensão abdominal, íleo paralítico, sépsis, perda urinária pela ferida operatória, incontinência urinária, perda urinária pela vagina, diminuição do débito urinário e aumento dos níveis plasmáticos de ureia e creatinina.

A cistografia é o método de imagem preferido para o diagnóstico de uma lesão vesical traumática.[87,88,96]

Com o crescente uso da tomografia computadorizada nos serviços de emergência a cistotomografia vem substituindo o uso da cistografia convencional, com sensibilidade e especificidade comparáveis.[86,97] A cistotomografia também nos possibilita a avaliação de outras lesões abdominais associadas. Para a realização de uma cistografia convencional ou com tomografia é necessário que a bexiga esteja cheia com pelo menos 350 mL de contraste diluído e uma imagem pós-drenagem vesical deve sempre ser realizada, para a cistografia tradicional. No caso do uso da tomografia computadorizada as imagens pós-drenagem são desnecessárias.[98]

A cistoscopia é o método preferido para a detecção de lesões intraoperatórias, principalmente em cirurgias sem o uso de uma rota abdominal: *slings*, histerectomias vaginais, cirurgias para prolapsos, etc. Quando realizamos um cistoscopia objetivando a identificação de lesões traumáticas, a bexiga deve estar adequadamente distendida e uma óptica de 70 graus ou um cistoscópio flexível deve ser utilizado.

A utilização da fase excretora da pielografia venosa ou da tomografia para a avaliação vesical, por meio do clampeamento do cateter é insuficiente. Apesar de útil para a identificação de coleções intra e extraperitoneais, a ultrassonografia também é um exame insuficiente nesse tipo de avaliação.[86,87,90]

Tratamento

Quando um reparo vesical é necessário, o método preferível é uma sutura em dois planos (mucosa e detrusor) realizado com fios absorvíveis.[87,99,100] Consideramos que uma cistostomia para a proteção do fechamento vesical deva ser sempre realizada nos casos de lesões complexas ou quando a qualidade do fechamento vesical possa ser questionada.

A maioria dos pacientes vítimas de trauma associado a lesões extraperitoneais não complicadas, pode ser ma-

nejada com a drenagem vesical apenas, mesmo na presença de um extravasamento significativo.[87,88,90,91] Lesões do colo vesical, presença de fragmentos ósseos na parede vesical e lesão retal associada, necessitarão de uma exploração cirúrgica, mesmo na presença de uma lesão extraperitoneal isolada. Outras considerações práticas no manejo das lesões extraperitoneais devem ser observadas: a necessidade de uma laparotomia para o tratamento de uma lesão intraperitoneal associada pode levar a realização da correção cirúrgica de uma lesão extraperitoneal (para a prevenção de abscessos perivesicais e sangramento tardio) e a necessidade de uma fixação interna de uma fratura pélvica também pode levar à correção da lesão vesical para a diminuição de complicações infecciosas.[86,87,90]

Pelo risco de complicações como peritonite e sépsis intra-abdominal, as lesões intraperitoneais devem ser tratadas com o reparo primário da lesão.[86,87,91]

As lesões penetrantes, mesmo extraperitoneais, devem ser tratadas com a exploração cirúrgica. Deve-se tomar cuidado na identificação de lesões associadas (ex: reto e ureteres). Lesões vesicais associadas a grande perda tecidual em abdômen inferior e períneo podem ser de difícil fechamento e o uso de algum tipo de substituição tecidual pode ser necessária.[101]

Todas as lesões vesicais diagnosticadas no transoperatório devem ser suturadas primariamente. Quando as lesões são diagnosticadas no pós-operatório ou nos casos de lesões iatrogênicas em procedimentos endoscópicos a distinção entre lesões intra e extraperitoneais também pode ser realizada, conforme descrito anteriormente para os traumatismos externos. Em casos selecionados de lesões iatrogênicas intraperitoneais, na ausência de sinais de peritonite ou íleo paralítico, um tratamento conservador, com a drenagem vesical contínua e a drenagem intraperitoneal pode ser aplicada.[87,102]

Trauma uretral

Trauma de uretra anterior

Trauma de uretra anterior associado a fratura de pênis

A lesão da uretra anterior (peniana) pode estar presente, concomitantemente à fratura peniana, em cerca de 9% a 20% dos casos nas grandes séries.[103-106] É menos comum nos casos de traumatismo não relacionado ao intercurso sexual.[107-111] A presença de uma lesão bilateral de corpos cavernosos deve nos alertar sobre a possibilidade de uma lesão uretral associada.[112-114]

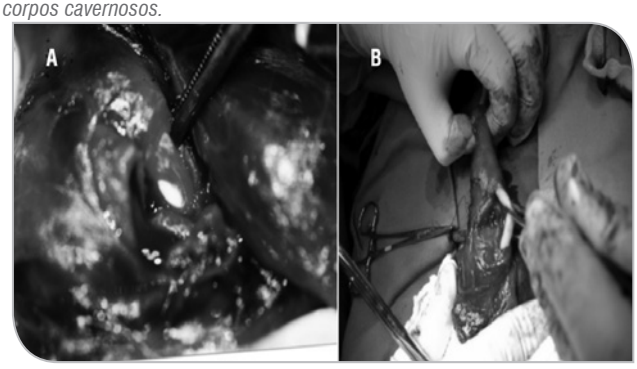
A uretrorragia, hematúria e retenção urinária aguda aumentam a suspeita de lesão de uretra, mas se não estiverem presentes não excluem essa possibilidade. A uretrografia retrógrada deve ser utilizada para a confirmação de uma suspeita clínica de lesão uretral e melhor planejamento do tratamento (Figura 11).[115]

Figura 11. *Uretrografia retrógrada demonstrando a presença de lesão uretral parcial em paciente com fratura peniana.*

A exploração cirúrgica precoce com evacuação do coágulo, controle da hemorragia e reparo das lesões associada (inclusive uretral), está associada a melhores resultados se comparada com a exploração tardia ou manejo não-cirúrgico.[105,106,115,116]

A lesão de uretra associada a fratura peniana deve ser tratada com a reconstrução primária. O acesso através de uma incisão subcoronal e posterior desenluvamento permite a exposição de toda a extensão dos corpos cavernosos e uretra.[103] Nos casos de transecção completa podemos realizar o debridamento dos bordos e confecção de anastomose terminoterminal livre de tensão. Nas rupturas parciais a rafe da uretra também pode ser realizada sem dificuldade, durante a exploração cirúrgica (Figura 12).[103,104]

Figuras 12A e 12B. *A: Lesão uretral parcial em paciente com fratura peniana. B: Lesão uretral completa em paciente com fratura peniana e lesão bilateral de corpos cavernosos.*



Trauma de uretra bulbar contuso (queda a cavaleiro)

Manejo precoce

A lesão uretral deve ser suspeitada em todos os casos de traumatismos contusos em região perineal associados a: uretrorragia, hematúria, hematoma perineal e retenção urinária.[117] Nesses casos, uma uretrografia retrógrada deve ser realizada para a confirmação do diagnóstico (Figura 13).[117,118]

Figura 13. Uretrografia mostrando lesão completa de uretra bulbar, com ausência de contraste intravesical.

A realização de uma cistostomia como tratamento inicial das lesões contusas em uretra bulbar nos oferece segurança tanto no manejo de lesões completas como parciais.[118,119] Nos casos de lesões completas, estenoses estarão presentes tardiamente na quase totalidade dos casos, nas lesões parciais em cerca de 1/3.[119] Esta observação não justifica o risco de uma tentativa de cateterismo, no qual existe a chance da progressão de uma lesão parcial para completa.[118] O tratamento inicial com o realinhamento uretral, nesses casos, foi raramente descrito na literatura. Elgammal[119] observou que o cateterismo uretral está associado a maiores taxas de estenose uretral, quando comparado à abordagem inicial com a cistostomia apenas. Além disso, a tentativa de manipulação uretral, pode estar associada a maiores dificuldades técnicas na realização da reconstrução tardia.[118] Apenas Ying-Hao et al., em um estudo com 16 pacientes, descrevem resultados satisfatórios com o realinhamento uretral (realizado com cistoscopia), no qual observaram que apenas 2 pacientes necessitaram de autocateterismo intermitente.[120] Nos casos de contusões uretrais (trauma com uretrografia sem a presença de extravasamento), pode-se realizar uma tratamento conservador em paciente sem sangramento significativo e retenção urinária, ou realizar-se uma derivação urinária, com cistostomia ou cateterismo uretral apenas por alguns dias.[121]

Manejo tardio

Uretrografia retrógrada e miccional é um exame obrigatório na avaliação pré-operatória dos pacientes que serão submetidos a reconstrução tardia de estenoses traumáticas de uretra bulbar.[122] A ultrassonografia uretral pode ser utilizada como exame complementar à uretrografia, porém apresenta impacto relativo sobre a decisão do tipo de procedimento cirúrgico que será realizado, recentemente Buckley et al. revisaram 232 pacientes submetidos a uretroplastias e observaram que em 19% houve uma mudança na técnica cirúrgica a ser realizada.[123]

Os estudos de longo prazo mostram alta recorrência após a uretrotomia interna (principalmente para estenoses traumáticas), com taxa de sobrevida livre de estenose inferiores a 10% em 5 anos.[124,125] Repetir a uretrotomia não melhora os resultados, com taxas ainda menores, atingindo 0% após o quarto ou quinto procedimento.[125]

As características da uretra bulbar, como a elasticidade e irrigação, permitem boa mobilização, favorecendo uma anastomose sem tensão após a ressecção completa do segmento estenótico.[126] A técnica de uretroplastia geralmente aplicada no tratamento das estenoses de uretra bulbar traumáticas é a anastomose terminoterminal, com taxas de sucesso superiores a 90%. Os limites ainda são controversos, mas lesões de até 5 cm de extensão permitem a realização desta técnica em casos selecionados.[127]

Nas lesões mais extensas, quando a uretroplastia anastomótica não se aplica, deve-se utilizar enxertos – uretroplastia de substituição, com taxas de sucesso superiores a 80%.[128-130] Não há impacto do posicionamento do enxerto sobre o resultado final da reconstrução.[131-134] Com frequência, pela presença de uma completa obliteração da uretra nos casos de estenose traumática, é necessária a ressecção da porção obliterada para o posicionamento dorsal ou ventral do enxerto.[135,136] Após abordagens malsucedidas, ou como tratamento inicial nos casos complexos, a exteriorização do coto uretral proximal saudável para o períneo é uma boa opção e bem aceita pelos pacientes.[137]

Trauma de uretra posterior associado a fratura pélvica

Manejo precoce

Em um paciente que chega à emergência com uma fratura pélvica, a presença de uretrorragia, retenção urinária, hematúria e hematoma perineal sugerem a presença de uma lesão uretral associada, porém, a ausência desses achados clássicos não deve excluir a possibilidade de lesão. A presença de uretrorragia nesse tipo de trauma, por exemplo, varia de 20% a 100%.[138-140] A realização de um exame digital da próstata é questionável, uma vez que o hematoma que se forma localmente, frequentemente dificulta a palpação da próstata, porém pode ser útil na identificação de lesões retais associadas.[141,142]

Alguns tipos de fratura pélvica estão mais associados à presença de lesão uretral: comprometimento da pelve anterior (principalmente associado à fratura de ramos púbicos e diástase púbica), diástase sacroilíaca e fratura de Malgaigne.[143,144]

Na ausência de sinais clínicos de lesão uretral e de lesões radiológicas suspeitas, um cateterismo uretral pode ser realizado em paciente que chega à emergência com fratura pélvica; caso contrário uma uretrografia retrógrada deverá sempre ser realizada.[140,145]

A realização da uretrografia retrógrada nos permite a

classificação dos traumas de uretra posterior por meio do sistema de Goldman (Tabela 1), com base na anatomia, ou no sistema da AAST (*Associação Americana dos Cirurgiões de Trauma*), orientada pelo grau de lesão (Tabela 2).[146]

Tabela 1. *Classificação de Goldman para as lesões uretrais posteriores.*

Classificação	Descrição	Uretrografia
Tipo I	Estiramento	Alongamento da uretra sem extravasamento.
Tipo II	Lesão uretral acima do diafragma urogenital, segmento membranoso intacto.	Extravasamento de contraste acima do diafragma urogenital.
Tipo III	Lesão uretral se estende abaixo do diafragma urogenital atingindo a uretra anterior.	Extravasamento de contraste abaixo do diafragma urogenital. Provável extensão à pelve e ao períneo. Colo vesical intacto.
Tipo IV	Lesão do colo vesical que se estende à uretra proximal.	Lesão do colo vesical com extravasamento retroperitoneal.
Tipo IVa	Lesão da base vesical simulando lesão de colo vesical.	Lesão da base vesical com extravasamento perivesical.
Tipo V	Lesão isolada da uretra anterior.	Extravasamento de contraste abaixo do diafragma urogenital e restrito à uretra anterior.

Tabela 2. *Classificação da AAST para as lesões uretrais.*

Classificação	Descrição	Uretrografia
Tipo 1	Contusão	Normal
Tipo 2	Estiramento	Alongamento da uretra sem extravasamento
Tipo 3	Lesão parcial	Extravasamento de contraste da uretra com opacificação da bexiga.
Tipo 4	Lesão completa	Extravasamento de contraste da uretra sem opacificação da bexiga e com uma separação uretral < 2 cm
Tipo 5	Lesão Completa	Extravasamento de contraste da uretra sem opacificação da bexiga e com uma separação uretral > 2 cm

Nos pacientes com lesão de uretra e fratura pélvica há basicamente duas formas de tratamento: o realinhamento primário, que consiste na passagem de um cateter uretral através da área lesada, ou a realização de uma cistostomia e posterior correção da estenose uretral que venha a se desenvolver. A abordagem cirúrgica primária para a rafe da lesão deve ser abolida da prática clínica pela alta taxa de insucesso e complicações.[147]

O realinhamento primário parece diminuir a chance do desenvolvimento de estenose. Nos trabalhos que compararam o realinhamento primário e a cistostomia, todos apresentam taxas de estenoses menores com o realinhamento, variando de 8 a 86%, com uma diminuição média na taxa de redução da estenose de 36%.[148-152] Nos trabalhos que comparam as duas opções quanto às taxas de incontinência urinária, observamos semelhança ou redução de até 8%. Apenas um trabalho demonstrou piora da incontinência.[147,149,150,153-157] O mesmo pode ser observado para a disfunção erétil, com uma redução média de 13% com o realinhamento.[147,149,150,154-156] Recentemente Koaratim observou que o realinhamento pode reduzir o comprimento da estenose, facilitando procedimentos futuros de reconstrução.[158] As técnicas de realização do realinhamento são variadas: cateterização retrógrada, cistoscopia rígida, cistoscopia flexível, passagem de cistoscópio por via combinada (retrógrada e anterógrada) e combinação de diferentes fios guia e cateteres metálicos, porém não há trabalhos demonstrando comparação das diferentes técnicas.[148-155]

O tempo de cateterismo também é variável, em geral 3-6 semanas.[147-161] Muitos cirurgiões tentam realizar o realinhamento o mais precocemente possível.[162,163] Outros demonstram a possibilidade do realinhamento tardio, até 7 a 19 dias,[164,165] com bons resultados. Em um pequeno número de pacientes, resultados com o cateterismo antes e após 72 horas foram comparados, com resultados semelhantes.[164]

Manejo tardio

O tratamento tardio padrão para o trauma de uretra posterior é a realização de uma uretroplastia bulboprostática, de 3 a 6 meses após a lesão, quando ocorre regressão do hematoma.[165] Deve ser realizado um estudo radiológico antes da cirurgia para informação da extensão da estenose e o estado do colo vesical, podendo ser utilizadas a uretrocistografia miccional e mais recentemente a ressonância nuclear magnética.[166]

A posição mais adequada para a uretroplastia posterior é a de litotomia estendida, sendo realizada um incisão mediana desde a junção penoescrotal até cerca de 1 cm acima da região anal, a incisão em U ou Y invertido também pode ser utilizada.[167,168] Após a exposição da uretra bulbar, podem ser realizadas as seguintes manobras: 1) Mobilização da uretra bulbar: a uretra bulbar é dissecada proximalmente desde o corpo perineal até a região da uretra membranosa e distalmente mobilizada até a junção penoescrotal; 2) Separação crural da uretra: os corpos cavernosos são divididos na linha média, onde se desenvolve um espaço virtual com sua separação, o que permite a mobilização da uretra na região da crura, que pode ser importante quando se precisar de um comprimento maior para a anastomose; 3) Pubectomia inferior nos casos em que o ápice prostático não seja exposto após as duas manobras anteriores e 4) Rotação supracrural da uretra nos casos de tensão da anastomose mesmo após a pubectomia.

As manobras 1 e 2 são definidas como abordagem perineal simples e as manobras 3 e 4 como manobras perineais elaboradas.[169]

A pubectomia inferior é um procedimento que pode auxiliar nos casos complexos e os cirurgiões devem utilizá-lo antes da realização da rotação supracrural da uretra.[169] Em casos de lesões complexas nos quais o ápice prostático não é visualizado após as 4 manobras descritas um acesso transpúbico (abdominoperineal) pode ser necessário.[170]

O índice de sucesso da uretroplastia posterior, se realizada com a técnica adequada e por cirurgiões experientes varia de 90 a 98%.[168-172]

Trauma penetrante de uretra

Os traumatismos penetrantes de uretra são eventos raros na prática urológica, principalmente quando relacionados à violência urbana, com escassas evidências na literatura médica, sendo geralmente referidos conjuntamente com o manejo dos traumas genitais. A quase totalidade das referências está relacionada com lesões por arma de fogo, sendo as lesões por arma branca extremamente raras e referidas no cenário do manejo de amputações penianas parciais ou totais.[173] Dentro da medicina de guerra é possível observar uma alta incidência de lesões de genitália externa nas lesões do trato geniturinário. Waxman et al. descreveram 68% de lesões genitais dentro do conjunto de lesões do trato genitourinário observadas em 3595 traumas.[174]

A incidência de lesões uretrais dentro dos traumatismos de genitália externa varia de 7% a 32%, sendo mais comumente associada a lesões penianas quando comparada às lesões escrotais.[175-180]

A quase totalidade dos traumatismos de genitália externa é tratada com a exploração cirúrgica primária, sendo o tratamento cirúrgico uma situação de exceção – nos casos de lesões superficiais em que é possível afastar a presença de lesões associadas em testículo, corpo cavernoso e uretra.[173-180] Durante a avaliação inicial dos traumatismos penetrantes a uretrografia retrógrada deve ser indicada a pacientes com suspeita de lesões uretral associada: lesões penianas, lesões perineais, hematúria, uretrorragia e retenção urinária.[173-180]

O reparo primário das lesões de uretra anterior deve ser realizado sempre que possível, durante a exploração cirúrgica inicial, ficando a derivação urinária (uretrostomia ou tubo suprapúbico) indicada nos casos de impossibilidade de reparo primário (lesões extensas, hematoma importante, ausência de conhecimento técnico e controle do dano.[173-180] As lesões penetrantes de uretra posterior e próstata podem ser adequadamente tratadas com uma derivação suprapúbica inicial e posterior reconstrução uretral.[181]

Referências

1. McAninch JW. Genitourinary trauma. World J Urol,1999;17(2):65.
2. Meng MV, Brandes SB, McAninch JW. Renal trauma: indications and techniques for surgical exploration. World J Urol, 1999;17(2):71.
3. Paparel P, N'Diaye A, Laumon B, et al. The epidemiology of trauma of the genitourinary system after traffic accidents: analysis of a register of over 43,000 victims. BJU Int, 2006;97(2):338.
4. Sangthong B, Demetriades D,Martin M, et al. Management and hospital outcomes of blunt renal artery injuries: analysis of 517 patients from the National Trauma Data Bank. J Am Coll Surg, 2006;203(5):612.
5. Kansas BT, Eddy MJ, Mydlo JH, et al. Incidence and management of penetrating renal trauma in patients with multiorgan injury: extended experience at an inner city trauma center. J Urol, 2004;172(4Pt1):1355.
6. Santucci RA, Wessells H, Bartsch G, et al. Evaluation and management of renal injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee. BJU Int, 2004 May;93(7):937.
7. Smith TG 3rd, Wessells HB, Mack CD, et al. Examination of the impact of airbags on renal injury using a national database. J Am Coll Surg, 2010; 211(3):355.
8. Brandes SB, McAninch JW. Urban free falls and patterns of renal injury: a 20-year experience with 396 cases. J Trauma, 1999;47(4):643.
9. Bruce LM, Croce MA, Santaniello JM, et al. Blunt renal artery injury: incidence, diagnosis, and management. Am Surg , 2001;67(6):550.
10. Abu-Zidan FM, Al-Tawheed A, Ali YM. Urologic injuries in the Gulf War. Int Urol Nephrol, 1999;31(5):577.
11. Paquette EL. Genitourinary trauma at a combat support hospital during Operation Iraqi Freedom: the impact of body armor. J Urol, 2007;177(6):2196.
12. Chandhoke PS, McAninch JW. Detection and significance of microscopic hematuria in patients with blunt renal trauma. J Urol, 198;140(1):16.
13. Sebastià MC, Rodriguez-Dobao M, Quiroga S, et al. Renal trauma in occult ureteropelvic junction obstruction: CT findings. Eur Radiol,1999;9(4):611.
14. Miller KS, McAninch JW. Radiographic assessment of renal trauma: our 15-year experience. J Urol, 1995;154(2Pt1):352-5.
15. Mee SL, McAninch JW. Indications for radiographic assessment in suspected renal trauma. Urol Clin North Am, 1989;16(2):187-92.
16. Pediatric renal injuries: management guidelines from a 25-year experience. Buckley JC, McAninch JW.J Urol. 2004 Aug;172(2):687.
17. Heyns CF. Renal trauma: indications for imaging and surgical exploration. BJU Int 2004;93(8):1165.
18. Steinberg DL, Jeffrey RB, Federle MP, et al. The computerized tomography appearance of renal pedicle injury. J Urol, 1984;132(6):1163.
19. Kawashima A, Sandler CM, Corl FM, et al. Imaging of renal trauma: a comprehensive review. Radiographics, 2001;21(3):557.
20. Buchberger W, Penz T, Wicke K, et al. Diagnosis and staging of blunt kidney trauma. A comparison of urinalysis, i.v. urography, sonography and computed tomography. Rofo, 1993;158(6):507.
21. Valentino M, Serra C, Zironi G, et al. Blunt abdominal trauma: emergency contrast-enhanced sonography for detection of solid organ injuries. AJR Am J Roentgenol 2006;186(5):1361.
22. Qin R, Wang P, Qin W, et al. Diagnosis and treatment of renal trauma in 298 patients. Chin J Traumatol 200;5(1):21.
23. Morey AF, McAninch JW, Tiller BK, et al. Single shot intraoperative excretory urography for the immediate evaluation of renal trauma. J Urol, 1999;161(4):1088.
24. Ku JH, Jeon YS, Kim ME, et al. Is there a role for magnetic resonance imaging in renal trauma? Int J Urol, 2001;8(6):261.
25. Leppäniemi A, Lamminen A, Tervahartiala P, et al. MRI and CT in blunt renal trauma: an update. Semin Ultrasound CT MR,1997;18(2):129.
26. Eastham JA, Wilson TG, Larsen DW, et al. Angiographic embolisa-

tion of renal stab wounds. J Urol,1992;148(2Pt1):268.

27. Moore EE, Shackford SR, Pachter HL, et al. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. J Trauma, 1989;29(12):1664.
28. Shariat SF, Roehrborn CG, Karakiewicz PI, et al. Evidence-based validation of the predictive value of the American Association for the Surgery of Trauma kidney injury scale. J Trauma, 2007;62(4): 933.
29. Santucci RA, McAninch JW, Safir M, et al. Validation of the American Association for the Surgery of Trauma organ injury severity scale for the kidney. J Trauma 2001;50(2):195.
30. Kuan JK, Wright JL, Nathens AB, et al. American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scale for kidney injuries predicts nephrectomy, dialysis, and death in patients with blunt injury and nephrectomy for penetrating injuries. J Trauma, 2006;60(2):351.
31. Dugi DD 3rd, Morey AF, Gupta A, et al. American Association for the Surgery of Trauma grade 4 renal injury substratification into grades 4a (low risk) and 4b (high risk). J Urol, 2010;183(2):592.
32. Buckley JC, McAninch JW. Revision of current American Association for the Surgery of Trauma Renal Injury grading system. J Trauma, 201;70(1):35.
33. Yang CS, Chen IC, Wang CY, et al. Predictive indications of operation and mortality following renal trauma. J Chin Med Assoc, 2012;75(1):21.
34. McAninch JW, Carroll PR, Klosterman PW, et al. Renal reconstruction after injury. J Urol, 1991;145(5):932.
35. Armenakas NA, Duckett CP, McAninch JW. Indications for nonoperative management of renal stabwounds. J Urol, 1999;161(3):768.
36. Schmidlin FR, Rohner S, Hadaya K, et al. The conservative treatment of major kidney injuries. Ann Urol (Paris), 1997;31(5):246.
37. el Khader K, Mhidia A, Ziade J, et al. Conservative treatment of stage III kidney injuries. Acta Urol Belg, 1998;66(4):25.
38. Cheng DL, Lazan D, Stone N. Conservative treatment of type III renal trauma. J Trauma, 1994;36(4):491.
39. Buckley JC, McAninch JW. Selective management of isolated and nonisolated grade IV renal injuries. J Urol, 2006;176:2498.
40. Moudouni SM, Hadj Slimen M, Manunta A, et al. Management of major blunt renal lacerations: is a nonoperative approach indicated? Eur Urol, 2001;40(4):409.
41. Husmann DA, Morris JS. Attempted nonoperative management of blunt renal lacerations extending through the corticomedullary junction: the short-term and long-term sequelae. J Urol, 1990;143(4): 682.
42. Hotaling JM, Wang J, Sorensen MD, et al. A national study of trauma level designation and renal trauma outcomes. J Urol, 2012;187(2):536.
43. Broghammer JA, Fisher MB, Santucci RA. Conservative management of renal trauma: a review. Urology, 2007;70(4):623.
44. Toutouzas KG, Karaiskakis M, Kaminski A, et al. Nonoperative management of blunt renal trauma: a prospective study. Am Surg Velmahos GC, 2002;68(12):1097.
45. Demetriades D, Cornwell EE 3rd, et al. Selective management of renal gunshot wounds. Br J Surg,1998;85(8):1121.
46. Baniel J, Schein M. The management of penetrating trauma to the urinary tract. J Am Coll Surg, 1994;178(4):417.
47. DuBose J, Inaba K, Teixeira PG, et al. Selective non-operative management of solid organ injury.following abdominal gunshot wounds. Injury, 2007;38(9):1084.
48. Hope WW, Smith ST, Medieros B, et al. Non-operative management in penetrating abdominal trauma: is it feasible at a Level II trauma center? J Emerg Med, 2012;43(1):190.
49. Wessells H, McAninch JW, Meyer A, et al. Criteria for nonoperative treatment of significant penetrating renal lacerations. J Urol, 1997 Jan;157(1):24.
50. Nash PA, Bruce JE, McAninch JW. Nephrectomy for traumatic renal injuries. J Urol,1995;153(3):609.
51. Gonzalez RP, Falimirski M, Holevar MR, et al. Surgical management of renal trauma: is vascular control necessary? J Trauma, 1999;47(6):1039.
52. Davis KA, Reed RL 2nd, Santaniello J, et al. Predictors of the need for nephrectomy after renal trauma. J Trauma, 2006;60(1):164.
53. Wright JL, Nathens AB, Rivara FP, et al. Renal and extrarenal predictors of nephrectomy from the national trauma data bank. J Urol ,2006;175(3Pt1):970.
54. McAninch JW, Dixon CM, Carroll PR. The surgical treatment of renal trauma. Vestn Khir Im I I Grek, 1990;145(11):64.
55. Knudson MM, Harrison PB, Hoyt DB, et al. Outcome after major renovascular injuries: a Western trauma association multicenter report. J Trauma 2000;49(6):111.
56. Tillou A, Romero J, Asensio JA, et al. Renal vascular injuries. Surg Clin North Am, 2001;81(6): 417.
57. Hagiwara A, Sakaki S, Goto H, et al. The role of interventional radiology in the management of blunt renal injury: a practical protocol. J Trauma, 2001;51(3):526.
58. Nuss GR, Morey AF, Jenkins AC, et al. Radiographic predictors of need for angiographic embolisation after traumatic renal injury. J Trauma, 2009;67(3):578.
59. Chow SJ, Thompson KJ, Hartman JF, et al. A 10-year review of blunt renal artery injuries at an urban level I trauma centre. Injury, 2009;40(8):844.
60. Sofocleous CT, Hinrichs C, Hubbi B, et al. Angiographic findings and embolotherapy in renal arterial trauma. Cardiovasc Intervent Radiol ,2005;28(1):39.
61. Breyer BN, McAninch JW, Elliott SP, et al. Minimally invasive endovascular techniques to treat acute renal hemorrhage. J Urol, 2008;179(6):2248.
62. Brewer ME Jr, Strnad BT, Daley BJ, et al. Percutaneous embolisation for the management of grade 5 renal trauma in hemodynamically unstable patients: initial experience. J Urol, 2009;181(4):1737.
63. Sarani B, Powell E, Taddeo J, et al. Contemporary comparison of surgical and interventional arteriography management of blunt renal injury. J Vasc Interv Radiol, 2011;22(5):723.
64. Heyns CF, van Vollenhoven P. Increasing role of angiography and segmental artery embolisation in the management of renal stab wounds. J Urol, 1992;147(5):1231.
65. Wang KT, Hou CJ, Hsieh JJ, et al. Late development of renal arteriovenous fistula following gunshot trauma – a case report. Angiology, 1998;49(5):415.
66. Salazar GM, Walker TG. Evaluation and management of acute vascular trauma. Tech Vasc Interv Radiol, 2009;12(2):102.
67. Miller DC, Forauer A, Faerber GJ. Successful angioembolisation of renal artery pseudoaneurysms after blunt abdominal trauma. Urology, 2002 ;59(3):444.
68. Monstrey SJ, Beerthuizen GI, vander Werken C, et al. Renal trauma and hypertension. J Trauma, 1989;29(1):65.
69. Lebech A, Strange-Vognsen HH. [Hypertension following blunt kidney injury]. Ugeskr Laeger, 1990;152(14):994.
70. Haas CA, Reigle MD, Selzman AA, et al. Use of ureteral stents in the management of major renal trauma with urinary extravasation: is there a role? J Endourol, 1998;12(6):545.
71. Matthews LA, Smith EM, Spirnak JP. Nonoperative treatment of major blunt renal lacerations with urinary extravasation. J Urol, 1997;157(6):2056.
72. Elliott SP, McAninch JW. Ureteral injuries: external and iatrogenic. Urol Clin North Am, 2006;33(1):55.
73. Pereira BM, Ogilvie MP, Gomez-Rodriguez JC, et al. A review of ureteral injuries after external trauma. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2010;18:6.
74. Siram SM, Gerald SZ, Greene WR, et al. Ureteral trauma: patterns and mechanisms of injury of an uncommon condition. Am J Surg, 2010;199(4):566.
75. Chou MT, Wang CJ, Lien RC. Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery: a 12-year randomized trial in a community hospital. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2009;20(6):689.
76. Visco AG, Taber KH, Weidner AC, et al. Cost-effectiveness of universal cystoscopy to identify ureteral injury at hysterectomy. Obstet Gynecol, 2001;97:685.
77. Delacroix SE Jr, Winters JC. Urinary tract injures: recognition and management. Clin Colon Rectal Surg 2010 Jun;23(2):104.
78. Brandes S, Coburn M, Armenakas N, et al. Diagnosis and manage-

ment of ureteric injury: an evidence based analysis. BJU Int 2004 Aug;94(3):277.

79. Schimpf MO, Gottenger EE, Wagner JR. Universal ureteral stent placement at hysterectomy to identify ureteral injury: a decision analysis. BJOG 2008 Aug;115(9):1151.
80. Kunkle DA, Kansas BT, Pathak A, et al. Delayed diagnosis of traumatic ureteral injuries. J Urol, 2006;176:2503.
81. Parpala-Sparman T, Paananen I, Santala M, et al. Increasing numbers of ureteric injuries after the introduction of laparoscopic surgery. Scand J Urol Nephrol ,2008;42(5):422.
82. Serkin FB, Soderdahl DW, Hernandez J, et al. Combat urologic trauma in US military overseas contingency operations. J Trauma, 2010;69 Suppl 1:S175.
83. Wu HH, Yang PY, Yeh GP, et al. The detection of ureteral injuries after hysterectomy. J Minim Invasive Gynecol, 2006;13(5):403 .
84. Koukouras D, Petsas T, Liatsikos E, et al. Percutaneous minimally invasive management of iatrogenic ureteral injuries. J Endourol. 2010;24(12):1921.
85. De Cicco C, Ussia A, Koninckx PR. Laparoscopic ureteral repair in gynaecological surgery. Curr Opin Obstet Gynecol, 2011;23(4):296.
86. Wirth GJ, Peter R, Poletti PA, et al. Advances in the management of blunt traumatic bladder rupture: experience with 36 cases. BJU Int 2010 Nov;106(9):1344.
87. Gomez RG, Ceballos L, Coburn M, et al. Consensus statement on bladder injuries. BJU Int 2004 Jul;94(1):27.
88. Tonkin JB, Tisdale BE, Jordan GH. Assessment and initial management of urologic trauma. Med Clin North Am 2011 Jan;95(1):245.
89. Bjurlin MA, Goble SM, Fantus RJ, et al. Outcomes in geriatric genitourinary trauma. J Am Coll Surg 2011 Sep;213(3):415.
90. Rödder K, Olianas R, Fisch M. [Bladder injury. Diagnostics and treatment]. Urologe A 2005 Aug;44(8):878.
91. Deibert CM, Spencer BA. The association between operative repair of bladder injury and improved survival: results from the National Trauma Data Bank. J Urol 2011 Jul;186(1):151.
92. Armenakas NA, Pareek G, Fracchia JA. Iatrogenic bladder perforations: longterm followup of 65 patients. J Am Coll Surg 2004 Jan;198(1):78.
93. Avey G, Blackmore CC, Wessells H, et al. Radiographic and clinical predictors of bladder rupture in blunt trauma patients with pelvic fracture. Acad Radiol 2006 May;13(5):573.
94. Xishuang S, Deyong Y, Xiangyu C, et al. Comparing the safety and efficiency of conventional monopolar, plasmakinetic, and holmium laser transurethral resection of primary non-muscle invasive bladder cancer. J Endourol 2010;24(1):69.
95. Wu CW, Lin CH, Lin CH. One-stage posttraumatic bladder reconstruction and soft-tissue coverage of the lower abdomen or perineum. Ann Plast Surg 2010;64(1):65.
96. Ramchandani P, Buckler PM. Imaging of genitourinary trauma. AJR Am J Roentgenol 2009 Jun;192(6):1514.
97. Webster GD, Mathes GL, Selli C. Prostatomembranous urethral injuries: a review of the literature and a rational approach to their management. J Urol 1983;130(5):898.
98. Coffield KS, Weems WL. Experience with management of posterior urethral injury associated with pelvic fracture. J Urol 1977;117(6):722.
99. Gungorduk K, Asicioglu O, Celikkol O,et al. Iatrogenic bladder injuries during caesarean delivery: a case control study. J Obstet Gynaecol 2010;30(7):667.
100. Rahman MS, Gasem T, Al Suleiman SA, et al. Bladder injuries during cesarean section in a University Hospital: a 25-year review. Arch Gynecol Obstet 2009;279(3):349.
101. Morey AF, Iverson AJ, Swan A, et al. Bladder rupture after blunt trauma: guidelines for diagnostic maging. J Trauma 2001;51(4):683.
102. Manikandan R, Lynch N, Grills RJ. Percutaneous peritoneal drainage for intraperitoneal bladder perforations during transurethral resection of bladder tumors. J Endourol 2003;17(10):945.
103. Koifman L., Barros R, Júnior RAS, Cavalcanti AG, Favorito L. Penile Fracture: Diagnosis,Treatment and Outcomes of 150 Patients. Urology, 2010; 76: 1488.
104. Mydlo JH. Surgeon experience with penile fracture. J. Urol. 2001; 166: 528.
105. Ibrahiem EI, El-Tholoth HS, Mohsen T, et al. Penile fracture: long-term outcome of immediate surgical intervention. J Urol. 2010;75:108.
106. Nicolaisen GS, Melamud A, Williams RD, et al. Rupture of the corpus cavernosum: surgical management. J Urol. 1983;130:917.
107. El-Sherif AE, Dauleh M, Allowneh N, Vijayan P. Management of fracture of the penis in Qatar. Br. J. Urol. 1991; 68: 622.
108. Asgari MA, Hosseini SY, Safarinejad MR et al. Penile fractures. Evaluation, therapeutic approaches and long-term results.J Urol1996; 155: 148.
109. Ozen HA, Erkan I, Alkibay T et al. Fracture of the penis and long-term results of surgical treatment. Br J Urol. 1986; 58: 551.
110. Zargooshi J. Penile fracture in Kermanshah, Iran: report of 172 cases. J Urol. 2000;164:364.
111. Early treatment of penilefractures: our experience. García Gómez B, Romero J, Villacampa F, Tejido A, Díaz R. Arch Esp Urol. 2012;65(7):684.
112. Kowalczyk J, Athens A, Grimaldi A. Penile fracture: an unusual presentation with lacerations of bilateral corpora cavernosa and partial disruption of the urethra. Urol. 1994;44:599.
113. Cumming J, Jenkins J. Fracture of the corpora cavernosa and urethral rupture during sexual intercourse. Br J Urol. 1991;67:327.
114. Fergany AF, Angermeier KW, Montague DK. Review of Cleveland Clinic experience with penile fracture. Urol. 1999;54:352.
115. Mydlo JH, Hayyeri M, Macchia RJ. Uretrography and cavernosography imaging in a small series of penile fractures: a comparison with surgical findings. Urology 1998; 51:616.
116. Muentener M, Suter S, Hauri D, Sulser T. Long-term experience with surgical and conservative treatment of penile fracture. J. Urol. 2004; 172: 576.
117. Dobrowolski ZF, Weglarz W, Jakubik P, Lipczynski W, Dobrowolska B. Treatment of posterior and anterior urethral trauma. BJU Int, 2002, 89(7): 752.
118. Park S, McAninch J. Straddleinjuries to the bulbar urethra: management and outcomes in 78 patients.J Urol, 2004:171(2):722-.
119. Elgammal MA.Straddleinjuries to the bulbar urethra: management and outcome in 53 patients.Int Braz J Urol.2009, 35(4): 450.
120. Ying-Hao S, Chuan-Liang X, Xu G, Guo-Qiang L, Jian-Guo H. J Urol . 2000: 164(5): 1543.
121. Biserte J, Nivet J. Trauma to the anterior urethra: diagnosis and management. Ann Urol (Paris). 2006:40(4): 220.
122. Jordan GH, Virasoro RR,Eltahawy EA. Reconstruction and management of posterior urethral and straddel injuries of the urethra. Urol Clin North Am, 2006; 33(1):97.
123. Buckley JC, Wu AC, JW McAninch. Impact of urethral ultrasonography on decision-making in anterior urethroplasty. BJU Int. 2012;109: 438.
124. Pensadoro V and Emiliozzi P. Internal urethrotomy in the management of anterior urethral stricture: long-term followup. J Urol 1996;156, 73.
125. Santucci S and Eisenberg L. Urethrotomy has a much lower success rate than previously reported. J Urol 2010;183, 1859.
126. Eltahawy EA, Virasoro R, Schlossberg SM et al. Long term follow up for excision and primary anastomosis for antherior urethral stricture. J Urol 2007;177:1803.
127. Terlecki RP, Steele MC, Valadez C and Morey AF. Grafts are unnecessary for proximal bulbar reconstruction. J Urol 2010;184:2395.
128. Ahmad H, Mahmood A, Niaz WA, Akmal M, Murtaza B, Nadim A. Bulbar uretheral stricture repair with buccal mucosa graft urethroplasty.J Pak Med Assoc. 2011 May;61(5):440.
129. Fransis K, Vander Eeckt K, Van Poppel H, Joniau S.Results of buccal mucosa grafts for repairing long bulbar urethral strictures.BJU Int. 2010 Apr;105(8):1170.
130. O'Riordan A, Narahari R, Kumar V, Pickard R.Outcome of dorsal buccal graft urethroplasty for recurrent bulbar urethral strictures. BJU Int. 2008 Nov;102(9):1148.
131. Hosseini J, Kaviani A, Hosseini M, Mazloomfard MM, Razi A.Dorsal versus ventral oral mucosal graft urethroplasty.Urol J. 2011;8(1):48.
132. Barbagli G, Palminteri E, Guazzoni G, Montorsi F, Turini D, Lazze-

ri M.Bulbar urethroplasty using buccal mucosa grafts placed on the ventral, dorsal or lateral surface of the urethra: are results affected by the surgical technique?J Urol. 2005;174(3):955.

133. Wang K, Miao X, Wang L, Li H.Dorsal onlay versus ventral onlay urethroplasty for anterior urethral stricture: a meta-analysis.Urol Int. 2009;83(3):342.
134. Mangera A, Patterson JM, Chapple CR.A systematic review of graft augmentation urethroplasty techniques for the treatment of anterior urethral strictures.Eur Urol. 2011;59(5):797.
135. El-Kassaby AW, El-Zayat TM, Azazy S, Osman T.One-stage repair of long bulbar urethral strictures using augmented Russell dorsal strip anastomosis: outcome of 234 cases.Eur Urol. 2008;53(2):420.
136. Abouassaly R, Angermeier KW.Augmented anastomotic urethroplasty.J Urol. 2007;177(6):2211.
137. Myers JB and McAninch JW. Perineal urethrostomy. BJU Int 2011;107:805.
138. Lowe MA, Mason JT, Luna GK, Maier RV, Copass MK: Risk factors for urethral injuries in men with traumatic pelvic fractures. J Urol 1988; 140: 506.
139. McAninch J: Traumatic Injuries to the Urethra: J Trauma, 1981, 21: 291.
140. Luckhoff C, Mitra B, Cameron PA, Fitzgerald M, Royce P: The diagnosis of acute urethral trauma: Injury, 2010;10:1016.
141. Ball C, Jafri SM, Kirkpatrick AW, Rajani RR, Rozycki G, Feliciano DV, Wyrzykowski AD: Traumatic Urethral Injuries: Does the digital rectal examination really help us? Injury, 2009;40: 984.
142. Esposito TJ, Ingraham A, Luchette F, Sears BW, Santaniello JM, Davis KA, Poulakidas SF, Gamelli RL: Reasons to omit digital rectal exam in trauma patients: no fingers, no rectum, no useful additional information. J Trauma, 2005;59 (6) 1314.
143. Aihara R, Blansfield JS, Millham FH, LaMorte WW, Hirsch EF. Fracture locations influence the likelihood of rectal and lower urinary tract injuries in patients sustaining pelvic fractures. J Trauma. 2002;52(2): 205.
144. Koraitim MM, Marzouk ME, Atta MA, Orabi SS: Risk factors and mechanism of urethral injury in pelvic fractures. Br J Urol, 1996; 77: 876.
145. Ziran BH, Chamberlin E, Shuler FD, Shah M: Delays and difficulties in the diagnosis of lower urologic injuries in the context of pelvic fractures. J Trauma, 2005;58: 533.
146. Moore EE, Cogbill TH, Malagoni MA. Organ injury scaling.Surg Clin N Am, 1995;75:293.
147. Webster GD, Mathes GL and Selli C. Prostatomembranous urethral injuries: a review of the literature and a rational approach to their management. J Urol, 1983;130: 898.
148. Hadjizacharia P, Inaba K, Teixeira PG, Kokorowski P, Demetriades D, Best C. Evaluation of immediate endoscopic realignment as a treatment modality for traumatic urethral injuries. J Trauma, 2008 ;64(6):1443.
149. Mouraviev VB, Coburn M and Santucci RA. The treatment of posterior urethral disruption associated with pelvic fractures: comparative experience of early realignment versus delayed urethroplasty. J Urol, 2005. 173(3): 873.
150. Koraitim MM. Pelvic fracture urethral injuries: evaluation of various methods of management. J Urol, 1996;156(4): 1288.
151. Coffield KS and Weems WL. Experience with management of posterior urethral injury associated with pelvic fracture. J Urol, 1977;117(6): 722.
152. Podesta ML et al.: Immediate management of posterior urethral disruptions due to pelvic fracture: therapeutic alternatives: J Urol, 1997;157(4): 1444.
153. Follis HW, Koch MO and McDougal WS. Immediate management of prostatomembranous urethral disruptions. J Urol, 1992;147(5): 1259.
154. Asci, R., S. Sarikaya, et al. Voiding and sexual dysfunctions after pelvic fracture urethral injuries treated with either initial cystostomy and delayed urethroplasty or immediate primary urethral realignment. Scand J Urol Nephrol, 1999;33(4): 228.
155. Herschorn S, Thijssen A and Radomski SB. The value of immediate or early catheterization of the traumatized posterior urethra. J Urol, 1992;148(5): 1428.
156. Husmann DA et al. Prostatomembranous urethral disruptions: management by suprapubic cystostomy and delayed urethroplasty. J Urol, 1990.144(1): 76.
157. Singh BP, Anadankar MG, Swain SK, Das K, Dassi V, Kaswan HK et al.: Impact of prior urethral manipulation on the outcome of anastomotic urethroplasty for post-traumatic urethral stricture. Urology 2010;75:179.
158. Koraitim MM.Effect of early realignment on length and delayed repair of postpelvic fracture urethral injury.Urology,2012;79(4):912.
159. Patterson DE et al. Primary realignment of posterior urethral injuries: J Urol, 1983;129(3): 513.
160. Kielb S., Voeltz, Z, Wolf JS: Evaluation and management of traumatic posterior urethral disruption with flexible cystourethroscopy. J Trauma, 2001; 50(1): 36.
161. Olapade-Olaopa EO et al. Early endoscopic realignment of traumatic anterior and posterior urethral disruptions under caudal anaesthesia -a 5-year review. Int J Clin Pract, 2010;64(1): 6.
162. Cohen, J.K., et al.: Primary endoscopic realignment following posterior urethral disruption: J Urol, 1991;146(6): 1548.
163. Elliott DS and Barrett DM: Long-term followup and evaluation of primary realignment of posterior urethral disruptions. J Urol, 1997;157(3): 814.
164. Balkan E, Kilic N and Dogruyol H. The effectiveness of early primary realignment in children with posterior urethral injury: Int J Urol, 2005;12(1): 62.
165. Porter JR, Takayama TK and Defalco AJ. Traumatic posterior urethral injury and early realignment using magnetic urethral catheters. J Urol, 1997;158(2): 425. Chapple C, Barbagli G, Jordan G, Rodrigues-Netto N, Pansadoro V, McAninch J: Consensus statement on urethral trauma. BJU Int, 2004; 93;1195.
166. Koraitim MM, Reda IS. Role of magnetic resonance imaging in assessment of posterior urethraldistraction defects.Urology,2007;70:403.
167. Cooperberg MR, McAninch JW, Alsifaki NF, Elliot SP: Urethral reconstruction for Traumatic posterior urethral disruption: outcomes of a 25-year experience: J Urol 2007;2006.
168. Corriere JN. 1-stage delayed bulboprostatic anastomotic repair of posterior urethral rupture: 60 patients with a 1 year follow up. J Urol, 2001;165:404.
169. Koraitim MM: On the Art of Anastomotic posterior urethroplasty: a 27 year experience. J Urol, 2005;173:135.
170. Andrich DE, OíMallley J, Summerton DJ, Greenwell TJ, Mundy AR: The type of urethroplasty for a pelvic fracture urethral distraction defect cannot be predicted pre-operatively. J Urol, 2003;170:464.
171. Javanmard B, Hosseinee J, Rezaei A, Rezaei I, Mohammadhoseinee M: Evaluation of supracrural rerouting success rate as a technique for resolution of posterior urethral disruption defects. Urology, 2009;74(4) Suppl 1: S90.
172. Kizer WS, Armenakas NA, Brandes SB, Cavalcanti AG, Santucci RA, Morey AF: Simplified reconstruction of posterior urethral disruption defects: limited role of supracrural rerouting. J Urol, 2007;177:1378.
173. Phonsombat S, Master V, McAninch JW. Penetrating external genital trauma : a 30-year single institution experience. J Urol, 2008;180(1): 192.
174. Waxman S, Beekley A, Morey A, Soderdahi D. Penetrating Trauma to the external genitália in Operating Iraqui freedom. Int J Impot Res. 2009, 21(2): 145.
175. Simhan J, Rothman J, Canter D ET AL. Gunshot wounds to the scrotum: a large single-institutional 20 year experience. BJU Int, 2012;109(11): 1704.
176. Kunkle DA, lebed BD, Mydlo JH, Pontari MA. Evaluation and management of gunshot wounds of the penis: 20 year experience at and urban trauma Center. J Trauma, 2008, 64(4): 1038.
177. Brandes SB, Buckman RF, Chelsky MJ, Hanno PM. External genital Gunshot wounds: a ten-year experience with fifity-six cases. J Trauma, 1995; 39(2):266.
178. Monga M, Moreno T, Hellstrom WJ. Gunshot wounds to the genitália. J Trauma, 1995; 38(6): 855.
179. Cline KJ, Mata JA. Venable DD, eastham JA. Penetrating trauma to the male external genitália. J Trauma, 1998;44(3): 492.
180. Cavalcanti AG, Krambeck R, Araujo A, Manes Ch, favorito L. Penile lesion from gunshot wound: a 43 –case experience. Int Braz J Urol, 2006;32(1) 50.
181. Tausch TJ, Cavalcanti AG, Soderdahi DW, Favorito L, Rabelo P, Morey AF. J Urol, 2007;178(4): 1246.

Capítulo 36

Dr. Leandro Koifman
Dr. Daniel Hampl
Dr. Rodrigo Barros

Traumatismo genital

Palavras-chave: traumatismo, genitália

Introdução

O traumatismo envolvendo a genitália externa é relativamente raro quando comparado ao de outras partes do corpo. Todavia, necessita de abordagem adequada com o objetivo de prevenir complicações como infecção, curvatura peniana e disfunção erétil, entre outras. Além disso, em pacientes com traumatismo genital, sempre deve ser considerada a possibilidade de lesões associadas das estruturas adjacentes, como uretra, bexiga e reto. Dessa forma, após estabilização do paciente, o tratamento tem como objetivo principal a manutenção da função genital, preservando a sexualidade e a fertilidade. Neste capítulo, serão abordados os traumatismos de diversas origens envolvendo o pênis, testículos e bolsa escrotal.

Traumatismo peniano

Os traumatismos penianos são divididos em contusos ou penetrantes e ocorrem, na sua grande maioria, durante a atividade sexual e por violência externa, respectivamente.

Fratura de pênis

A fratura peniana (FP) representa uma rara situação de emergência urológica, correspondendo a 01 em cada 175.000 atendimentos hospitalares de emergência.[1] É definida como a ruptura da túnica albugínea do corpo cavernoso em decorrência de um traumatismo contuso no pênis ereto, quando a espessura da túnica albugínea diminui consideravelmente e a pressão intracavernosa ultrapassa 1500 mmHg. Lesões no pênis em estado de flacidez ou no seu ligamento suspensor não estão incluídas nesta definição. O intercurso vaginal é a causa mais comum de FP, seguida pela masturbação.[2,3]A FP também pode ocorrer durante a ereção noturna, quando o paciente rola na cama sobre o seu próprio corpo. Clinicamente possui uma apresentação típica: o paciente relata um estalido durante o ato sexual, seguido de dor e detumescência peniana imediata, acompanhados de grande edema, equimose e deformidade peniana, conhecida como deformidade “em berinjela”[4] (Figuras 1A e 1B). Na presença de lesão uretral associada, que pode ocorrer em 10 a 38% dos casos, achados como uretrorragia, hematúria e dificuldade para urinar podem estar presentes.[3,5] As lesões uretrais associadas à FP ocorrem normalmente em traumatismos de maior energia, quando os dois corpos cavernosos estão envolvidos (Figura 2A). No entanto, esta pode ocorrer em associação à lesão unilateral de corpos cavernosos (Figura 2B). Na suspeita de lesão uretral associada, a uretrocistografia pode ser utilizada para confirmação diagnóstica e planejamento terapêutico. Trata-se de exame de baixo custo, fácil realização e acessível na grande maioria das emergências hospitalares (Figura 3). Em duas séries publicadas por Koifman et al., a uretrocistografia apresentou 100% de acurácia no diagnóstico das lesões uretrais em 21 pacientes com suspeita clínica de lesão uretral. Apesar disso, o exame não se mostrou tão eficaz em outras publicações. Mydlo et al. descreveram 02 casos de falso-negativos para lesões uretrais utilizando-se da uretrocistografia num universo de 07 pacientes e recomenda exploração uretral minuciosa durante o acesso cirúrgico, visando evitar lesões despercebidas. Desta forma, o exame permanece como objeto de crítica por alguns autores.[3,5-7]

Figura 1A. *Paciente com quadro clínico clássico de fratura peniana. Observar a presença da deformidade característica "em beringela" (eggplant deformity).*

Figura 1B. *Outro exemplo de paciente com deformidade peniana característica após fratura peniana – Deformidade "em berinjela".*

Figura 2A. *Lesão bilateral dos corpos cavernosos associada a lesão uretral completa.*

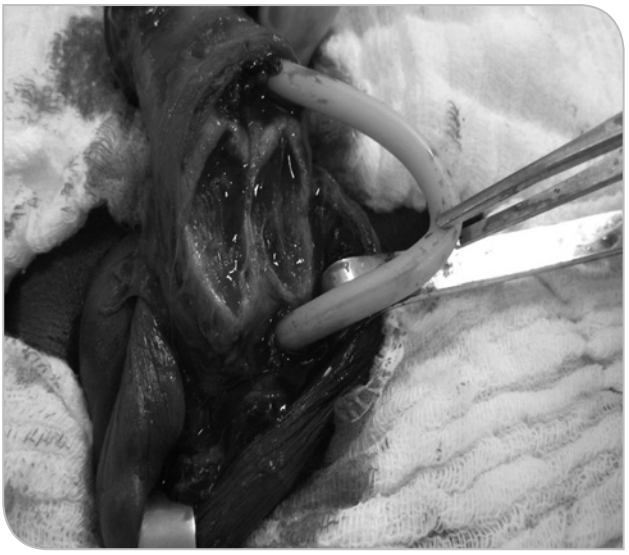


Figura 2B. *Identificação de lesão unilateral de corpo cavernoso associada a lesão uretral parcial.*

Figura 3. *Uretrografia revelando extravasamento de contraste em uretra peniana caracterizando lesão uretral.*

Lesões da veia dorsal superficial do pênis, vasos de menor calibre e dos tecidos moles penianos podem ocorrer durante a atividade sexual, levando a um quadro clínico que é muito semelhante ao da FP (Figura 4). Muitas vezes, o diagnóstico diferencial de tais condições só pode ser estabelecido por meio de exploração cirúrgica (Figura 5), ou realização de exames complementares de imagem, como ultrassonografia e/ou ressonância magnética. Existem vários relatos na literatura que mencionam o tratamento conservador da ruptura da veia dorsal do pênis, resultando em uma recuperação completa, sem sequelas para o paciente.[8,9] A baixa

incidência das lesões de veia dorsal do pênis não justifica o uso rotineiro de testes adicionais em todos os casos de suspeita de FP, especialmente naqueles mais pronunciados. Os pacientes com uma condição clínica exuberante de FP, na qual a exploração cirúrgica revela lesão da veia dorsal, mostram recuperação excepcional, com alta hospitalar precoce.[3,6] Por outro lado, pacientes com traumatismo contuso peniano durante o ato sexual podem se apresentar com quadro clínico menos exuberante, com mínimo edema peniano ao exame físico, ausência de detumescência peniana imediata, dor leve a moderada e manutenção das ereções após o evento traumático inicial, diminuindo a suspeita de fratura peniana.

Figura 4. *Paciente com quadro de lesão de veia dorsal superficial do pênis.*

Figura 5. *Identificação e reparo da veia superficial dorsal do pênis após exploração cirúrgica.*

Zargooshi e cols. descreveram sua experiência com 172 casos de FP e recomendam apenas o diagnóstico clínico, sugerindo que exames complementares adicionais não devam ser realizados de rotina.[10] A fratura peniana é uma entidade cujo diagnóstico é eminentemente clínico. A história clínica clássica associada aos achados do exame físico dispensam a realização de exames radiológicos complementares. No entanto, em raras situações, nas quais o diagnóstico clínico é inconclusivo, alguns métodos de imagem, como a ultrassonografia e/ou ressonância magnética, podem ser utilizados para elucidação diagnóstica.

A ultrassonografia é um método examinador dependente cuja interpretação está relacionada à experiência do examinador. Em função da raridade desta lesão, poucos radiologistas apresentam experiência e treinamento adequado para realização de um diagnóstico preciso (Figuras 6A e 6B). A presença de coágulos e edema no sítio da lesão impede, muitas vezes, que pequenas lesões sejam diagnosticadas. No entanto, alguns autores defendem a ultrassonografia como exame de escolha na avaliação dos traumatismos contusos do pênis.[11] A ultrassonografia com doppler colorido vem sendo incorporada na abordagem do trauma peniano, uma vez que proporciona um diagnóstico mais preciso pela capacidade de avaliar as relações entre o hematoma formado após o trauma e as estruturas vasculares penianas. Por se tratar de um método não invasivo, de baixo custo e amplamente disponível na grande maioria das emergências hospitalares, a ultrassonografia pode ser considerada útil no diagnóstico do trauma peniano.[6,11,12]

Embora a ultrassonografia tenha sido o primeiro método de imagem seccional do pênis, a ressonância magnética proporciona melhor contraste dos tecidos moles além de melhor resolução espacial, permitindo uma melhor definição de imagem do órgão sexual masculino. A alta precisão do método permite a diferenciação dos sinusoides vasculares do corpo cavernoso em relação à túnica albugínea, obtendo-se elevada acurácia diagnóstica (Figuras 7A, 7B, 7C e 7D). No entanto, seu alto custo associado a indisponibilidade na grande maioria das emergências hospitalares torna sua utilização inacessível na maior parte dos casos.[13,14]

O tipo de tratamento instituído na FP tem sido objeto de vários estudos, com recomendações conflitantes. Existe uma tendência crescente para a exploração cirúrgica imediata, evitando-se complicações posteriores relacionadas ao surgimento de tortuosidade peniana e disfunção sexual, relatadas em 10 a 41% dos casos[3,4,6,7,15] (Tabela 1).

Diversos tipos de incisão têm sido propostas na abordagem dos pacientes portadores de fratura peniana. Incisões longitudinais sobre o sítio suspeito da lesão do corpo cavernoso, incisões parapenianas com exposição da haste peniana e até mesmo incisões inguino-escrotais estão descritas na literatura.[16-18] É de opinião dos autores que uma incisão circular subcoronal com desenluvamento peniano oferece melhor exposição de ambos os corpos cavernosos e do corpo esponjoso, permitindo uma ampla avaliação do pênis, evitando-se dessa forma lesões despercebidas.

Figura 6A. *Ultrassonografia revelando lesão da túnica albugínea acompanhada de grande hematoma (H).*

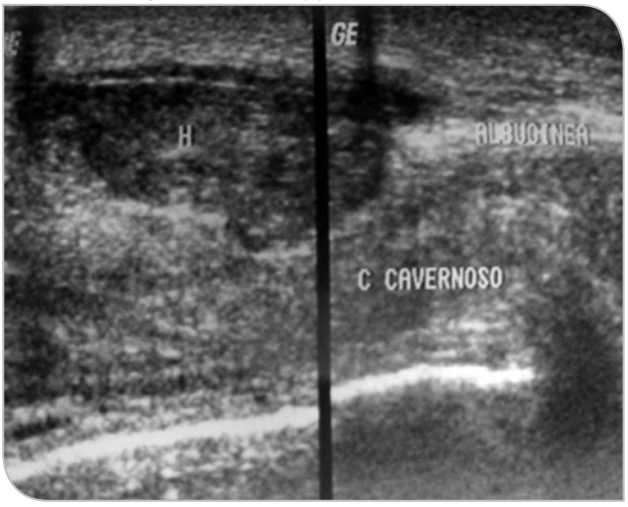


Figura 6B. *Ultrassonografia revelando solução de continuidade no corpo cavernoso associado a presença de hematoma.*

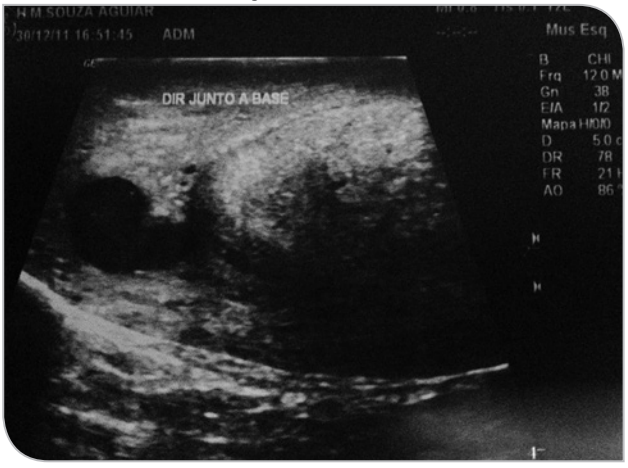


Figura 7A. *Corte sagital de RNM revelando ruptura da túnica albugínea (seta).*

Figura 7B. *Corte axial de RNM evidenciando ruptura da túnica albugínea na região ventral do pênis com formação de importante hematoma e deslocamento contralateral do corpo esponjoso em paciente com suspeita de fratura peniana.*

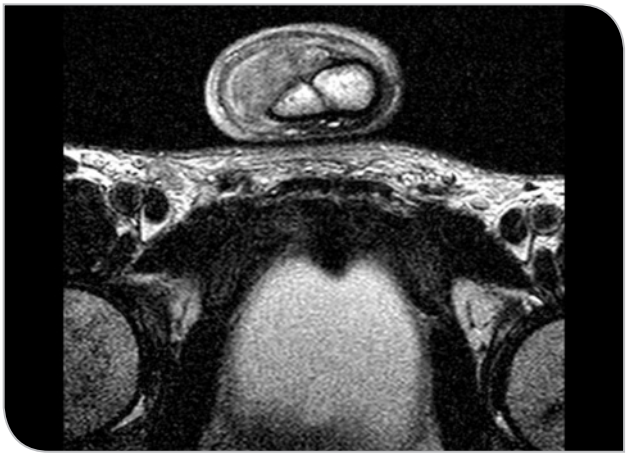


Figura 7C. *Corte sagital de RNM demonstrando ruptura da túnica albugínea com formação de hematoma adjacente no mesmo paciente.*

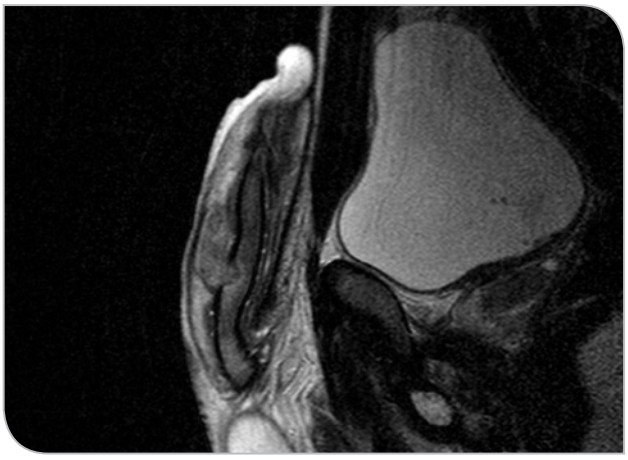


Figura 7D. *Exploração cirúrgica do paciente revelando lesão de corpo cavernoso direito, corroborando achados da RNM.*

***Tabela 1**. Tratamento cirúrgico da fratura peniana: comparação de resultados publicados.*

Autor	Número pacientes	Fratura unilateral (%)	Fratura bilateral (%)	Lesão uretral (%)	Disfunção erétil (%)	Curvatura peniana (%)
Mydlo[19] (EUA)	**28**	**25 (89,2%)**	**3 (10,8%)**	**4 (14,2%)**	0 (0%)	2 (7,1%)
Zargooshi et al.[10] (Irã)	**170**	**NR**	**NR**	**2 (1,1%)**	**8 (4,7%)**	**7 (4,1%)**
Koifman et al.[6] (Brasil)	**110**	**95 (86,3%)**	**15 (13,7%)**	**20 (18,1%)**	**0 (0%)**	**7 (6,3%)**
NR, Não reportado						

Técnica cirúrgica

O paciente é submetido a anestesia raquidiana e colocado em posição supina. Após cuidados de assepsia e antissepsia é realizado cateterismo vesical com sonda de *Foley* número 18 Fr. Nos pacientes com suspeita de lesão uretral o cateterismo vesical não é realizado no intuito de evitar-se a transformação de uma lesão uretral parcial em completa. Uma incisão circular subcoronal é confeccionada com posterior desenluvamento peniano e exposição dos corpos cavernosos e uretra. As lesões dos corpos cavernosos são identificadas, submetidas a desbridamento cirúrgico e a túnica albugínea suturada por meio de pontos simples de poliglactina 3-0 (Figuras 8A, 8B). As lesões uretrais associadas são tratadas primariamente por meio de sutura simples com fio de poliglactina 5-0 (Figura 9). Em nossa instituição, realizamos postectomia rotineiramente no mesmo tempo cirúrgico, com o intuito de facilitar a higiene local, confecção de curativos, evitar escarificações e infecções secundárias no prepúcio edemaciado, além de propiciar melhor resultado estético.

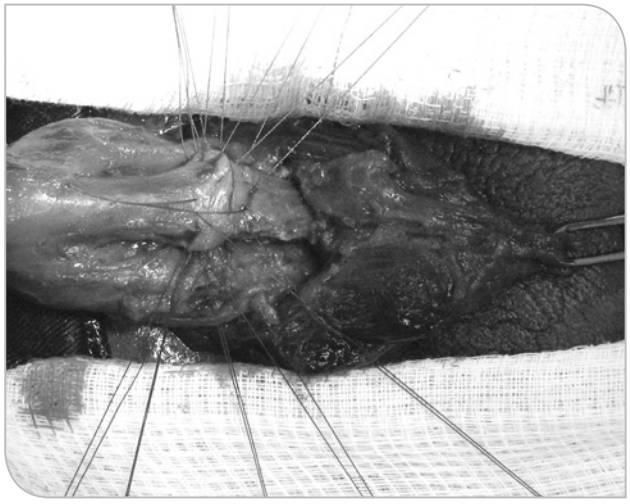
Estudos demonstram que o tratamento cirúrgico precoce na FP é seguro, efetivo, restaura a função erétil e proporciona resultados bastante satisfatórios para os pacientes e suas parceiras, além de apresentar baixa morbidade, devendo ser realizado rotineiramente, evitando as complicações relacionadas ao tratamento conservador.[1-4,6,7,10]

Recentemente, publicamos nossa experiência com 150 pacientes atendidos no Hospital Municipal Souza Aguiar -RJ, no período de 1992 a 2009, com suspeita clínica de FP. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 01 (G1) com baixa suspeição para FP (n = 25), e grupo 02 (G2) com alta suspeição para FP (n = 125). Os pacientes do grupo 01 (G1) apresentavam edema peniano leve a moderado ao exame físico, dor leve a moderada, capacidade de manutenção da ereção após o evento traumático inicial e ausência de detumescência peniana no momento do trauma, enquanto os pacientes do grupo 02 (G2), apresentavam história clínica clássica de FP. Os pacientes do grupo 01 realizaram USG rotineiramente e foram tratados conservadoramente, com base na baixa suspeição de FP. Os pacientes do grupo 02 foram abordados por intermédio de cirurgia. Todos os casos tratados conservadoramente apresentaram um *follow-up* médio de 30,4 meses e não desenvolveram complicações sexuais, demonstrando que, apesar de a cirurgia ser o tratamento padrão para os pacientes com FP, o tratamento conservador pode ser uma opção factível e segura nos casos de baixa suspeição de FP com base na história clínica do paciente, exame físico e exames de imagem complementares.[6]

***Figura 8A.** Identificação de lesão de corpo cavernoso unilateral após exploração cirúrgica por desenluvamento peniano.*

***Figura 8B.** Sutura dos corpos cavernosos com pontos separados de poliglactina 3-0.*

Figura 9. *Lesão uretral tratada primariamente por meio de sutura simples sobre sonda de Foley com fio de poliglactina 5-0.*



Lesões penetrantes do pênis

A lesão penetrante do pênis é rara, apesar do aumento da violência urbana. No entanto, quando presente, pode representar um problema de alta complexidade para o urologista. A principal forma diagnóstica é por anamnese e exame físico. Apesar disso, exames complementares são frequentemente necessários, já que em até 80% dos casos existem outras lesões associadas, sendo a bolsa escrotal o sítio mais comum. O envolvimento uretral ocorre em 17 a 22% dos pacientes. Considerando-se esta importante porcentagem, a uretrocistografia retrógrada deve ser recomendada para toda lesão peniana penetrante, por se tratar de um método preciso, de baixo custo e fácil realização. A uretrocistografia pode ser dispensada apenas nos casos de lesões claramente tangenciais e superficiais.[20,21]

O sucesso do tratamento dos ferimentos penetrantes do pênis por projétil de arma de fogo (PAF) depende da exploração cirúrgica precoce, prevenindo complicações como infecção, curvatura peniana, disfunção erétil e estenose de uretra. O tratamento conservador se restringe aos casos nos quais a avaliação clínica indica fortemente a presença apenas de lesões superficiais. Durante o exame físico, esses pacientes devem apresentar hematoma mínimo, permitindo uma palpação adequada dos corpos cavernosos e testículos, além da exclusão de lesões por meio da ultrassonografia.

A utilização do escore de severidade de trauma da *American Association for the Surgery of Trauma* (AAST) deve ser feita para facilitar a padronização do tratamento das lesões de genitália. De acordo com esta classificação, as lesões superficiais e contusões são classificadas como grau I e podem ser tratadas conservadoramente. As lesões classificadas em grau II (laceração da fáscia de Buck, sem perda tecidual), grau III (avulsão cutânea ou laceração da glande e meato uretral, ou lesão uretral ou de corpo cavernoso menor do que 2 cm), grau IV (penectomia parcial ou lesão uretral ou de corpo cavernoso maior do que 2 cm) e grau V (penectomia total) devem ser tratadas cirurgicamente.

No período compreendido entre 1990 e 2005, foram admitidos 43 pacientes com lesão peniana por projétil de arma de fogo na emergência de nossa instituição. Destes, 41 (95,3%) foram submetidos a exploração cirúrgica e apenas 03 (4,7%) receberam tratamento conservador. O período de tempo entre o trauma e o atendimento hospitalar variou de 01 a 04 horas (média de 2 horas e 30 minutos). A principal forma diagnóstica foi a anamnese e o exame físico. Em 05 (11,6%) casos, foi necessária a realização de exames complementares. Ultrassonografia foi realizada em 02 casos para exclusão de lesão de corpo cavernoso e uretrocistografia em 03 casos de suspeita de lesão uretral.

Dos pacientes submetidos a cirurgia, 37 (86%) apresentaram lesão de corpo cavernoso, sendo 10 (23,2%) casos associados a lesão testicular e 14 (32,6%) com envolvimento uretral (Figuras 10 A, B e C). Em 04 (9,7%) casos, foi observada apenas lesão de estruturas superficiais.[22] Lesões extragenitais associadas foram encontradas em 19 (44,2%) pacientes, sendo a coxa a região mais afetada correspondendo a 34,8% dos casos, seguida dos órgãos intra-abdominais (23,2%), partes ósseas (13,9%) e estruturas vasculares (6,9%). Com relação à técnica cirúrgica, realizamos a incisão subcoronal com desenluvamento peniano para exposição dos corpos cavernosos e uretra. As lesões de corpos cavernosos são tratadas com desbridamento e sutura primária, utilizando fio absorvível. Lesões uretrais associadas podem ser abordadas primariamente por meio de espatulação e sutura com fios absorvíveis sobre um catéter uretral. Os pacientes geralmente evoluem bem, recuperando ereções normais após 01 a 06 semanas. Em nossa série, 30 pacientes foram acompanhados com um *follow -up* mínimo de 06 meses e não foi observada curvatura peniana ou disfunção erétil em nenhum caso.

Figura 10A. *Lesão transfixante do pênis por PAF.*

Figura 10 B. *Raio X do mesmo paciente demonstrando a localização do projétil.*

Figura 10C. *Identificação do projétil, após desenluvamento peniano e exposição do corpo cavernoso.*

Lesões por mordedura humana e animal

A mordedura animal corresponde a uma rara causa de trauma genital, sendo as crianças as vítimas mais frequentes. Na grande maioria dos casos o cachorro é o agente causador da lesão (Figura 11A). A morbidade está diretamente relacionada à severidade inicial do ferimento. Complicações infecciosas são pouco frequentes, já que nesses casos os pacientes costumam procurar atendimento médico precocemente. A abordagem envolve irrigação, desbridamento, antibioticoprofilaxia, imunização antitetânica e antirrábica, além de reconstrução primária do ferimento. Resultados funcionais e estéticos satisfatórios são obtidos na maioria dos casos.[23]

A mordedura humana produz infecções teciduais que não devem ser reparadas primariamente na maioria dos casos. Diferentemente das vítimas de mordeduras animais, pacientes acometidos por mordedura humana tendem a procurar atendimento médico tardiamente, quando graves processos infecciosos já estão instaurados. O tratamento consiste em cuidados com a ferida infectada e administração de antibióticos de largo espectro empiricamente.

Figura 11A. *Paciente vítima de mordedura animal por cachorro.*

Amputação do pênis

A amputação peniana pode ocorrer em decorrência de trauma genital importante, ato de vingança ou automutilação realizada por pacientes psiquiátricos.[24] Outra causa pouco frequente consiste na queimadura elétrica[25] (Figura 11B). Uma conduta ideal consiste na reconstrução peniana imediata por meio de uretroplastia e reanastomose dos corpos cavernosos com reparação microcirúrgica dos vasos dorsais e nervos penianos. Na impossibilidade de abordagem microcirúrgica, a anastomose macroscópica dos corpos cavernosos e uretra deve ser realizada. O segmento peniano amputado deve ser alocado em recipiente estéril com solução salina e lacrado. Em seguida esse recipiente deve ser colocado em receptáculo com gelo para preservação do órgão. No entanto, ocasionalmente, o pênis pode não estar disponível para o reimplante, pois o paciente se mostra determinado a desprezá-lo, como ocorre no caso dos transexuais. Nesses casos, o segmento corpo-

ral é suturado e um neomeato uretral é confeccionado, num procedimento similar à amputação peniana parcial.

Figura 11B. *Paciente vítima de queimadura elétrica envolvendo pênis e bolsa escrotal.*

Outras causas de traumatismo peniano

Alguns pacientes aplicam objetos constritores na base do pênis, como anéis metálicos, na tentativa de manterem uma ereção mais prolongada. Esta situação acarreta edema peniano distal importante, podendo levar a amputação nos casos mais graves. Para retirada desses objetos, ocasionalmente é necessária anestesia e utilização de ferramentas sofisticadas (Figuras 12A, B, C e D).

Figura 12A. *Paciente com volumoso edema peniano em consequência de lesão por "estrangulamento" por utilização de constritor metálico.*

Figura 12B. *Paciente sendo submetido a procedimento cirúrgico para retirada de constritor peniano com auxílio de serra elétrica manuseada pelo Corpo de Bombeiros do Estado do Rio de Janeiro.*

Figura 12C. *Aspecto final do pênis após remoção cirúrgica de constritor peniano metálico.*

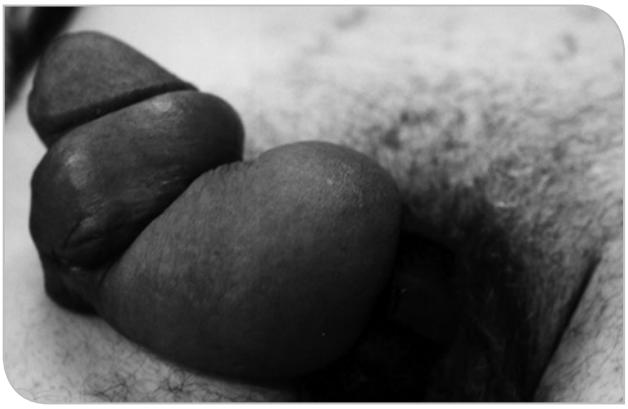
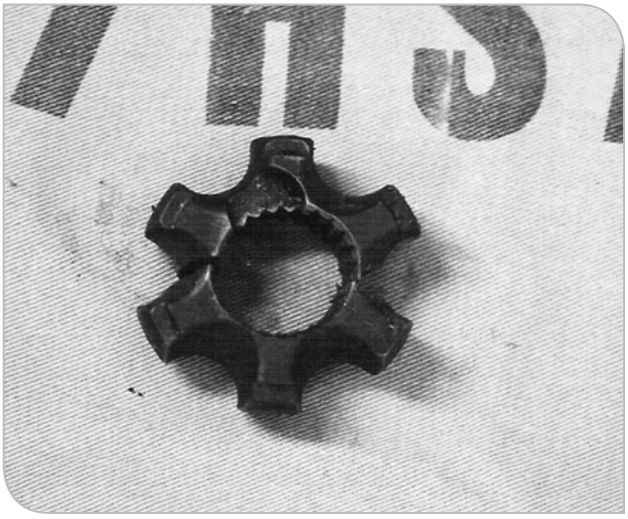


Figura 12D. *Artefato metálico constritor após tratamento cirúrgico.*



Outra causa de lesão peniana corresponde aos acidentes com serra elétrica, como ocorre nos operadores de máquinas industriais, acarretando importante perda tecidual do pênis (Figuras 13A e B).

O traumatismo do prepúcio por zíper pode ocorrer no descuido ao fechar a calça. Acomete mais frequentemente as crianças e adultos intoxicados por substâncias ilícitas ou álcool (Figura 13C). O tratamento é realizado por meio de bloqueio anestésico da haste peniana e lubrificação do zíper para liberação da pele aprisionada e retirada do mecanismo. Em raras situações é necessária a remoção cirúrgica da pele acometida pelo zíper mediante incisão elíptica ou realização de postectomia.

Figura 13A. *Paciente vítima de lesão por serra elétrica (maquita) acarretando importante perda tecidual do pênis.*

Figura 13B. *Outro exemplo de lesão peniana por serra elétrica, demonstrando perda tecidual importante.*

Figura 13C. *Paciente com traumatismo superficial de genitália externa provocado por aprisionamento do prepúcio por zíper.*

Traumatismo testicular

Assim como no traumatismo peniano, as lesões envolvendo os testículos são divididas em contusas ou penetrantes. Da mesma forma, os ferimentos penetrantes geralmente ocorrem por PAF. No entanto, as lesões contusas possuem etiologia distinta, representadas por agressões, lesões esportivas e acidentes automobilísticos.

Traumatismo testicular contuso

Os testículos apresentam-se relativamente protegidos no interior da bolsa escrotal, entre as coxas, e possuem tendência a se deslocar quando atingidos, tornando sua ruptura pouco comum. A maioria dos casos envolve apenas um dos testículos, com acometimento bilateral ocorrendo em apenas 1,5% dos pacientes. As causas mais comuns são as agressões e lesões esportivas. O principal mecanismo de ruptura se deve a compressão do testículo contra a coxa ou ossos pélvicos.

Os achados mais frequentes, além da história de trauma, são dor testicular, equimose em bolsa escrotal e hematocele. Contudo, um quadro álgico acentuado pode limitar o exame físico dificultando a definição da conduta. A USG é extremamente útil no diagnóstico de ruptura testicular, com sensibilidade e especificidade de 100% e 65%, respectivamente. Além disso, a USG permite o diagnóstico de hematocele (sensibilidade: 87% e especificidade: 89%), hematoma testicular (sensibilidade: 71% e especificidade: 77%), e avulsão testicular (sensibilidade: 100% e especificidade: 97%). No entanto, esse exame apresenta resultados pobres na identificação das lesões do epidídimo.[26,27] Nos casos em que o diagnóstico permanece inconclusivo após uso da USG, a RNM pode ser uma alternativa bastante útil, com acurácia diagnóstica de 100%.[28]

As principais indicações de exploração cirúrgica no traumatismo testicular contuso são hematocele significativa, hematoma intratesticular e ruptura franca da túnica

albugínea. O atraso na identificação ou abordagem da lesão pode tornar maior a necessidade de orquiectomia. Rotineiramente, realizamos a exploração da bolsa escrotal por meio de uma incisão longitudinal, o que permite um acesso mais amplo ao cordão espermático. Em caso de necessidade é possível a ampliação dessa incisão em direção à região inguinal o que permite a abordagem de todo o cordão espermático. Ao término da exploração cirúrgica um dreno de Penrose é instalado por contra-abertura rotineiramente.

Traumatismo testicular penetrante

Com o aumento da violência urbana, os ferimentos penetrantes de testículo por PAF vêm se tornando cada vez mais frequentes, apesar de ainda serem considerados raros. Lesões de estruturas associadas são comuns, acometendo mais frequentemente coxa, pênis, períneo e uretra. A história clínica e o exame físico são característicos. Ao contrário dos traumatismos contusos do testículo, nas lesões penetrantes a USG não é recomendada de rotina para avaliar a presença de lesão testicular. Nos casos duvidosos, a exploração cirúrgica deve ser realizada.

Os ferimentos penetrantes do testículo, especialmente aqueles causados por PAF, são frequentemente tratados por orquiectomia. No entanto, McAninch descreveu a maior série de traumatismos penetrantes de genitália externa envolvendo 110 pacientes com lesões por PAF (49%), facada/lacerações (44%) e mordeduras (7%). A taxa de preservação testicular foi significativamente maior nos ferimentos por PAF (75%), quando comparados com as demais causas (23%). O autor defende a exploração de todas as lesões com evidência ou suspeita de penetração da fáscia de Dartos e atribui a isto sua elevada taxa de preservação testicular.[29] Simhan e cols. publicaram recentemente a maior série de ferimentos por PAF envolvendo a bolsa escrotal descrita na literatura. Nessa publicação, 91 (94%) pacientes foram explorados cirurgicamente. Lesão testicular foi encontrada em 44 (48%) casos, sendo 06 (07%) bilaterais, totalizando 50 testículos lesados. Destes, 26 (52%) foram desbridados e reparados, enquanto 24 (48%) necessitaram ser removidos. Complicações pós-operatórias foram incomuns, incluindo abscesso (1%) e hematoma (1%).[30]

Após abertura da bolsa escrotal, todo e qualquer tecido necrótico deve ser desbridado e a cápsula testicular fechada com sutura contínua utilizando fio absorvível. Quando a perda tecidual é importante, a orquiectomia é realizada. Um dreno de Penrose é deixado de rotina.

Traumatismo de bolsa escrotal

A perda tecidual corresponde a lesão traumática mais comum de bolsa escrotal, acometendo mais frequentemente motociclistas e operadores de máquinas industriais. Normalmente, esta perda corresponde a menos de 50% da pele e, graças à elasticidade da bolsa escrotal, pode ser fechada primariamente sem tensão na maioria dos casos – figuras 14A e B. No entanto, quando aperda é extensa, pode ser necessária uma reconstrução plástica para obtenção de resultado estético satisfatório.[31]

As queimaduras também podem ser causa de lesão de bolsa escrotal, principalmente nas crianças – figura 15A. Geralmente são causadas por água fervendo ou agentes químicos. Todavia, a queimadura de origem elétrica também pode ser um fator causal e tem sido relatada na literatura, correspondendo a menos de 5% dos casos de queimadura de genitália. As queimaduras envolvendo a bolsa escrotal são normalmente abordadas por meio de cuidados locais com curativos, antimicrobianos tópicos e desbridamentos, podendo ser necessária reconstrução plástica nos casos de lesões extensas[32,33] (Figura 15B).

Figura 14A. *Paciente apresentando perda de pele escrotal após queda de bicicleta.*

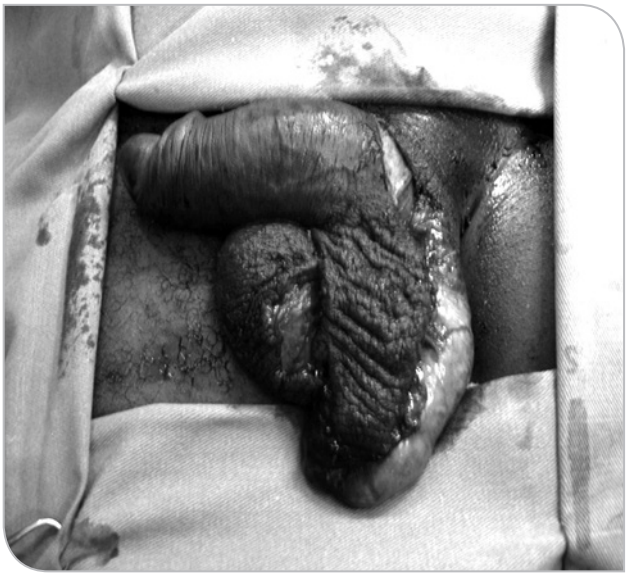


Figura 14B. *Fechamento primário sem tensão, proporcionando resultado estético satisfatório.*

Figura 15A. *Aspecto da genitália externa de uma criança vítima de queimadura elétrica após 72 horas de evolução. Observar exposição testicular com área de necrose (*).*

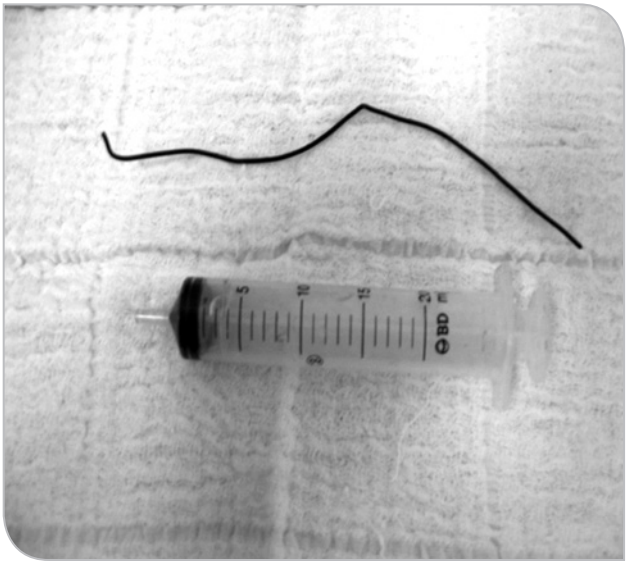
Figura 15B. *Aspecto da genitália após 120 dias de reconstrução plástica.*

Corpo estranho

Casos de autoinserção de corpo estranho na uretra e bexiga são pouco comuns. Na maioria dos casos, o tipo de corpo estranho pode ser identificado por história clínica e achados em exames de imagem – figura 16 A. No entanto, sua identificação precoce pode ser dificultada pela incapacidade mental ou vergonha do paciente, além da ausência de achados radiológicos característicos do corpo estranho. Na fase aguda, os pacientes costumam apresentar disúria, urgência miccional e hematúria macroscópica. Nos casos crônicos, a apresentação pode ser de disúria e infecção urinária de repetição. O diagnóstico normalmente é feito a partir de história clínica, exame físico e RX simples. Quando o objeto é radiotransparente, TC e USG podem ser úteis. A remoção do corpo estranho deve ser tentada apenas quando se obtiver dados como a localização, tamanho, formato e mobilidade do corpo estranho, a fim de minimizar danos à uretra e bexiga. Na maioria das vezes, realiza-se remoção endoscópica ou por técnicas minimamente invasivas – figura 16B.[34-37]

Figura 16A. *Raio X revelando corpo estranho de uretra (fio de eletricidade).*

Figura 16B. *Corpo estranho após remoção endoscópica.*



Referências

1. Miller S, McAninch JW: Penile Fracture and soft Tissue injury. In: Traumatic and Reconstrutive Urology. J.W McAninch, W.B.Saunders, Philadelphia 1996; 693-8.
2. El Atat R, Sfaxi M, Benslama MR, Amine D, Ayed M, Mouelli SB, Chebil M, Zmerli S. Fracture of the penis: management and long-term results of surgical treatment. Experience in 300 cases. J trauma 2008. 64: 121-5.
3. Koifman L, Cavalcanti AG, Manes CH, Filho DR, Favorito LA: Penile fracture – experience in 56 cases. IntBraz J Urol 2003; 29:35-9.
4. Orvis BR, McAninch JW. Penile rupture. UrolClin North Am. 1989;16:369-375.

5. Cavalcanti AG, Krambeck R, Araújo A, Rabelo PH, Carvalho JP, Favorito LA. Management of urethral lesions in penile blunt trauma.Int J Urol 2006, 13: 1218-20.
6. Koifman L, Barros R, Júnior RA, Cavalcanti AG, FavoritoLA. Penile fracture: diagnosis, treatment and outcomes of 150 patients. Urology. 2010 Dec;76(6):1488-92.
7. Mydlo JH, Hayyeri M, Macchia RJ: Uretrography and cavernosography imaging in a small series of penile fractures: a comparison with surgical findings. Urology 1998; 51:616-9.
8. Bujons Tur A, Rodríguez-Ledesma JM, CetinaErrando A, Puigvert-Martínez A, Iglesias Guzmán JC, Villavicencio Mavrich H. Penile hematoma secondary to rupture of the superficial dorsal vein of the penis. Arch Esp Urol. 2004;57(7):748-751.
9. Sharma GR. Rupture of the superficial dorsal vein of the penis. Int J Urol. 2005;12(12):1071-1073.
10. Zargooshi J: Penile fracture in Kermanshah, Iran: the long-term results of surgical treatment. BJU Int 2002, 89: 890-4.
11. Bhatt S, Kocakoc E, Rubens DJ, Seftel AD, Dogra VS. Sonographic evaluation of penile trauma. J Ultrasound Med. 2005;24: 993-1000.
12. Kervancioglu S, Ozkur A, Bayram MM. Color Doppler sonographic findings in penile fracture. J Clin Ultrasound. 2005;33: 38-42.
13. Fedel M, Venz S, Andressen R, Sudhoff F, Loening S. The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis of suspected penile fracture with atypical clinical findings. J Urol. 1996;155: 1924-1927.
14. Susuki K, Shimizu N, Kurokawa K, Susuki T, Yamanaka H. Fracture of the penis: magnetic resonance imaging of the rupture of the corpus cavernosum. Br J Urol. 1995;76:803-804.
15. Nicoliasen S, Melamud A, McAninch JW: Rupture of the corpus cavernosum: Surgical management. J Urol. 1983; 130:917-20.
16. Ozen HA, Erkan I, Alkibay T, Kendi S, Remzi D: Fracture of the penis and long-term results of surgical treatment. Br J Urol. 1986; 58:551-2.
17. Mellinger BC, Douenias R: New surgical approach for operative management of penile fracture and penetrations trauma. Urology 1992; 39:429-32.
18. Seftel AD, Haas CA, Vafa A, Brown SL: Inguinal scrotal incision for penile fracture. J Urol. 1998; 159:182- 4.
19. Mydlo JH (2001) Surgeon experience with penile fracture. J Urol166: 526–528.
20. Martín Hernández M, LópezTello J, Pérez Utrilla M, Alvarez Maestro M, Cabrera Castillo P, de la Peña Barthel JJ. Corpo cavernosa lesion by shotgun. Case study and literature review. ActasUrol Esp. 2009 Nov;33(10):1138-40.
21. Cline KJ, Mata JA, Venable DD, Eastham JA: Penetrating trauma to the male external genitalia. J Trauma.1998; 44: 492-4.
22. Cavalvanti AG, Krambeck R, Araujo A, Manes CH, Favorito LA: Penile lesion from gunshot wound: a 43-case experience. IntBraz J Urol 2006, 32: 56-60.
23. Gomes CM, Ribeiro-Filho L, Giron AM, Mitre AI, Figueira ER, Arap S: Genital trauma dueto animal bites. J Urol 2000, 165: 80-83.
24. Conacher GN, Villenueve D, Kane G: Penile self-multilation presenting as rational attempted suicide. Can J Psychiatry 1991, 36: 682-5.
25. Rao PP, Shameemshah K, Kumaraswamy M, Dhananjaya S, Sameer KS. Amputation of the penis due to electrical burn-role of prefabricated urethra in penile reconstruction. Burns. 2009 Aug;35(5):750.
26. Guichard G, El Ammari J, Del Coro C, Cellarier D, Loock PY, Chabannes E, Bernardini S, Bittard H, Kleinclauss F: Accuracy of ultrasonography in diagnosis of testicular rupture after blunt scrotal trauma. Urology 2008, 71: 52-6.
27. Hedayati V, Sellars ME, Sharma DM, Sidhu PS. Contrast-enhanced ultrasound in testicular trauma: role in directing exploration, debridement and organ salvage. Br J Radiol. 2012 Mar;85(1011):e65-8.
28. Kim SH, Park S, Choi SH, Jeong WK, Choi JH: The efficacy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of testicular rupture: a prospective preliminary study. J Trauma 2009, 66: 239-42.
29. Phonsombat S, Master VA, McAninch JW: Penetrating external genital trauma: a 30 year single institution experience. J Urol 2008, 180:192-5.
30. Simhan J, Rothman J, Canter D, Reyes JM, Jaffe WI, Pontari MA, Doumanian LR, Mydlo JH. Gunshot wounds to the scrotum: a large single-institutional 20-year experience. BJU Int. 2012 Jun;109(11):1704-7.
31. Tran NV. Scrotal and perineal reconstruction. Semin Plast Surg. 2011 Aug;25(3):213-20.
32. Castro BR, Oliveira AB, Favorito LA: Utilization of skin flap for reconstruction of the genitalia after an electric burn. IntBraz J Urol 2006, 32: 68-9.
33. Tiengo C, Castagnetti M, Garolla A, Rigamonti W, Foresta C, Azzena B. High-voltage electrical burn of the genitália, perineum, and upper extremities: the importance of a multidisciplinary approach. J Burn Care Res. 2011 Nov-Dec;32(6):e168-71.
34. Moon SJ, Kim DH, Chung JH, Jo JK, Son YW, Choi HY, Moon HS. Unusual foreing bodies in the urinary bladder and urethra due to autoerotism. Int Neurourol J. 2010 Oct;14(3):186-9.
35. Chouaib A, Cabanis P, Billebaud T. Foreing body of the urethra and melancholic depression, diagnostic implications in the emergency room-about a clinical case. Pan Afr Med J. 2011;9:14.
36. Okumura A, Tsuritani S, Yamauchi H, Fuse H. A case of a foreign body (sheath dilator) in the urethra and bladder. Hinyokika Kiyo. 2011 Dec;57(12):701-3.
37. Ceran C, Uguralp S. Self-inflicted urethrovesical foreign bodies in children. Case Rep Urol. 2012;2012:134358. Epub 2012 Aug 9.

Capítulo 37

Dr. Ricardo de Almeida
Dr. Daniel Hampl
Dr. Luciano Favorito

Priapismo

Palavras-chave: priapismo, fistulas cavernoso-esponjosas, Al Ghorab, disfunção erétil, anemia falciforme, prótese peniana

Introdução

O termo priapismo se origina no deus mitológico Priapo (Figura 1), que pelo seu caráter itifálico (órgãos genitais desproporcionalmente grandes em relação ao corpo) utilizava seu falo como poder e arma, tal como Zeus (deus do raio) e Poseidon (tridente). Priapo não admitia que outro ser vivo macho tivesse o pênis maior que o seu, o que fazia dele o deus da sexualidade mais frontal e direta, em oposição à sensualidade de Vênus e de Cupido.

Figura 1. *Deus mitológico Priapo.*

Priapismo é uma doença relativamente rara, mas que constitui uma emergência médica. Embora nem todas as formas de priapismo exijam intervenção imediata, o priapismo isquêmico é associado com a fibrose progressiva dos tecidos eréteis[1,2] necessitando de avaliação de emergência para intervenção precoce.

O objetivo da avaliação de todos os pacientes com priapismo é alcançar detumescência e preservar a função erétil. Infelizmente, alguns dos tratamentos que visam corrigir o priapismo têm como complicação potencial a disfunção erétil. Portanto, as modalidades de tratamento empregadas atualmente para o priapismo são aplicadas em um padrão crescente de invasão e risco equilibrado contra a possibilidade de isquemia prolongada e danos permanentes ao corpo cavernoso, tendo como parâmetro também o tempo de evolução.

Avanços significativos nos estudos da fisiologia da ereção durante os anos 1980 e 1990 levaram a melhor compreensão da fisiopatologia de priapismo e sua condução. Por exemplo, antes da descoberta da estimulação farmacológica da ereção com vasodilatadores e o subsequente desenvolvimento de testes para o fluxo sanguíneo peniano, houve pouca consciência da diferença entre o priapismo isquêmico e não isquêmico e o papel dos agentes vasoconstritores (simpaticomiméticos alfa-adrenérgicos) no tratamento desses distúrbios. No entanto, mesmo na ausência de um tratamento eficaz, reconheceu-se que o priapismo isquêmico acabaria por resolver-se por si, mas com possíveis danos permanentes para o pênis.

Definição

O priapismo é uma ereção persistente, geralmente dolorosa e sem estímulo sexual. Normalmente, apenas os

corpos cavernosos são afetados. A definição é restrita a ereções apenas com duração maior do que quatro horas. Subtipos de priapismo incluem:

• Priapismo isquêmico (veno-oclusivo ou de baixo fluxo) - é uma ereção persistente, não sexual, caracterizada pelo fluxo de sangue diminuído ou ausente dos corpos cavernosos, com gasometria anormal do sangue cavernoso (hipóxia, hipercapnia e acidose). Os corpos cavernosos são rígidos e dolorosos à palpação. Os pacientes normalmente relatam dor. Uma variedade de fatores etiológicos pode contribuir para a falha do mecanismo de detumescência nesta condição, caracterizado por disfunção da musculatura lisa do corpo cavernoso ou mesmo da viscosidade sanguínea. Quanto mais tempo de ereção, menos oxigênio, mais gás carbônico e mais acidose locais, perpetuando plegia da musculatura lisa.

Quando relacionado a plegia da musculatura lisa, invariavelmente é causado por medicamentos que relaxam a musculatura lisa, utilizados para tratamento da disfunção.

Com relação ao aumento da viscosidade sanguínea, pode ser causada por doenças hematológicas, principalmente anemia falciforme. Priapismo secundário à anemia falciforme é responsável por aproximadamente 23% dos casos de adultos e 63% dos casos em crianças. Cerca de 50% dos pacientes com leucemia granulocítica crônica podem evoluir com priapismo.

Priapismo isquêmico é uma emergência. A resolução de priapismo isquêmico é caracterizada pelo retorno do pênis a um estado flácido não doloroso. No entanto, em muitos casos, ereções persistentes, equimoses, edema e resposta parcial podem ocorrer e podem limitar a resolução do priapismo. Resolução do priapismo pode ser verificada por medição dos gases sanguíneos cavernosos ou medição do fluxo sanguíneo por ultrassonografia com doppler.

Outras causas de priapismo isquêmico são:

***Quadro 1**. Condições associadas com priapismo de baixo fluxo.*

• Doença falciforme
• Hemoglobinopatia de Olmsted
• Talassemia
• Leucemias
• Policitemia
• Farmacoterapia intracavernosa: papaverina, Trimix, Bimix, alprostadil
• Antipsicóticos: clorpromazina
• Antidepressivos: trazodona
• Drogas: cocaína
• Doenças neoplásicas: pênis, uretra, próstata, bexiga, rins, testículos
• Nutrição parenteral hiperlipídica
• Pacientes em hemodiálise usando eritropoietina
• Tratamento com heparina
• Doenças neurológicas: trauma raquimedular
• Anestesia geral ou regional

• Priapismo não isquêmico (arterial ou de alto fluxo)- é uma ereção, não sexual, persistente, causada pela entrada de fluxo arterial não controlado nos corpos cavernosos. Gases sanguíneos cavernosos não são hipóxicos ou acidóticos. Normalmente a ereção não é totalmente rígida, nem dolorosa. Antecedente de trauma é a etiologia mais comumente descrita geralmente associada a um trauma perineal que provoca formação de fístula na artéria cavernosa drenando diretamente no corpo cavernoso. Priapismo não isquêmico não requer tratamento de emergência. O paciente não refere dor e esse tipo de afecção não se correlaciona com necrose e com fibrose dos corpos cavernosos. O sangue que preenche os corpos cavernosos é rico em oxigênio e pobre em gás carbônico. O indivíduo pode permanecer com esse tipo de priapismo indefinidamente. Existem relatos na literatura de pacientes com meses de priapismo de alto fluxo.

Resolução de priapismo não isquêmico é caracterizada pelo retorno a um pênis completamente flácido.

A agulha para injeção de fármacos no interior do corpo cavernoso também pode induzir a formação de fístulas e, consequente, de priapismo de alto fluxo. Outra causa menos frequente é a revascularização peniana.

• Priapismo recorrente (intermitente) - é uma forma recorrente de priapismo isquêmico em que ereções indesejadas e dolorosas ocorrem repetidamente intercaladas com períodos de detumescência. Esse termo identifica um paciente cujo padrão de priapismo isquêmico recorrente encoraja a procura de opções para a prevenção de episódios futuros. Na maioria das vezes o indivíduo apresenta alguma patologia hematológica, mais notadamente anemia falciforme.

Diagnóstico

O diagnóstico de priapismo é evidente no paciente não tratado. A avaliação de priapismo deve se concentrar na diferenciação de priapismo isquêmico do não isquêmico (Tabela 1). Uma vez feita essa diferenciação, o tratamento adequado pode ser determinado e iniciado. A avaliação do paciente com priapismo tem três componentes: história clínica, exame físico e avaliação laboratorial e radiológica.

***Tabela 1.** Diferenciação de priapismo isquêmico do não isquêmico.*

Achados	Priapismo isquêmico	Priapismo não isquêmico
Rigidez total	Presente	Nem sempre
Dor peniana	Presente	Pouca ou nenhuma
Gasometria alterada	Sim	Não
Doença hematológica	Frequente	Infrequente
Uso de drogas intracavernosa	Sim	Não
Trauma perineal	Não	Possível
Tumescência peniana crônica bem tolerada	Não	Frequente

História clínica

Compreender a história do episódio de priapismo é importante porque a história e a etiologia podem determinar o tratamento mais eficaz. Características que devem ser identificadas são:

- Duração da ereção;
- Grau de dor (priapismo isquêmico é doloroso, enquanto o priapismo não isquêmico geralmente não é);
- História anterior de priapismo e seu tratamento;
- Uso de drogas que possam ter precipitado o episódio (anti-hipertensivos, anticoagulantes, antidepressivos e outras drogas psicoativas, álcool, maconha, cocaína e outras substâncias ilegais, e agentes vasoativos usados para a terapia de injeção intracavernosa como alprostadil, papaverina, prostaglandina E1, fentolamina e outros);
- História de trauma pélvico, genital ou perineal;
- História de anemia falciforme ou outras doenças hematológicas.

Exame físico

A genitália, períneo e abdômen devem ser cuidadosamente examinados. Em pacientes com priapismo, os corpos cavernosos são afetados, enquanto o corpo esponjoso e a glande do pênis não são. Em pacientes com priapismo isquêmico, os corpos cavernosos são muitas vezes completamente rígidos. Em pacientes com priapismo não isquêmico, os corpos cavernosos são tipicamente tumescentes, mas podem não ser completamente rígidos (Tabela 1). Exames abdominal, pélvico e perineal podem revelar indícios de trauma ou malignidade.

Avaliação laboratorial e radiológica

A avaliação laboratorial de pacientes com priapismo deve incluir um hemograma completo, com atenção especial para a contagem de glóbulos brancos, diferencial de glóbulos brancos e contagem de plaquetas. Infecções agudas ou anomalias hematológicas que possam causar priapismo, como anemia falciforme, leucemia e alterações plaquetárias, podem ser sugeridas ou identificadas pelo hemograma.

A contagem de reticulócitos é frequentemente elevada em homens com anemia falciforme. Eletroforese de hemoglobina identifica a presença de anemia falciforme ou traço, assim como outras hemoglobinopatias. Hemoglobinopatias não estão confinadas a negros do sexo masculino, mas podem ser encontradas na cor branca, especialmente de origem Mediterrâneo (por exemplo, talassemia); assim sendo, a contagem de reticulócitos e eletroforese de hemoglobina devem ser consideradas em todos os pacientes, a menos que haja outra causa óbvia de priapismo. No entanto, num cenário de emergência, análise de hemoglobina não pode produzir resultados em tempo hábil. Em tais casos, a triagem para a doença falciforme ou traço deve ser realizada por qualquer teste ou exame de esfregaço periférico, de preferência com a consulta por um hematologista e posterior confirmação por meio de eletroforese de hemoglobina.

Pesquisa de drogas psicoativas e toxicológico de urina podem ser feitos (se suspeita), pois doses padrão de antidepressivos e outras drogas psicoativas, bem como overdoses de drogas legais e ilegais, podem causar priapismo.

Gasometria dos corpos cavernosos e ultrassonografia com Doppler peniano são atualmente os métodos mais confiáveis para o diagnóstico diferencial de priapismo isquêmico do não isquêmico. O sangue aspirado do corpo cavernoso em pacientes com priapismo isquêmico é hipóxico e, por conseguinte, escuro, enquanto o sangue do corpo cavernoso em pacientes com priapismo não isquêmico é normalmente oxigenado e, por conseguinte, vermelho brilhante. Gasometria do priapismo isquêmico tem tipicamente um $PO_2 < 30$ mmHg, $PCO_2 > 60$ mmHg e pH < 7,25. Gasometria dos corpos cavernosos de um paciente com priapismo não isquêmico é semelhante aos gases sanguíneos de sangue arterial, enquanto a gasometria do pênis flácido possui níveis de gases sanguíneos aproximadamente iguais aos de sangue venoso normal.

Ultrassonografia com Doppler pode ser utilizada como alternativa à gasometria do sangue cavernoso para diferenciação de priapismo isquêmico e não isquêmico. Os pacientes com priapismo isquêmico têm pouco ou nenhum fluxo sanguíneo nas artérias cavernosas, enquanto pacientes com priapismo não isquêmico têm velocidade de fluxo sanguíneo normal ou alto nas artérias cavernosas. Ultrassonografia revelará também a ausência de qualquer fluxo de sangue significativo dentro dos corpos cavernosos. Ela pode também ser realizada como um teste de rastreamento para detectar anomalias anatômicas, como fístula artéria cavernosa ou pseudoaneurisma, em homens que já têm o diagnóstico de priapismo não isquêmico. Essas alterações são mais frequentemente associadas a uma lesão ou trauma escrotal e são, portanto, mais frequentemente encontradas nas porções perineais dos corpos cavernosos. Dessa forma, o exame deve ser realizado na posição de litotomia, com avaliação do períneo e depois ao longo do eixo inteiro do pênis.

Arteriografia peniana pode ser utilizada como adjuvante na pesquisa e localização de uma fístula em artéria cavernosa. Como a ultrassonografia, em grande parte substitui a arteriografia para o diagnóstico de fístula em artéria cavernosa, a arteriografia geralmente é realizada apenas para tratamento, como parte de um procedimento de embolização.

Em resumo, os testes laboratoriais e radiológicos que devem ser considerados na avaliação diagnóstica de priapismo são:

- Hemograma;
- Contagem de reticulócitos;
- Eletroforese de hemoglobina;
- Triagem de medicamentos psicoativos;
- Toxicológico de urina;
- Gasometria dos corpos cavernosos;
- Ultrassonografia com Doppler;
- Arteriografia peniana.

Tratamento

Priapismo isquêmico

Priapismo isquêmico é um problema grave com grande potencial de lesão dos corpos cavernosos ao longo do tempo. Embora a etiologia do priapismo isquêmico possa ser um fator importante para tratamento futuro do paciente (para evitar episódios subsequentes), raramente é relevante na conduta inicial do priapismo isquêmico. Como a resposta ao tratamento nem sempre é previsível, a abordagem é feita passo a passo, iniciando-se com uma injeção intracavernosa de um alfa-adrenérgico (agente simpaticomimético), com ou sem drenagem do sangue retido, e seguido, quando necessário, por um procedimento de derivação cirúrgica.

Em pacientes com algum distúrbio subjacente, como anemia falciforme ou outra doença hematológica, o tratamento sistêmico da doença subjacente não deve ser realizado como o único tratamento para priapismo isquêmico. O priapismo isquêmico requer tratamento intracavernoso, e este deve ser administrado concomitantemente. Priapismo isquêmico funciona como uma síndrome compartimental e, portanto, requer tratamento intracavernoso urgente. Há casos descritos na literatura, com resolução de 0-37%, de pacientes com anemia falciforme tratados apenas com tratamento sistêmico (transfusão sanguínea, alcalinização, hidratação, oxigênio), porém as taxas de resolução são muito melhores quando associadas a terapias dirigidas ao pênis. Além disso, muitos dos "sucessos" de tratamento com a terapia sistêmica ocorreram após períodos muito longos de isquemia e o que pode comprometer o resultado final na história natural de priapismo isquêmico. Mesmo sem tratamento, todo priapismo se resolverá, mas a função erétil poderá ser comprometida. Revisão dos casos publicados de priapismo isquêmico geridos apenas com tratamentos sistêmicos mostrou que 7 de 20 (35%) pacientes apresentavam disfunção erétil. Assim, enquanto o tratamento sistêmico pode vir a se revelar eficaz, os dados atuais sugerem que qualquer atraso no tratamento direto, ou seja, tratamento intracavernoso, do pênis não se justifica.

As propriedades vasoativas das drogas simpaticomiméticas conferem a esses agentes o potencial de aliviar o priapismo, facilitando o mecanismo de detumescência. Uma revisão da literatura revela resolução significativamente mais elevada do priapismo após injeção simpaticomimética com ou sem irrigação dos corpos cavernosos (43 a 81%) do que a aspiração com ou sem irrigação sozinha (24 a 36%, ver abaixo). O risco de disfunção erétil após o priapismo também parece ser menor quando são empregados agentes simpaticomiméticos.

Aspiração terapêutica é muitas vezes a primeira manobra empregada, com a punção dos corpos cavernosos com gelco calibroso (Figuras 2A e 2B). Este procedimento reduz a pressão intracorporal facilitando subsequentes injeções intracavernosas. Priapismo isquêmico é resolvido em 36% dos pacientes tratados apenas com aspiração. Outros estudos têm mostrado resolução de priapismo em 24% dos pacientes tratados com aspiração e irrigação. Considerando-se as limitações da literatura, a eficácia de aspiração com ou sem irrigação é de aproximadamente 30%. O médico deverá estar preparado para continuar o tratamento com administração de um agente simpaticomimético se a aspiração terapêutica, com ou sem irrigação, não aliviar o priapismo.

Figura 2A. *Punção aspirativa do corpo cavernoso.*

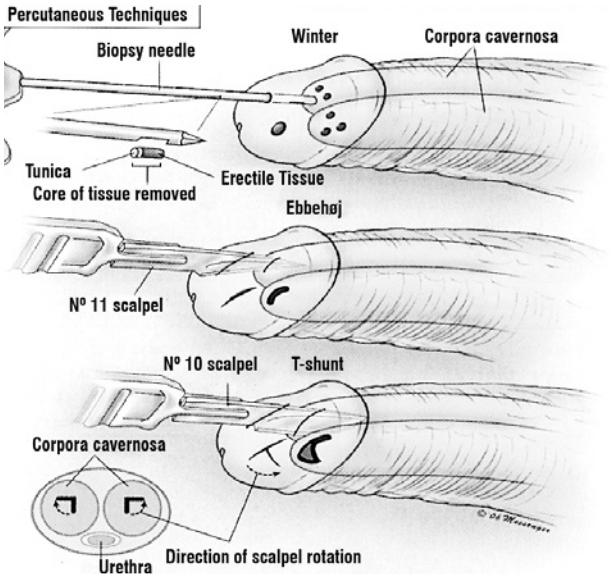


Figura 2B. *Punção aspirativa do corpo cavernoso.*

O valor da aspiração como um adjuvante da injeção simpaticomimética não é claro. Resumo dos dados mostrou uma taxa de resolução de 58% sem recorrência após a injeção simpaticomimética sem aspiração ou irrigação. Uma taxa de resolução de 77% foi alcançada com injeção simpaticomimética em pacientes que tinham sido submetidos previamente a aspiração ou irrigação dos corpos cavernosos; no entanto, a recorrência ocorreu em 6 de 16 pacientes.

Os fármacos simpaticomiméticos incluem adrenalina, noradrenalina, fenilefrina, efedrina e metaraminol. Não existem comparações diretas publicadas quanto a eficácia desses agentes. Os dados mostram que para todos os pacientes com priapismo isquêmico a resolução ocorreu em 81% dos casos tratados com adrenalina, 70% com metaraminol, 43% com norepinefrina e 65% com fenilefrina. A função erétil pós-tratamento não foi relatada na maioria dos estudos publicados, no entanto, entre aqueles em que foi relatada, a disfunção erétil foi encontrada em apenas um paciente após o tratamento por injeção simpaticomimética.

Muitos agentes simpaticomiméticos (por exemplo, adrenalina) são ativadores diretos de ambos os receptores alfa e beta-adrenérgicos. Ações indiretas destas drogas geralmente incluem a estimulação da liberação de norepinefrina endógena com efeitos alfa e beta mistos, gerando efeitos secundários cardiovasculares na vasculatura periférica (efeitos alfamediados – hipertensão) e no coração (betamediados – inotrópico e cronotrópico positivo).[3] A eficácia terapêutica desses agentes para o priapismo depende de vasoconstrição mediada pelo receptor alfa dentro dos corpos cavernosos. Fenilefrina é um agente agonista alfa-1 seletivo que promoverá contração da musculatura lisa do corpo cavernoso, podendo liberar veias emissárias, drenagem do sangue represado e resolução do priapismo. A vantagem da fenilefrina é seu metabolismo rápido, sua ação seletiva nos receptores alfa e o fato de não agir nos receptores beta. Assim, tem o efeito terapêutico desejado para o tratamento de priapismo, minimizando outros efeitos adversos potenciais. Sendo assim, o uso de fenilefrina para injeção intracavernosa é recomendado, visto que este agente minimiza o risco de efeitos secundários cardiovasculares que são mais comuns nos outros medicamentos simpaticomiméticos. Durante e após a injeção intracavernosa de drogas simpaticomiméticas, o médico deve observar o paciente para os sintomas subjetivos e achados objetivos consistentes com os conhecidos efeitos indesejáveis desses agentes: hipertensão arterial aguda, dor de cabeça, bradicardia reflexa, taquicardia, palpitações e arritmia cardíaca. Em pacientes com alto risco cardiovascular, monitorização da pressão arterial e eletrocardiográfica é recomendada.

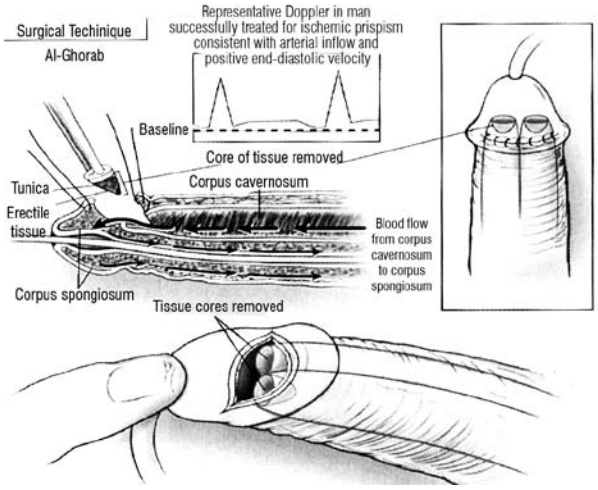
Para injeções intracavernosas em doentes adultos, a fenilefrina deve ser diluída com solução salina até uma concentração de 100 a 500 mcg/mL, e injeções de 1 mL devem ser feitas a cada 3 a 5 minutos por cerca de uma hora, antes de se definir que o tratamento não foi bem-sucedido. Menores concentrações em volumes menores devem ser usadas em crianças e pacientes com doença cardiovascular grave.

A literatura não contém dados que suportam o uso do tratamento oral com drogas simpaticomiméticas para o priapismo isquêmico. Embora no caso de ereções prolongadas (não priapismo) em função da terapia de injeção intracavernosa para disfunção erétil, o tratamento com terbutalina oral pode apresentar alguma resposta. Dois estudos randomizados controlados examinaram o uso de terbutalina oral em pacientes com ereções prolongadas com menos de 4 horas de duração após a estimulação farmacológica de uma ereção e, apesar da falta de significância estatística, mostraram uma taxa de resolução de 65%.[4] Não há nenhuma evidência da eficácia da pseudoefedrina oral no tratamento do priapismo ou da ereção prolongada.

O tratamento cirúrgico com shunt não deve ser considerado como primeira linha de terapia.[5,6] A decisão de iniciar a cirurgia ocorre após a falha das intervenções não cirúrgicas. No entanto, a decisão de quando terminar procedimentos não cirúrgicos e prosseguir com a cirurgia dependerá da duração do priapismo. Para priapismo isquêmico de duração prolongada, resposta às injeções intracavernosa de simpaticomiméticos torna-se cada vez mais improvável. A fenilefrina é menos eficaz em priapismo de mais de 48 horas de duração pelo fato de a isquemia e acidose diminuírem a resposta do músculo liso para injeção intracavernosa de simpaticomiméticos.[7] Em particular, a injeção de simpaticomiméticos após 72 horas oferece menor probabilidade de resolução bem-sucedida e um procedimento cirúrgico de derivação frequentemente é necessário para restabelecer a circulação do corpo cavernoso.

Uma derivação cavernoesponjosa distal deve ser a primeira escolha, por ser de mais fácil execução e ter menor número de complicações. Esse tipo de derivação pode ser realizada com uma agulha de biópsia (Winter) ou uma lâmina 11 (Ebbehoj) inserida de forma percutânea através da glande (Figura 3). Também pode ser realizada através da excisão de um pedaço da túnica albugínea da ponta do corpo cavernoso (Al-Ghorab) (Figura 4). Os shunts cirúrgicos proximais, como Quackels (derivação proximal entre corpo cavernoso e corpo esponjoso) ou Grayhack (derivação entre o corpo cavernoso e a veia safena), são reservados para a falha dos shunts distais na tentativa de aliviar o priapismo (Figuras 5, 6, 7 e 8). Esses procedimentos proximais são mais demorados e tecnicamente mais difíceis, com relatos de eventos adversos graves, como fístula uretral e cavernosite purulenta após Quackels[8] e embolia pulmonar após Grayhack.[9]

Figura 3.



- Winter: agulha de biopsia;
- Ebbehoj: bisturi lâmina 11;
- Lue: incisão em T com lâmina de bisturi.

Figura 4. *Al-Ghorab: excisão do tampo do corpo cavernoso.*

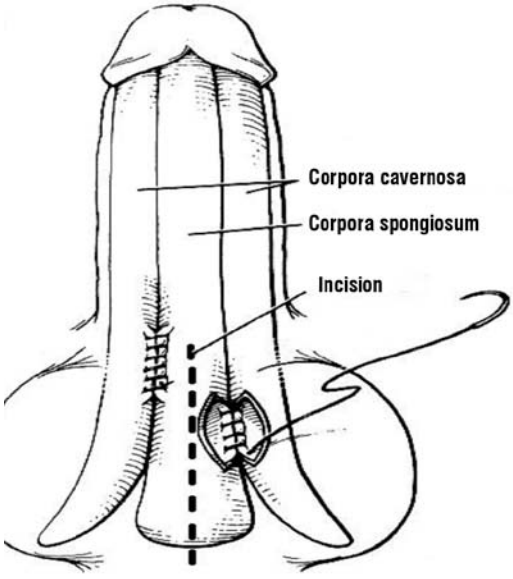


Figura 5. *Quackles: derivação esponjocavernosa proximal com abordagem penoescrotal.*

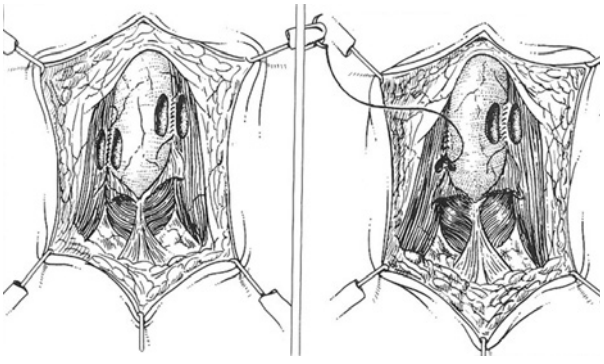


Figura 6. *Sacher: derivação esponjocavernosa proximal com abordagem perineal.*

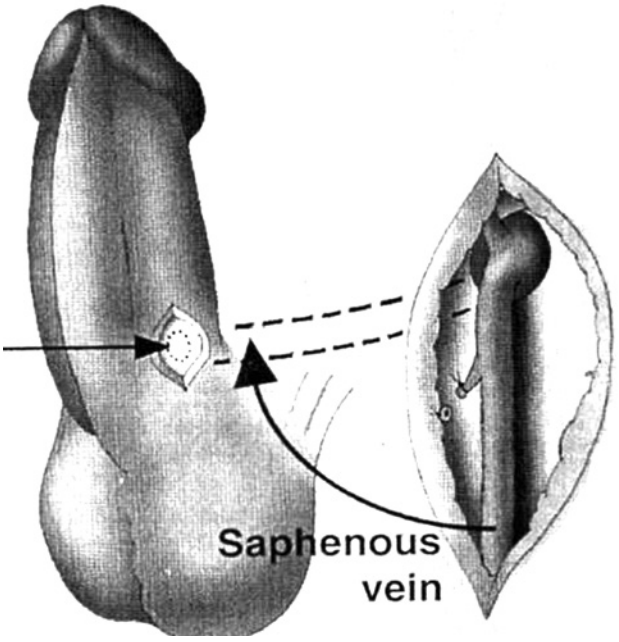
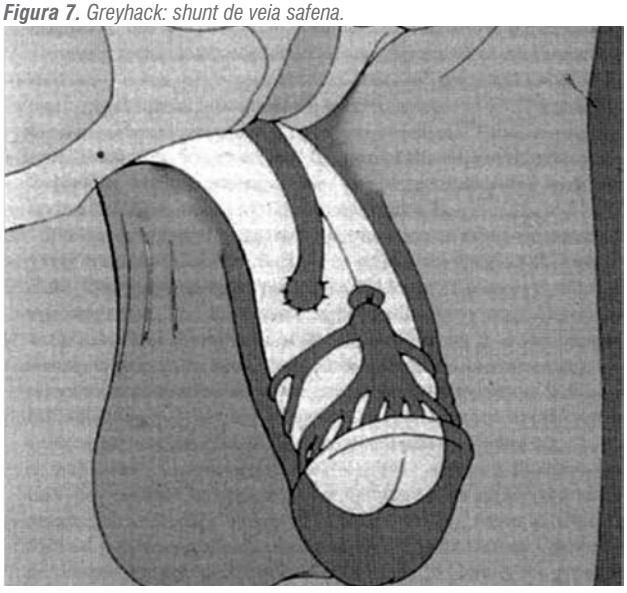


Figura 7. *Greyhack: shunt de veia safena.*



Dos métodos de derivação distais cavernoesponjosos, a excisão de ambas as pontas do corpo cavernoso (Al-Ghorab) é o mais eficaz e pode ser realizada mesmo que os outros procedimentos distais falhem. Na maioria dos casos, as derivações fecharão com o tempo. No entanto, em longo prazo a patência da derivação pode levar a disfunção erétil.[10] Os dados limitados da literatura impedem uma recomendação com relação a maior eficácia de um procedimento sobre o outro, com taxas de resolução de 74% para o Al-Ghorab, 73% para Ebbehoj, 66% para Winter, 77% para Quackels, e 76% para Grayhack. As taxas de disfunção erétil são mais elevadas para as derivações proximais, Quackels e Grayhack, (cerca

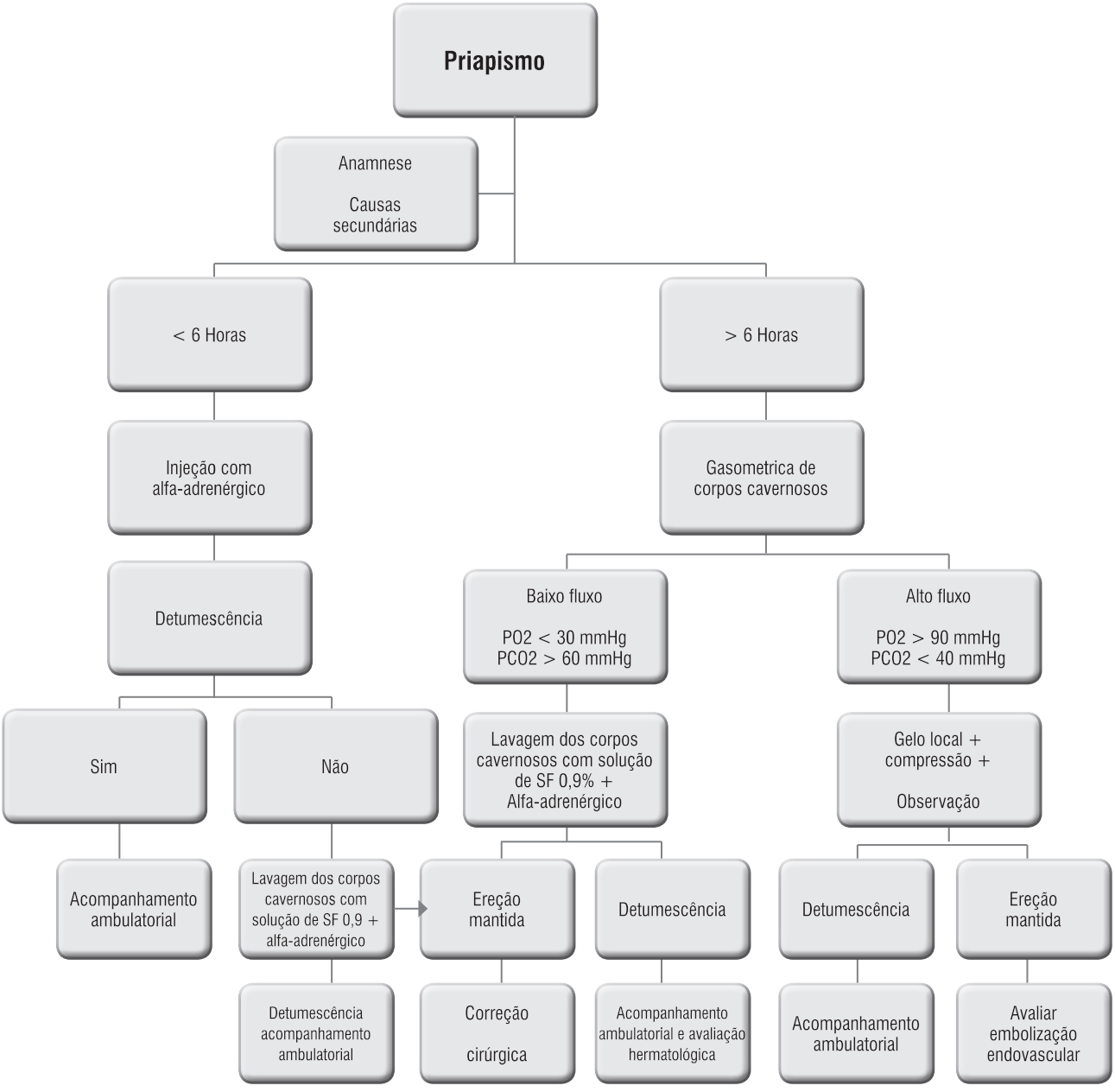
de 50%) do que para as derivações distais (25% ou menos). No entanto, a seleção do paciente e o tempo de tratamento podem ser a principal explicação para estas diferenças.

Prótese peniana pode ser uma forma de tratamento do priapismo na fase aguda, na fase de recorrência e da possível disfunção erétil de difícil resolução que poderá instalar-se no futuro. Entretanto, colocação de prótese peniana em corpo cavernoso fibrosado por priapismo é difícil e sujeita a muitas complicações. Alguns autores recomendam o implante precoce da prótese peniana na fase aguda, principalmente após falha dos shunts distais e proximais, mas o momento exato para seu implante ainda não é claro. Há duas vantagens distintas para implante imediato da prótese peniana: fibrose corpocavernosa ainda não está estabelecida e a preservação do comprimento peniano. O cirurgião deve estar familiarizado com as possíveis técnicas adicionais para reforço da túnica albugínea fragilizada pelas derivações anteriores.[11]

Priapismo não isquêmico

Priapismo de alto fluxo é uma forma rara de priapismo causado pelo influxo arterial descontrolado. Esta condição pode ser consequente a um trauma perineal com laceração da artéria cavernosa, no entanto, muitos pacientes não têm nenhuma causa aparente subjacente. A resolução espontânea pode ocorrer em até 62% dos casos de priapismo não

Figura 8. *Barry: shunt de veia dorsal.*



isquêmico não tratado, com queixa de dificuldades de ereção associada em um terço dos pacientes.

Foram relatados raros casos de priapismo de alto fluxo após a resolução de um priapismo isquêmico, mas sua causa não é compreendida.[12] Um mecanismo possível seria a ruptura da anatomia arteriolar ou sinusoidal[13] e a desregulação do mecanismo de vasoconstrição e relaxamento após o dano isquêmico.[14]

A punção aspirativa dos corpos cavernosos é utilizada para o diagnóstico do priapismo não isquêmico, porém a aspiração, com ou sem injeção de agentes vasoconstritores, não tem demonstrado eficácia terapêutica. No paciente com priapismo não isquêmico, a administração de agentes simpaticomiméticos pode levar a efeitos sistêmicos adversos significativos em função do grande influxo arterial e retorno venoso característico dessa condição. A injeção de azul de metileno, um inibidor da guanilatociclase, pode ter alguma eficácia.[15] No entanto, os dados limitados sobre os resultados do tratamento de priapismo não isquêmico com azul de metileno impedem qualquer recomendação sobre esta abordagem.

O tratamento inicial do priapismo não isquêmico deve ser a observação.[16] Intervenções invasivas imediatas (embolização ou cirurgia) podem ser realizadas a pedido do paciente, mas devem ser precedidas de uma discussão aprofundada sobre as chances de resolução espontânea, riscos relacionados de disfunção erétil com intervenção e a falta de consequências significativas esperadas com a observação e intervenção tardia, se necessária.

O priapismo arterial não é uma emergência e, muitas vezes, se resolve sem tratamento. Medidas locais de tratamento, como gelo, podem ser empregadas, no entanto, não há dados suficientes para concluir que as medidas conservadoras locais gerem qualquer benefício adicional, além da taxa de resolução espontânea. Vários relatos de caso publicados são bastante notáveis para mostrar que o tempo de trauma para apresentação do priapismo, que vão de dias a anos, não tem impacto significativo sobre o resultado posterior, e que muitos pacientes permanecem potentes após a resolução espontânea do priapismo.

A embolização arterial seletiva é recomendada para manejo de priapismo não isquêmico em pacientes que solicitam tratamento. Coágulos autólogos e géis absorvíveis, que são não permanentes, são preferíveis aos coils e produtos químicos, que são permanentes, no manejo da radiologia intervencionista no priapismo não isquêmico.

Embora os dados não sejam robustos o suficiente para determinar os efeitos do uso de materiais permanentes, a literatura sugere que os materiais não absorvíveis utilizados durante a embolização representam um maior risco para a disfunção erétil e outras complicações do que os materiais absorvíveis. Diversas séries documentaram a eficácia de materiais absorvíveis como coágulos de sangue autólogos e esponjas de gelatina para embolização. Técnicas de embolização permanentes têm utilizado coils, etanol, partículas de álcool polivinílico e cola de acrílico. A literatura revisada mostrou resolução do priapismo de alto fluxo em 78% dos casos tratados com tecnologias de embolização permanentes e uma taxa de disfunção erétil associada de 39%. Em contraste, as tecnologias de embolização temporárias apresentam uma taxa de resolução de 74% e de 5% de disfunção erétil associada.

Existem poucas séries publicadas sobre tratamento cirúrgico de priapismo de alto fluxo e não há ensaios controlados comparando observação, embolização ou cirurgia. Exploração do pênis e ligadura cirúrgica direta de fístulas sinusoidais ou pseudoaneurismas têm eficácia em até 63% dos casos com uma taxa associada a disfunção erétil de 50%. O tratamento cirúrgico de priapismo não isquêmico é a última opção para casos de longa duração em que uma massa cística com uma parede grossa podem ser visualizados na ultrassonografia com Doppler. Os pacientes que recebem este tratamento geralmente foram submetidos a outras terapias e a taxa de disfunção erétil pode refletir este viés de seleção. O tratamento cirúrgico de priapismo de alto fluxo é o último recurso e deve ser realizado com ultrassonografia com Doppler intraoperatório.

Priapismo recorrente

Os pacientes com priapismo isquêmico podem desenvolver um padrão de recorrência ao longo do tempo, que é distinto da persistência ou recorrência rápida de um único episódio de priapismo. Esse padrão de recorrência, conhecido como priapismo intermitente, desafia o médico a desenvolver uma estratégia de manejo para prevenir futuros episódios de priapismo. Cada episódio de priapismo isquêmico nesses pacientes deve ser gerido conforme descrito nas seções anteriores deste capítulo. Embora a etiologia do priapismo recorrente isquêmico é frequentemente idiopática, pacientes com anormalidades hematológicas, como anemia falciforme, são mais propensos ao desenvolvimento de priapismo recorrente.

Há vários relatos na literatura de priapismo intermitente em crianças e adultos.[17,18] Cada episódio de priapismo nesses pacientes é distinto, com vários episódios ao longo do tempo. Anormalidades hematológicas são comumente presente em crianças com esse transtorno, mas a condição é frequentemente idiopática em adultos. Uma vez que o priapismo tenha recorrido, representando uma falha da estratégia de prevenção, o paciente deve ser administrado como uma emergência, como descrito acima.

Historicamente, as estratégias de manejo do priapismo intermitente incluíam a prevenção de episódios de priapismo com terapias sistêmicas, intervenção precoce do paciente com autoinjeção de agentes simpaticomiméticos e, como último recurso, colocação cirúrgica de uma prótese peniana. Terapias sistêmicas propostas para a prevenção de priapismo incluíram agentes hormonais [17,19,20-23], baclofeno, digoxina[24] e terbutalina.[25] Embora terbutalina tenha demonstrado eficácia no tratamento de ereções prolongadas, existe pouca evidência para apoiar a sua utilização neste contexto clínico. Digoxina não tem eficácia comprovada no tratamento de priapismo. Recentemente, dois casos de priapismo recorrente foram tratados

com sucesso com baclofeno oral. Inibidores da fosfodiesterase-5 estão sendo utilizados experimentalmente com base na teoria de que priapismo seria uma disfunção do mecanismo de relaxamento relacionado com a fosfodiesterase-5.[26,27]

A terapia hormonal tem como objetivo suprimir os níveis séricos de testosterona por inibição do feedback (dietilestilbestrol), bloqueando os receptores de andrógenos (antiandrogênios) e inibição da glândula pituitária (agonista de GnRH). Há pouca informação sobre a eficácia e segurança da maioria desses agentes e nenhum foi investigado utilizando modelos de estudo controlados. Agentes hormonais, especificamente os agonistas de GnRH, parecem ser eficazes e apesar de reduzirem a libido, a maioria dos pacientes ainda é capaz de se envolver em atividade sexual.[18-22] O uso de dietilestilbestrol tem mais riscos, incluindo ginecomastia e eventos tromboembólicos.

Os agentes hormonais possuem efeito contraceptivo e interferem na maturação sexual normal, além de poderem interferir no tempo de fechamento das placas epifisárias. Portanto, esses agentes são contraindicados em crianças que não completaram seu crescimento e maturação sexual e em pacientes que estão tentando engravidar.

Vários estudos têm mostrado que a administração precoce pelo paciente de injeção intracavernosa de simpaticomiméticos pode ser uma estratégia eficaz para evitar a hospitalização de pacientes com priapismo recorrente.[18,22,28,29] Esta estratégia não é melhor que a terapia sistêmica, pois, em tais casos, é o priapismo isquêmico que está sendo tratado, e não a prevenção de um novo episódio de priapismo, além de todo o potencial de efeitos adversos da administração sistêmica inadvertida de simpaticomiméticos. Pacientes que não podem ser tratados com terapia hormonal podem ser manejados com a autoinjeção de simpaticomiméticos. Os pacientes devem ser orientados quanto ao local de injeção, dosagem, efeitos colaterais sistêmicos e duração da ereção antes de realizar autoinjeção com agentes simpaticomiméticos.

A autoinjeção intracavernosa de fenilefrina deve ser considerada em pacientes que falham ou rejeitam o tratamento sistêmico da priapismo intermitente.

Conclusão

Claramente, apesar da sua baixa incidência e do considerável desafio de proporcionar um tratamento bem-sucedido, o priapismo deve ser encarado como uma emergência médica, que pode resultar em disfunção erétil definitiva se o tratamento for protelado.

O tratamento imediato do priapismo isquêmico deve ser a regra, enquanto observação cabe ao priapismo de alto fluxo, com o objetivo sempre de preservar a função erétil do paciente.

Referências

1. El-Bahnasawy, M. S., Dawood, A., and Farouk, A. Low-flow priapism: risk factors for erectile dysfunction. BJU Int, 89: 285, 2002.
2. Spycher, M. A. and Hauri, D. The ultrastructure of erectile tissue in priapism.J Urol, 135: 142, 1986.
3. Hoffman, B. “Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists”. In: Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics. Edited by J. G. Hardman, L. E. Limbird, and A. G. Gilman. New York: McGraw-Hill Professional Publishing, chapter 10 pp 215-268, 2001.
4. Lowe, F. C. and Jarow, J. P. Placebo-controlled study of oral terbutaline and pseudoephedrine in management of prostaglandin E1-induced prolonged erections. Urology, 42: 51, 1993.
5. Nitahara, K.S., and Lue T.F. Priapism. In: Glenn’s Urologic Surgery. S. D. Graham, Jr., J. F. Glen, and C. C. Carson. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998.
6. Hinman F. Jr., Donley S., and Stempen P.H. Atlas of Urologic Surgery Second Editon. Philadelphia: WB Saunders, section 6, pp 177-228, 1998.
7. Broderick, G. A. and Harkaway, R. Pharmacologic erection: time-dependent changes in the corporal environment. Int J Impot Res, 6: 9, 1994.
8. OchoaUrdangarain, O. and Hermida Perez, J. A. [Priapism. Our experience]. Arch EspUrol, 51: 269, 1998.
9. Kandel, G. L., Bender, L. I., and Grove, J. S. Pulmonary embolism: a complication of corpus-saphenous shunt for priapism. J Urol, 99: 196, 1968.
10. Kulmala, R. V., Lehtonen, T. A., Lindholm, T. S., and Tammela, T. L. Permanent open shunt as a reason for impotence or reduced potency after surgical treatment of priapism in 26 patients. Int J Impot Res, 7: 175, 1995.
11. Ralph DJ, Garaffa G, Muneer A, et al. The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism. EurUrol2009;56:1033–8.
12. Seftel, A. D., Haas, C. A., Brown, S. L., Herbener, T. E., Sands, M., and Lipuma, J. High flow priapism complicating veno-occlusive priapism: pathophysiology of recurrent idiopathic priapism? J Urol, 159: 1300, 1998.
13. Matson, S., Herndon, C. D. A., and Honig, S. C. Pathophysiology of “low flow” priapism: Intermediate phase- evidence of “high flow” defined with duplex ultrasound. Int J Impot Res, 11: S27, 1999.
14. Bastuba, M. D., Saenz de Tejada, I., Dinlenc, C. Z., Sarazen, A., Krane, R. J., and Goldstein, I. Arterial priapism: diagnosis, treatment and long-term followup. J Urol, 151: 1231, 1994.
15. Steers, W. D. and Selby, J. B. Jr. Use of methylene blue and selective embolization of the pudendal artery for high flow priapism refractory to medical and surgical treatments. J Urol, 146: 1361, 1991.
16. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebret T, Levine L, et al. Priapism. J Sex Med 2004;1(1):116-20. Ilkay AK, Levine LA.Conservative management of high flow priapism.Urology. 1995;46(3):419-24.
17. Gbadoe, A. D., Assimadi, J. K., and Segbena, Y. A. Short period of administration of diethylstilbestrol in stuttering priapism in sickle cell anemia. Am J Hematol, 69: 297, 2002.
18. Virag, R., Bachir, D., Lee, K., and Galacteros, F. Preventive treatment of priapism in sickle cell disease with oral and self-administered intracavernous injection of etilefrine. Urology, 47: 777, 1996.
19. Dahm, P., Rao, D. S., and Donatucci, C. F. Antiandrogens in the treatment of priapism . Urology, 59: 138, 2002.
20. Levine, L. A. and Guss, S. P. Gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of sickle cell anemia-associated priapism. J Urol, 150: 475, 1993.
21. Serjeant, G. R., de Ceulaer, K., and Maude, G. H. Stilboestrol and stuttering priapism in homozygous sickle-cell disease. Lancet, 2: 1274, 1985.
22. Steinberg, J. and Eyre, R. C. Management of recurrent priapism with epinephrine self- injection and gonadotropin-releasing hormone analogue. J Urol, 153: 152, 1995.
23. Rourke, K.F., Fischler, A.H., and Jordan, G.H. Treatment of recurrent idiopathic priapism. J Urol, 168: 2552, 2002.
24. Gupta, S., Salimpour, P., Saenz de Tejada, I., Daley, J., Gholami, S., Daller, M., et. al. A possible mechanism for alteration of human erectile function by digoxin: inhibition of corpus cavernosum sodium/potassium adenosine triphosphatase activity. J Urol, 159: 1529, 1998.
25. Ahmed, I. and Shaikh, N. A. Treatment of intermittent idiopathic priapism with oral terbutaline. Br J Urol, 80: 341, 1997.
26. Bivalacqua TJ, Champion HC, Mason W, et al. Long-term phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy reduces priapic activity in transgenic sickle cell mice. J Urol 2006;175:387.
27. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. J Sex Med 2006;3:1077–84.
28. Gbadoe, A. D., Atakouma, Y., Kusiaku, K., and Assimadi, J. K. Management of sickle cell priapism with etilefrine. Arch Dis Child, 85: 52, 2001.
29. VanDriel, M. F. Joosten E. A. and Mensink H. J. Intracorporeal self-injection with epinephrine as treatment for idiopathic recurrent priapism. EurUrol, 17: 95, 1990.

Capítulo 38

Dr. Daniel Hampl
Dr. Leandro Koifman
Dr. Ricardo de Almeida

Escroto agudo – diagnóstico diferencial e tratamento

Palavras-chave: escroto agudo, gangrena de fournier, torção testicular, abscesso testicular, orquiepididimites

Introdução

Dor e aumento do volume testicular é causa frequente de visita ao setor de emergência. Assim como o abdômen agudo do cirurgião geral, o escroto agudo necessita de diagnóstico rápido e preciso para que a tomada de decisão cirúrgica ou expectante seja adequada. O tempo entre o início da dor e a definição diagnóstica e terapêutica é crucial. História clínica e exame físico são sempre fundamentais e os exames radiológicos, ótimos auxiliares. No entanto, o médico examinador deve ter em mente que em casos de dúvida, a exploração cirúrgica pode ser indicada mesmo sem exames radiológicos comprobatórios.

Diagnóstico diferencial

São inúmeros os diagnósticos a ser considerados, como descrito na tabela 1 a seguir:

Tabela 1. *Diagnósticos diferenciais no escroto agudo.*

Isquemia
Torção de cordão espermático
Torção de apêndice testicular
Infarto testicular – condições tromboembólicas
Tumor de testículo
Infecção
Orquiepididimite
Gangrena de Fournier
Inflamação
Púrpura de Henoch-Schoenlein – vasculite da parede testicular
Trauma
Trauma testicular contuso – ruptura e hematocele
Trauma testicular penetrante
Doenças cutâneas
Virais – molusco e herpes
Dermatoses
Dermatites
Outros
Varicocele
Hidrocele
Espermatocele – ruptura ou edema por congestão vascular
Hérnia inguinal

Os trabalhos mais recentes colocam a torção de testículo, torção de apêndice testicular e orquiepididimite como as três principais causas de escroto agudo. A incidência de cada uma pode variar entre os estudos de acordo com a população estudada: neonatos, lactentes, condições socioeconômicas, etc.[1]

Torção de cordão espermático

Deve ser o diagnóstico a ser excluído no atendimento primário do paciente com dor testicular. O processo de torção pode ser espontâneo ou desencadeado por trau-

ma, e causa dor em consequência de evento isquêmico que, se não revertido, evolui para necrose tecidual com perda funcional do órgão.[2]

Alguns autores discutem a possibilidade de torção desencadeada pelo reflexo cremastérico em meses de frio e indica um possível aumento da incidência dependente da sazonalidade.[3]

O testículo normal é envolvido e fixado posteriormente à túnica vaginal o que permite algum grau de mobilidade. No entanto, em algumas pessoas essa fixação é um pouco mais proximal e permite que o testículo gire livremente no cordão espermático dentro da túnica vaginal. Essa alteração congênita chamada de "testículo em badalo de sino" está relacionada ao principal mecanismo de torção, o intravaginal.[2]

Em neonatos, ainda no processo de descida para o escroto, quando a fixação testicular não se deu por completo, o cordão pode torcer em conjunto com a túnica vaginal e, mais raramente, causar torção extravaginal.[2,4]

O quadro clínico é de dor testicular súbita que pode ser associada ao aumento do volume, febre, náuseas e dor abdominal, principalmente ao longo do trajeto do cordão espermático[5] (Figura 1).

Figura 1. *Exame físico na torção de cordão espermático à direita.*

Arquivo Dr. Daniel Hampl.

Ao exame físico o testículo tende a estar doloroso à palpação, horizontalizado, elevado e com perda do reflexo cremastérico.[6]

O tempo de torção é o principal determinante da conduta na emergência e talvez essa seja a principal informação deste capítulo. É bem documentado que quase a totalidade dos testículos é preservada quando a exploração cirúrgica é realizada dentro das primeiras 6 horas após o início do quadro. À medida que o tempo passa, cerca de 20% serão "salvos" após 12 horas e praticamente todos serão removidos após 24 horas.[7-10]

Infelizmente a taxa de orquiectomia ainda é bastante alta ao redor do mundo e pode variar entre 30-60% em algumas séries.[11]

O exame físico e a história clínica são fundamentais para definir o seu grau de suspeição quanto à possibilidade de torção de testículo. Se a suspeita for alta e o tempo de evolução favorável, a exploração cirúrgica, mesmo sem exames radiológicos, estará muito bem indicada. Assim como no abdômen agudo da cirurgia geral, um percentual pequeno de explorações "desnecessárias" é aceitável no escroto agudo.

Exames de imagem

A ultrassonografia (USG) com Doppler é um exame rápido, de fácil realização e permite que a principal dúvida seja esclarecida: Há diminuição do fluxo? A USG possui sensibilidade que varia de 63-100% e especificidade de 97-100%.[12-14]

A Ressonância Nuclear Magnética e a cintilografia testicular também podem ser utilizadas. No entanto, esses métodos são caros, nem sempre disponíveis nos hospitaisbrasileiros e, principalmente, demandam tempo para realização.[15]

Não podemos nos esquecer de que o tempo não pode ser desperdiçado nesse cenário.

Tratamento

Assim que a torção é diagnosticada ou altamente suspeitada mesmo sem exames radiológicos comprobatórios a exploração cirúrgica está indicada. O objetivo do tratamento é a destorção do cordão comprometido e fixação bilateral dos testículos. Alguns estudos citam manobras manuais para a destorção, mas na maioria deles o sucesso da manobra é confirmado com exploração cirúrgica.

Tendo em mente que o mecanismo que favoreceu a torção do cordão de um lado também costuma estar presente do outro, a fixação do testículo contralateral é mandatória.[16]

Portanto, a conduta deve ser cirúrgica. A incisão na bolsa pode ser mediana na rafe ou tranversal em cada hemibolsa. Após a destorção do testículo comprometido envolvemos em compressa umedecida em soro fisiológico morno. Realiza-se então a fixação do testículo contralateral com, no mínimo, 2 pontos de fio não absorvível envolvendo as túnicas albugínea, vaginal e dartos. É importante ressaltar que a utilização de apenas 1 ponto de fixação pode permitir nova torção no futuro e que a ressecção de apêndices testiculares, caso estejam presentes, deve ser realizada para evitar dúvidas diagnósticas futuras. Após a fixação do testículo sadio, já houve tempo suficiente para reavaliação do testículo isquêmico. Nesse momento, o cirurgião deve observar se o testículo doente assumiu coloração indicativa de boa perfusão tecidual ou se permanece com aspecto isquêmico/necrótico. Caso haja inclinação da equipe à preservação do órgão, a fixação deverá ser realizada. Caso contrário, proceder orquiectomia (Figuras 2, 3 e 4).

Figura 2. *Torção de cordão espermático com necrose tecidual do testículo.*

Arquivo Dr. Daniel Hampl.

Figura 3. *Peça cirúrgica da orquiectomia. A incisão tranversal na albugínea expõe o parênquima testicular necrótico.*

Arquivo Dr. Daniel Hampl.

Figura 4*. Aspecto pós-operatório da orquiectomia à direita com orquidopexia à esquerda.*

Arquivo Dr. Daniel Hampl.

Alguns pacientes, infelizmente, não são diagnosticados e tratados em tempo hábil para preservação do órgão. Nesse caso, o processo com dias de evolução, invariavelmente evolui para necrose tecidual estabelecida, irreversível. Nesse momento, a urgência em realizar a exploração cirúrgica deve levar em consideração alguns pontos importantes:o grau de inflamação local, a idade do paciente e o desejo de restabelecer a estética corporal com implante de prótese testicular que podem ser determinantes na programação cirúrgica.

Em geral, a recomendação é de exploração cirúrgica logo após o diagnóstico de torção. Caso a incisão para o procedimento emergencial tenha sido na bolsa testicular, o implante da prótese deverá ser realizado por via inguinal cerca de 6 meses após para diminuir o risco de extrusão.

O tempo ideal para o procedimento cirúrgico no tratamento dos pacientes com diagnóstico tardio de torção do cordão espermático é bastante discutido. Infecção e risco de extrusão da prótese são os maiores pontos de controvérsia e ainda faltam estudos definitivos para corroborar a melhor conduta.[17]Alguns grupos preferem, em um único tempo cirúrgico, realizar a orquiectomia com implante da prótese por via inguinal e fixar o testículo contralateralmente com incisão na bolsa testicular.

Torção de apêndice testicular

Os apêndices testiculares são formações polipoides que podem estar presentes no testículo ou no epidídimo como resquício do duto de Müller e de Wolff, respectivamente. Por vezes, torcem causando dor por isquemia tecidual com manifestação clínica muito semelhante à torção testicular. No entanto, o cenário clínico costuma ser menos exuberante e com menor resposta inflamatória local (Figura 5).

Figura 5. *Apêndice testicular remanescente dos dutos de Müller.*

Arquivo Dr. Daniel Hampl.

A ultrassonografia com Doppler deve ser realizada com o objetivo de demonstrar a alterações do fluxo sanguíneo e, se realizada por profissional experiente, pode identificar o local da lesão.[18]

Muitas vezes, se não detectado, o quadro evolui para atrofia do apêndice testicular sem maiores implicações ao paciente. Caso a exploração cirúrgica seja realizada, identificaremos isquemia do apêndice que deve ser excisada. É comum que haja mais de um apêndice testicular,e nesse caso todos devem ser excisados para evitar confusão na avaliação de possível quadro semelhante no futuro. A fixação testicular não se justifica nesse cenário.

Trauma

No cenário de trauma, no setor de emergência, muitas vezes nos deparamos com situações dramáticas em que não há dúvida quanto à necessidade de intervenção cirúrgicae muitas vezescom caráter reparador.

O trauma penetrante geralmente necessita de exploração cirúrgica em função do elevado risco de laceração testicular. Quando houver violação da albugínea com exposição de parênquima, deverão ser realizados desbridamento local e síntese da túnica para restabelecer a anatomia.

Grandes questionamentos podem aparecer e gerar discussão entre os profissionais na tomada de decisão quando o mecanismo do trauma é contuso. Podem aparecer hematomas intratesticulares, ruptura testicular e hematocele. Nesses casos, os exames radiológicos são fundamentais para orientar a conduta do urologista em função da dificuldade diagnóstica ao exame físico.[19,20]

Há indicação de exploração cirúrgica quando houver grandes hematomas ou hematomas em expansão, suspeita de ruptura da albugínea, deslocamento proximal do testículo refratário a manobras de redução ou redução do fluxo arterial testicular (Figuras 6 e 7).

Figura 6. *Hematoma de cordão inguinal com ruptura da artéria cremastérica.*

Arquivo Dr. Daniel Hampl.

Figura 7. *Aspecto pós-controle hemostático e drenagem do hematoma.*

Arquivo Dr. Daniel Hampl.

A terapia conservadora com uso de anti-inflamatórios e gelo local pode ser indicada em traumas menores, mas observação clínica ativa e exames radiológicos de controle devem ser realizados.

A abordagem cirúrgica deve ser realizada por meio de incisão que possa ser ampliada em direção ao anel inguinal para permitir a exposição e reparo das estruturas envolvidas.[21]

Infecções

Orquite

A infecção bacteriana isolada dos testículos é evento raro atribuído a sua rica rede vascular que facilita o funcionamento dos mecanismos de defesa naturais. Quando presente, a orquite bacteriana está geralmente associada a epididimite secundária a infecções do trato urinário ou uropatia obstrutiva baixa.[22,23]

No Brasil, área endêmica de tuberculose, o médico examinador não pode se esquecer dessa possibilidade diagnóstica.[24]

Os agentes virais são os principais causadores de orquite na infância e têm o vírus da caxumba como principal agente. Com a popularização da imunização infantil esse quadro se tornou mais raro ainda.[25]

O tratamento deve ser direcionado ao agente causal e envolve repouso, anti-inflamatórios e suspensório escrotal.

Orquiepididimite

O quadro infeccioso se instaura, geralmente, por via ascendente através do duto deferente e costuma estar associado a infecções do trato urinário e uropatia obstrutiva baixa.

Os agentes causais mais comuns podem variar de acordo com a idade. Clamídia e gonococos são frequentes causadores da infecção em adultos jovens sexualmente ativos, enquanto os Gram-negativos da infecção urinária são comuns nos homens acima de 35 anos.[22]

A evolução é gradual, com piora progressiva da dor, erite-

ma e aumento de volume, que pode tomar grandes proporções. É comum haver prostração, febre com calafrios e anorexia.

A ultrassonografia costuma evidenciar aumento do fluxo sanguíneo e pode direcionar para intervenção cirúrgica para possíveis complicações como abscessos locais[4] (Figura 8).

Figura 8. *Orquiepididimite complicada com abscesso; comprovação de coleção purulenta.*

Arquivo Dr. Daniel Hampl.

O tratamento, em geral empírico, envolve antibioticoterapia de acordo com os agentes causais. Ceftriaxona e doxiciclina 100 mg para gonococos e clamídia; quinolonas para os Gram-negativos em pacientes com idade mais avançada.

Gangrena da Fournier

Inicialmente descrita como complicação infecciosa grave perineal, a fasciite necrotizante ou gangrena de Fournier costuma comprometer pacientes imunocomprometidos como etilistas, diabéticos, obesos, cirróticos, idosos. Trata-se de infecção multibacteriana grave que ameaça a vida. Evolui facilmente para sepse e óbito se não tratada ou se tratada tardiamente. Costuma progredir rapidamente (2-3 cm/h) e pode se disseminar superficialmente pela fáscia de Colles, para pênis e escroto pelas fáscias de Buck e Dartos ou para a parede abdominal anterior pela fáscia de Scarpa[26] (Figura 9).

Figura 9. *Gangrena de Fournier; área necrótica central com halo inflamatório.*

Arquivo Dr. Lucas Schulze.

Os principais agentes causais são cepas de estafilococos, estreptococos, enterobactérias, *Clostridium* e *Pseudomonas*.

Dada a gravidade do caso, exige tratamento enérgico geralmente com desbridamento cirúrgico extenso e precoce, reposição hídrica e antibióticos venosos de amplo espectro.

Púrpura de Henoch-Schoenlein

É uma vasculite de vasos de pequeno calibre caracterizada por púrpura, artrite, dor abdominal e hematúria.[27,28]

Não é comum, mas pode causar congestão vascular dolorosa de subcutâneo da bolsa testicular e, mais raramente, de testículo. Poucos casos foram relatados na literatura. No entanto, o quadro pode se apresentar de maneira muito semelhante à torção de cordão espermático.[29,30]

A ultrassonografia com Doppler deve ser realizada para excluir a possibilidade de torção. No entanto, dado o caráter da patologia, o fluxo testicular pode estar levemente alterado e confundir o radiologista. Por isso é comum a exploração cirúrgica nesse cenário apesar de desnecessária.[31]

Tumor de testículo

Este capítulo não se propõe a discutir amplamente a neoplasia testicular, que cresce de maneira lenta e indolor e por vezes atinge proporções inacreditáveis. Em geral, o paciente relapso procura atendimento médico quando a estética o incomoda[32] (Figuras 10 e 11).

Figura 10. *Volumosa lesão expansiva tumoral de testículo esquerdo.*

Arquivo Dr. Daniel Hampl.

No entanto, pequenos infartos teciduais ou hemorragia no interior do tumor podem desencadear dor por isquemia alertando o paciente quanto à anormalidade da situação. Em casos raros, podemocorrer necrose e ulceração da pele da bolsa e infecção secundária associada.

Figura 11. *Tumor de testículo ulcerado para pele com exposição de parênquima testicular e infestação de larvas de moscas.*

Arquivo Dr. Daniel Hampl.

A ultrassonografia pode evidenciar massa intratesticular, mas o urologista deve estar sempre atento ao exame físico para evitar exploração cirúrgica realizada inadvertidamente pela bolsa testicular. Esse acesso cirúrgico viola a túnicas da bolsa testicular e favorece a disseminação de células tumorais.

Quando diagnosticado, deve ser realizada coleta de sangue para dosagem de marcadores tumorais e a exérese cirúrgica por via inguinal está indicada com ligadura mais proximalmente possível do cordão espermático.[33]

Outras causas crônicas agudizadas

Varicocele – dilatação das veias do plexo pampiniforme que pode causar dor testicular crônica. Em alguns pacientes a dor pode se tornar intensa e incapacitante, necessitando de otimização da analgesia para alívio dos sintomas.

Hidrocele e espermatocele – podem se tornar infectadas ou, após trauma, hemorrágicas determinando dor.

Hérnia inguinal ou inguinoescrotal – quando encarcerada ou estrangulada é comum que o urologista seja o primeiro médico a examinar o paciente. Nem sempre o diagnóstico é tão óbvio quanto parece e a atenção ao exame físico minucioso pode evitar condutas equivocadas.

Referências

1. Molokwu CN, Somani BK, Goodman CM. Outcomes of scrotal exploration for acute scrotal pain suspicious of testicular torsion: a consecutive case series of 173 patients. BJU Int. 2011 Mar;107(6):990-3. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09557.x. Epub 2010 Sep 21.
2. Schneck FX, Bellinger ME. Abnormalities of the testis and scrotum and their surgical management. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. Campbell- Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2007:Chapter 127.
3. Korkes F, Cabral PR, Alves CD, Savioli ML, Pompeo AC. Testicular torsion and weather conditions: analysis of 21,289 cases in Brazil. IntBraz J Urol. 2012 Mar-Apr;38(2):222-8.
4. Dogra V, Bhatt S. Acute painful scrotum. RadiolClin North Am. Mar 2004;42(2):349-63.
5. Coley BD. The Acute Pediatric Scrotum. Ultrasound Clinics. 2006;1:485-96.
6. Yang C Jr, Song B, Liu X, Wei GH, Lin T, He DW. Acute scrotum in children: an 18-year retrospective study.PediatrEmerg Care. Apr 2011;27(4):270-4.
7. Cattolica EV, Karol JB, Rankin KN, Klein RS. High testicular salvage rate in torsion of the spermatic cord. J Urol. Jul 1982;128(1):66-8.
8. Ringdahl E, Teague L. Testicular torsion. Am Fam Physician. Nov 15 2006;74(10):1739-43.
9. Kalfa N, Veyrac, Baud C, Couture A, Averous M, Galifer RB. Ultrasonography of the spermatic cord in children with testicular torsion: impacto n the surgical strategy. J Urol. 2004;172:1692-5.
10. Makela E, Lahdes-Vasama T, Rajakorpi H, Wikstrom S. A 19-years rewiew of paediatric patients with acute scrotum. Scandinavian J Surg. 2007;96:62-66.
11. Cost NG, Bush NC, Barber TD, Huang R, Baker LA. Pediatric testicular torsion: demographics of national orchiopexy versus orchiectomy rates. J Urol. Jun 2011;185(6 Suppl):2459-63.
12. Prando D. Torsion of the spermatic cord: the main gray-scale and dopplersonographic signs. Abdom Imaging. Sep-Oct 2009;34(5):648-61.
13. Yagil Y, Naroditsky I, Milhem J, Leiba R, Leiderman M, Badaan S, et al. Role of Doppler ultrasonography in the triage of acute scrotum in the emergency department. J Ultrasound Med. Jan 2010;29(1):11-21.
14. Cassar S, Bhatt S, Paltiel HJ, Dogra VS. Role of spectral Doppler sonography in the evaluation of partial testicular torsion. J Ultrasound Med. Nov 2008;27(11):1629-38.
15. Terai A, Yoshimura K, Ichioka K, Ueda N, Utsunomiya N, Kohei N, et al. Dynamic contrast-enhanced subtraction magnetic resonance imaging in diagnostics of testicular torsion. Urology. Jun 2006;67(6):1278-82.
16. Sessions AE, Rabinowitz R, Hulbert WC, Goldstein MM, Mevorach RA. Testicular torsion: direction, degree, duration and disinformation. J Urol 2003;169:663-5.
17. Okorie CO. Unilateral testicular torsion with necrotic outcome: dilemmas of surgical timing. Urology. 2011 Dec;78(6):1232-4. Epub 2011 Oct 19.
18. Baker LA, Sigman D, Mathews RI, Benson J, Docimo SG. An analysis of clinical outcomes using color doppler testicular ultrasound for testicular torsion. Pediatrics 2000;105:604-7.
19. Chandra RV, Dowling RJ, Ulubasoglu M, Haxhimolla H, Costello AJ. Rational approach to diagnosis and management of blunt scrotal trauma. Urology. Aug 2007;70(2):230-4.
20. Buckley JC, McAninch JW. Use of ultrasonography for the diagnosis of testicular injuries in blunt scrotal trauma. J Urol. Jan 2006;175(1):175-8.
21. Lee SH, Bak CW, Choi MH, Lee HS, Lee MS, Yoon SJ. Trauma to male genital organs: a 10-year review of 156 patients, including 118 treated by surgery. BJU Int. Jan 2008;101(2):211-5.
22. Trojian TH, Lishnak TS, Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview. AmFamPhysician. Apr 1 2009;79(7):583-7.
23. Srougi M. Orquite aguda e abscesso do testículo. In: Cury J, Simonetti R, Srougi M. Urgências em urologia. São Paulo: Sarvier; 1999. p. 29-33.
24. Street E, Joyce A, Wilson J; Clinical Effectiveness Group, British Association for Sexual Health and HIV. BASHH UK guideline for the management of epididymo-orchitis, 2010.Int J STD AIDS. 2011 Jul;22(7):361-5.
25. Luzzi GA, O'Brien TS. Acute epididymitis. BJU Int. May 2001;87(8):747-55
26. Lancerotto L, Tocco I, Salmaso R, Vindigni V, Bassetto F. Necrotizing fasciitis: classification, diagnosis, and management.J Trauma Acute Care Surg. 2012 Mar;72(3):560-6.
27. Gedalia A. Henoch-Schonleinpurpura. CurrRheumatol Rep. Jun 2004;6(3):195-202.
28. O'Brien WM, O'Connor KP, Horan JJ, Eggli DF, Gibbons MD. Acute scrotal swelling in Henoch-Schonlein syndrome: evaluation with testicular scanning. Urology. Apr 1993;41(4):366-8.
29. Clark WR, Kramer SA. Henoch-Schönlein purpura and the acute scrotum.JPediatrSurg 1986; 21: 991–992.
30. Güneş M, Kaya C, Koca O, Keles MO, Karaman MI. Acute scrotum in Henoch-Schönleinpurpura: fact or fiction? Turk J Pediatr. 2012 Mar -Apr;54(2):194-7.
31. Hara Y, Tajiri T, Matsuura K, Hasegawa A. Acute scrotum caused by Henoch-Schönleinpurpura. Int J Urol 2004; 11: 578–580.
32. Sharp DS, Carver BS, Eggener SE, Kondagunta GV, Motzer RJ, Bosl GJ, Sheinfeld J. Clinical outcome and predictors of survival in late relapse of germ cell tumor. J ClinOncol. 2008 Dec 1;26(34):5524-9. Epub 2008 Oct 20.
33. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP; European Association of Urology.EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. European Association of Urology. ActasUrol Esp. 2012 Mar;36(3):127-45. doi: 10.1016/j.acuro.2011.06.017. Epub 2011 Dec 20.

Capítulo 39

Dr. Carlos Abib Cury

Investigação do paciente com hematúria

Palavras-chave: hematúrias falsas, hematúrias microscópicas, hematúrias macroscópicas, hematúrias inicial, hematúrias total e hematúrias final

Hematúrias	Quadro geral - Divisão e classificação
Hematúrias	Glomerulares e extraglomerulares
Hematúrias	Nefrológicas e urológicas
Hematúrias	Falsas e verdadeiras
Hematúrias	Microscópicas e macroscópicas
Hematúrias	Dolorosas e não dolorosas
Hematúrias	Inicial – final e total
Hematúrias	Faixas etárias

Hematúria

A hematúria é um dos mais comuns achados urológicos, estando presente em várias patologias, porém não há um consenso uniforme para condução dos pacientes na prática clínica.[1,2]

Em 2007 o grupo nacional *Kaiser Permanent* (KP), que estudou como se comportar diante de uma hematúria, estabeleceu duas recomendações importantes sobre a investigação diagnóstica de hematúria microscópica e hematúria macroscópica.

- **Hematúria microscópica**
  Hematúria microscópica sintomática e assintomática só deveriam ser investigadas se houvesse mais de três hemácias por campo em duas de três coletas de urina, sendo este conceito o mesmo emitido pela Associação Americana de Urologia em 2010.[3]
- **Hematúria macroscópica**
  Considera-se hematúria macroscópica quando os achados de exame de urina apresentam mais de 50 hemácias no campo de grande aumento.
  O conceito de hematúria macroscópica também pode ser considerado quando apresentar 1 mL de sangue em 1 litro de urina.[4]

Hematúrias glomerulares e não glomerulares

- Hematúrias glomerulares
  As hematúrias de origem glomerular vêm acompanhadas de hemácias com características displásicas e devem ser conduzidas por nefrologistas.[5]
- Hematúrias não glomerulares
  As hematúrias não glomerulares possuem hemácias íntegras e se originam nas vias excretoras e devem ser conduzidas por urologistas.[4,5]
- Hematúrias falsas
  São urinas com aspecto avermelhado, podendo ser confundidas com hematúria, sendo encontradas em alimentos, medicamentos e outras situações como derivados de caroteno, suplementos de vitamina B, alimentos como beterraba, amora, ruibarbo, medicamentos como laxativos, fenolftaleína, clorpromazina, propofol, piridium, rifampicina, porfirinas, globinas e envenenamentos por chumbo e mercúrio, etc.[6]
  Fica claro que em falsas hematúrias o exame de urina descarta qualquer tipo de investigação futura.
- Hematúrias transitórias
  São hematúrias ligadas a exercícios físicos intensos, atividade sexual, traumas leves, período do fluxo menstrual, podendo ocorrer numa frequência variada da população de 6 a 39% sendo superior a hematúrias microscópicas constantes que se situam nas faixas de 0,5 a 2%.[2,7,8]

Origem das hematúrias

Sessenta por cento das hematúrias têm origem extrarrenal[9], sendo que dessas a mais importante é a doença maligna.

No atendimento primário, 5% dos pacientes com hematúria microscópica podem ter patologia maligna, sendo que a maioria é atribuída a bexiga e próstata.[2]

Os homens têm o dobro de patologias malignas que as mulheres.[10]

Nos pacientes portadores de hematúria macroscópica as chances de apresentarem doenças malignas é de 22% e esses pacientes são considerados de alto risco se tiverem mais de 40 anos de idade[11], devendo efetuar uma avaliação por imagem e endoscópica completa.[11-13]

As hematúrias microscópicas renais se dividem em glomerulares e não glomerulares, nas quais as glomerulares são de causas nefrológicas como nefropatia por IgA, seguida de doenças da membrana nasal, nefrites hereditárias, glomerulonefrites focais, enquanto as hematúrias microscópicas renais de interesse urológico são cálculos urinários, pielonefrites, carcinomas renais, etc.[2]

Avaliação clínica

História

A presença de hematúria microscópica por si só deve ser considerada de causa benigna, principalmente em jovens.[13]

Avaliar a possibilidade de causas benignas como: exercícios, atividade sexual, trauma, infecção, menstruação, etc.[13]

Caso haja história de problemas relacionados aos fatores acima, sem outros fatores de risco, um novo exame de urina deverá ser feito em 48 horas após, e se negativo, a investigação poderá parar.[13]

Entretanto, desde que apareçam fatores de risco como idade acima de 40 anos, tabagismo, histórico de doenças urológicas, exposição a corantes, sintomas vesicais, abuso de analgésicos, irradiação, etc., nessas situações a investigação deverá continuar.[13]

O escore prostático que avalia os sintomas obstrutivos e irritativos é uma das ferramentas importantes na história clínica e necessita investigação.[14]

Topografias das hematúrias

É importante na história clínica das hematúrias caracterizar o possível local das hematúrias perguntando se ela é inicial, final ou total, o que ajudará a identificar a possível origem da lesão.[15]

A hematúria inicial sugere uretra, a hematúria terminal provém da uretra posterior, colo vesical ou trígono sendo as causas mais comuns pólipos e tumores do colo vesical.[15]

A hematúria total provém na maioria das vezes do rim, ureter ou até mesmo bexiga.[15]

Laboratórios

Os exames devem ser iniciados com um exame de urina ou por meio de *dispstick*, que mostra alta sensibilidade e especificidade, que varia de 65% a 100%[12], sendo suficiente para identificar a presença de hemácias no campo.

A *dipstick* portanto é suficiente para confirmar ou excluir a presença de hematúria.[5]

O exame microscópico da urina não só confirma a hematúria, como também ajuda a diferenciar a hematúria glomerular da hematúria não glomerular, em que a glomerular, em função de mudanças do pH e osmolaridade, apresenta hemácias dismórficas, o que não ocorre nas hematúrias não glomerulares.[15,16]

Outra diferença importante entre as hematúrias glomerulares e as não glomerulares é que nas glomerulares a hematúria não vem acompanhada de coágulos em função de enzimas[9], podendo apresentar cilindros hemáticos típicos do túbulo contornando distalmente.

Citologia urinária

A presença de células anormais na urina colhida pela manhã possui uma alta especificidade para câncer de bexiga, e se colhidas em 3 dias seguidos pela manhã sua sensibilidade também aumenta.[2,13,17,18] A sensibilidade para essas células anormais é maior para os tumores de alto grau do que os de baixo grau para os tumores de bexiga.

Somente 15% dos pacientes em achados citológicos suspeitos podem estar desenvolvendo tumores de trato urinário.[18]

Cultura de urina

É importante efetuar cultura de urina nos pacientes com hematúria, principalmente nos portadores de urgências urinárias e dores vesicais ou com histórico de infecção do trato urinário.

Creatinina sérica

Quando a urina apresenta hematúria microscópica de origem glomerular por apresentar hemácias dismórficas a medida da função renal necessita ser avaliada.[19]

Nesse caso a taxa de filtração glomerular é o mais confiável exame para avaliar a função renal.[19]

A taxa de filtração glomerular não é medida diretamente, sendo usado o *clearance* de um marcador, no qual a creatinina se apresenta como o melhor marcador endógeno.[19]

Exame de sangue

Quando há suspeita de hematúria de origem nefrológica é necessário complementar a avaliação por meio de exames como hemograma completo, ureia, creatinina, coagulograma, sorologia, anticorpo antinuclear, hepatites B e C, anticorpo antimembrana basal, antiestreptolisina O, etc.[9]

Ultrassom

O ultrassom representa hoje a 1ª escolha entre os exames de imagem por ser um procedimento não invasivo e por não empregar material de contraste, o que possibilita ser o exame de indicação inicial principal nos casos de hematúria seja glomerular ou não glomerular.[20]

O ultrassom identifica uropatias obstrutivas, cistos, massas renais, tamanho renal, espessura do parênquima, podendo ser muito seguro o seu uso em mulheres grávidas.[4]

Por apresentar uma sensibilidade baixa para cálculos ureterais não obstrutivos em torno de 20%, não é considerado a 1ª escolha por muitos urologistas a pacientes portadores de hematúria.[21]

O Colégio Americano de Radiologia (ACR), dá nota 6 para avaliação de hematúria pelo ultrassom.[22]

Urografia excretora

A urografia excretora é considerada o exame mais tradicional na prática urológica na maioria dos centros, por estar disponível para avaliar a maioria das patologias urológicas, principalmente as hematúrias.[13]

Embora tenha todas as vantagens desejadas pelos urologistas por sua praticidade e interpretação, apresenta falhas e limitações em relação às massas renais, principalmente as menores de 2 cm nas quais sua sensibilidade é no máximo de 20%.[20,23]

A urografia também não é capaz de distinguir massas sólidas de massas císticas devendo para isso recorrer a exames adjuvantes como US ou TC.[13]

O Colégio Americano de Radiologia confere a nota 8 ao processo de investigação urológica.[22]

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada é o "padrão ouro" na investigação de hematúria provocada por cálculos urinários, tendo uma sensibilidade que varia de 94 a 98%.[2,19]

A tomografia computadorizada urológica tem substituído a urografia quando o paciente é portador de hematúria, em função de sua maior capacidade em evidenciar lesões no parênquima e nas demais partes das vias excretoras.[20,22]

CT urográfica tem nota 8 pelo Colégio Americano de Urologia.[22]

Cistoscopia

A cistoscopia é o melhor método de avaliação do trato urinário inferior envolvendo bexiga, meatos ureterais e uretra onde o cistoscópio flexível apresenta melhor acurácia do que o cistoscópio rígido.[13]

O cistoscópio flexível tem indicação especial para a parte anterior da bexiga logo acima do colo vesical, porém quando necessário que seja efetuada biópsia, o cistoscópio rígido deverá ser usado.[24]

Como conduzir as hematúrias

Quando indicar o paciente ao urologista

Pacientes com hematúria microscópica persistente poderiam iniciar com exames de imagem do trato urinário e citologia, exames de imagem como tomografia com ou sem contraste na maioria dos pacientes; ultrassom renal para pacientes com hematúria glomerular ou para o caso das mulheres grávidas, e ainda tomografia sem contraste para os portadores de calculose.

A citologia urinária deve ser feita em 3 manhãs consecutivas de amostras de urina.[2,13]

Nesta investigação inicial, se alguma anormalidade for notada encaminhar ao urologista caso o paciente tenha mais de 40 anos e tenha algum fator de risco como no caso de fumantes. O urologista deverá ser consultado mesmo que a investigação inicial tenha sido negativa.

A presença de hematúria macroscópica tem indicação formal de avaliação urológica.

Quando indicar o paciente ao nefrologista

Quando a hematúria for sugestiva de origem glomerular, isto é, apresentar hemácias dismórficas, proteinúria de duas vezes, cilindros hemáticos, etc.[25]

Pacientes portadores de pressão arterial elevada, diminuição da taxa de filtração glomerular aumentam as suspeitas de que a origem da hematúria seja de causa nefrológica.[25]

Como conduzir os pacientes em que a investigação da hematúria foi negativa?

Em cerca de 10% dos pacientes a investigação da hematúria falha, e destes até 3% deles podem desenvolver doenças malignas nos próximos 3 anos, assim como outros tipos de patologias podem se manisfestar.[26]

Assim, esses pacientes deveriam ser monitorados com exame de urina I, citologia (uma amostra), medição da pressão sanguínea nos 6, 12, 24 e 36 meses.[13]

Caso nenhum desses achados urinários sejam encontrados nesses 3 anos, a investigação poderá parar. Caso alguma alteração apareça, como hematúria macroscópica, sintomas irritativos vesicais sem infecção, citologia anormal, o paciente deverá ser avaliado normalmente pelo urologista.[13]

Resumo

A hematúria é uma queixa comum na população, sendo geralmente benigna na população jovem com baixo fator de risco especialmente nas mulheres.[4]

Pessoas idosas, em especial os homens, necessitam ter uma avaliação completa principalmente pelo potencial de desenvolver uma patologia maligna.

É importante avaliar as características da hematúria se falsas ou verdadeiras, se microscópicas ou macroscópicas, se glomerular ou extraglomerular, o sexo, a idade dos pacientes a fim de que se possa encaminhá-los ao urologista ou nefrologista para avaliações específicas.[4]

Referências

1. Loo R et al. Evolution e management of hematuria. Prim Care Clin office Pract 37. 2010;461-472 in Meyerske. Evalution of Hematuria in Children. eUrol Clin North AM. 2004;3:559-73.
2. Cohen RA, Brown RS. Microscopic Hematuria. N Engl J Med. 2003;348:2330-8.
3. Rao PK, Gao T, Pohl M, Jones Js. Dipstick pseudo hematuria: Unnecessary consultation and Evalution.
4. Masahito Jimbo. Evalution and Management of Hematuria. Prim Care Clin Office Pract 37. 2010;461-472.
5. Shen X. Diagnostic Algorithm for the Evalution of Hematuria. JAM Nurse Pract. 2010;22(4):186-9.
6. Sokolosky MC. Hematuria. Emerg Med Clin North Am. 2001;19:621-32.
7. Fromm P, Ribak J, Benbassat J. Significance of Microhematuria in Young adults.
8. Mohr DN, Offord KP, Owen KA, et al. Asymptomatic Microhematuria and Urologic disease: a population-based study. Jama. 1986;256:224-9.
9. Ahmed Z, Lee J. Asymptomatic Urinary Abnormalities. Med Clin North Am. 1997;81:641-52.
10. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer Statistics. 2006. CA Cancer J Clin. 2006;56:106-30.
11. Chlapoutakis K, Theocharopoubos N, Yarmenitis S, Damilakis J. Performance of Computed Tomagraphic Urography in diagnoses of upper Urinary tract Urothelial Carcinoma, em patients presenting with hematuria, Systematic Review and Meta-Analysis. J Radiol. 2010;73(2): 334-8. Epub 2008 dec 6.
12. Simerville JA, Phira JJ. Urinalysis a Comprehensive Review. AmFam Psysician. 2005;71:1153-62.
13. Grosseld GD, Litwin MS, Wolf JS, et al. Evolution of Asymptomatic microscopic Hematuria in adults: The American Urological Association best practric policy – Part II: patient Evolution, and follow-up. Urology. 2001;57:604-10.
14. American Urology Association. Guideline on the Management of benign prostatic hyperplasia, 2003. Avaliable at: www.auanet.org. Content.guidelines-and-qualitycare/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/preface.toc.pdf-acessed March 1, 2010.
15. Jack W Mc, Aninch, Emil A. SmithTonagho. Sinais dos Distúrbios do Trato Gênito Urinário. Urologia Geral. 2010;p37.
16. Silkensen JR, Kasiske BL. Laboratory Assessment of Kidney disease: Clearance, Urinalysis, and Kidney biopsy. In: Brenner BM, Editor. Brenner and Rector's the Kidney. 7 th edition. Philadelphia: Saunders. 2004; p1107-5.
17. Rodgers MA, Hempel S, AhoT,et al. Diagnostic tests used in the investigation of adult haematuria: a systematic review. BJU int. 2006;98:1154-60.
18. Badalament RA, Hermansen DK, Kimmel M, et al. The sensitivity of bladder wash flow cytometry, bladder was cytology, and voided cytology in the detection of bladder carcinoma cancer. 1987;60:1423-7.
19. Novicki DE, Stekn JA, Nemec R et al. Cost-effective evaluation of indeterminate urinary cytology. J Urol. 1998;160:734-6.
20. Stevens LA, Levey AS. Measurement of Kidney junction. Med Clin North Am. 2005;89:457-73.
21. Unsal A, Caliskan EK, Erol H, Karamian CZ. The diagnostic efficienty of ultrasound guided imaging algorithm in evaluation of patients with hematuria. Eur J Radiol. 2011;79(1):7-11. Epub 2009 nov 19.
22. Fielding Jr, Silverman SG, Samuel S, et al. Unenhanced Helical CT of ureteral stones: a replacement for excretory urography in planning treatment. Am J Roentgenol. 1998;171:1051-3.
23. Choyke PL. Radiologic evaluation of hematuria. Guidelines from the American College of Radiology's appropriateness criteria. A M Fam Physician. 2008;78:347-52.
24. Warshauer DM, McCarthy SM, Street L etal. Detection of renal masses: sensitivities and specificities of excretory urography linear tomography, US, and CT. Radiology. 1988;169:363-5.
25. Pavone, Macaluso M, Lamartina M, Pavone C, et al. The flexible cystoscope Int Urol Nephrol. 1992;24:239-42.
26. Levey AS, Coresh J, Balk E et al. National Kidney Foundation Practice guideline for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann intern med. 2003;139:137-47.

Capítulo 40

Dra. Ana Paula Barbério Bogdan
Dr. Eduardo Maciel Narvaes
Dr. Thiago da Silveira Antoniassi

Trauma raquimedular: abordagem inicial

Palavras-chave: lesão medular, traumatismo raquimedular, disfunção miccional, avaliação urodinâmica

Introdução

Entende-se por traumatismo raquimedular (TRM) lesão de qualquer causa externa na coluna vertebral, incluindo ou não a medula ou raízes nervosas, em qualquer dos seus segmentos.

O Sistema Único de Saúde (SUS), em 2004, registrou 15.700 internações, com 505 óbitos decorrentes de fraturas de coluna, que usualmente são permanências hospitalares prolongadas, de alto custo e envolvem equipe multidisciplinar. Provocam sequelas neurológicas e psicológicas graves, atingindo principalmente pacientes em idade profissional produtiva.[1]

Em estudo multidisciplinar, foram avaliadas as principais etiologias de reinternação nos portadores de trauma raquimedular, observando-se que as principais causas são as infecções urinárias recorrentes e doenças do trato respiratório, principalmente em tetraplégicos com lesões altas, enquanto naqueles com lesões baixas, as complicações por úlcera de decúbito são mais frequentes.[2] Atualmente, a pneumonia, os acidentes e o suicídio são as causas de óbitos mais comuns nesses pacientes, com as doenças do trato urinário respondendo por pequeno porcentual.

Epidemiologia

O trauma é importante causa externa de morbimortalidade, notadamente na faixa etária dos 5 aos 39 anos. Os acidentes de trânsito e os homicídios, juntos, são responsáveis por mais da metade do número de óbitos.[3]

A lesão da coluna ocorre predominantemente no sexo masculino, na proporção de 4:1. Acidentes automobilísticos, queda de altura, acidente por mergulho em água rasa e ferimentos por arma de fogo são as principais causas de TRM[4], mas modificando-se de acordo com o país e região. Uma revisão sistemática de 13 estudos internacionais encontrou grande variação na taxa de lesão de coluna vertebral entre as nações, especialmente entre os países desenvolvidos e as nações em desenvolvimento.[5,6]

Anatomia

A coluna vertebral humana consiste em 33 vértebras ósseas: 7 cervicais, 12 torácicas, 5 lombares, 5 sacrais (fundidas) e 4 coccígeas. A coluna vertebral fornece suporte básico ao corpo estrutural e também protege a medula, que se estende a partir do mesencéfalo caudal até o nível da segunda vértebra lombar e, em seguida, continua como cauda equina.

Em função de sua localização exposta acima do tronco e a sua flexibilidade inerente, a coluna cervical é a parte mais comumente ferida da coluna vertebral. Dentro da coluna cervical, o local mais comum de lesão está em torno da segunda vértebra cervical.[7]

A segunda região mais comumente lesionada é a junção toracolombar. Noventa por cento de todas as lesões da coluna toracolombar ocorrem na região entre T11 e L4. No entanto, essas lesões raramente resultam em lesões completas da medula, pois o canal espinhal é relativamente amplo.[8]

Fisiopatologia

O mecanismo primário da lesão resulta em trauma da medula espinhal por meio de uma série de mecanismos.[9]

Transecção

O trauma penetrante ou contundente resulta em lesões que podem seccionar toda ou parte da medula espinhal. Trauma menos grave pode ter efeitos neurológicos semelhantes deslocando fragmentos ósseos dentro do canal vertebral ou através de hérnia de disco.

Compressão

Quando os pacientes idosos com osteoartrite cervical e espondilose estendem seu pescoço, a medula espinhal pode ser comprimida entre a crista vertebral anterior e o ligamento amarelo hipertrofiado.

Contusão

Contusões da medula espinhal podem ocorrer a partir de deslocamentos ósseos, subluxações ou fragmentos de fratura.

Lesão vascular

A presença de dano vascular primário na medula espinhal deve ser suspeitada quando existe uma discrepância entre um déficit neurológico clinicamente aparente e o nível conhecido de lesão da coluna vertebral.

O mecanismo de lesão secundário é aquele que acontece horas após o trauma e inclui complicações como isquemia, hipóxia, edema, inflamação e apoptose.

Apresentação clínica

Pacientes com lesão na medula normalmente têm dor no local da fratura vertebral. Pacientes com lesão medular traumática (LMET), muitas vezes têm lesões cerebrais e sistêmicas associadas que podem limitar a capacidade do paciente para relatar dor. Tais alterações estão relacionadas com pior prognóstico.[10]

Lesão completa da medula

Na lesão medular completa, os dermátomos mais craniais terão a sensibilidade poupada, sensação reduzida no segmento próximo ao nível da lesão e nenhuma sensibilidade em níveis distais. Do mesmo modo, haverá uma redução da força muscular no nível imediatamente abaixo da lesão, seguido de paralisia caudal completa.

Na fase aguda, os reflexos estão ausentes, não há resposta à estimulação plantar e o tônus muscular é flácido. Nos pacientes do sexo masculino, pode ocorrer priapismo, assim como retenção urinária e distensão vesical. O reflexo bulbocavernoso é geralmente ausente.[11]

Lesão incompleta da medula

Nas lesões incompletas, existem vários graus de função motora nos músculos controlados pelos níveis caudais da medula. A sensibilidade é parcialmente preservada em dermátomos abaixo da área de lesão. O reflexo bulbocavernoso e a sensibilidade anal estão frequentemente presentes. A incidência relativa de lesão da medula espinhal incompleta tem aumentado ao longo do último meio século.[12]

Síndrome central da medula

Caracterizada por comprometimento motor desproporcionalmente maior em níveis superiores em comparação com extremidades inferiores, disfunção da bexiga e um grau variável de perda sensorial abaixo do nível da lesão. Descrita após traumas relativamente leves no cenário de espondilose preexistente.[13]

Síndrome anterior da medula

As lesões que afetam a porção anterior ou ventral de dois terços da medula espinhal, geralmente refletem lesão da artéria espinhal anterior. Acredita-se que as lesões sejam causadas por ação direta de disco retropulsado ou por fragmentos ósseos, em vez de interrupção primária da artéria espinhal anterior.[11]

Choque medular

Imediatamente após uma lesão medular, pode haver uma perda fisiológica de toda a função da medula caudal no nível da lesão apresentando paralisia flácida, parestesia, disfunção miccional e perda da atividade reflexa.[14]

Nos homens, o priapismo pode se desenvolver. Também pode haver bradicardia e hipotensão. Esse estado fisiológico alterado pode durar várias horas a várias semanas, e é por vezes referido como choque medular.

Acredita-se que essa perda de função possa ser causada pela perda de potássio no interior das células lesadas e a sua acumulação no espaço extracelular, fazendo com que a transmissão axonal seja reduzida. À medida que os níveis de potássio se normalizam dentro dos espaços intra e extracelulares, o choque medular desaparece.[11]

Avaliação inicial e tratamento na unidade de emergência

A avaliação pré-hospitalar de um paciente com trauma segue o esquema de priorização, preconizado pelo *Advanced Trauma Life Support* (ATLS). Extremo cuidado deve ser tomado para permitir o pouco movimento da coluna para evitar lesões. Técnicas para minimizar o movimento da coluna incluem a utilização de movimentos de rolamento, uma prancha rígida para a transferência e a colocação de um colar cervical rígido.[15]

Até a lesão medular ser descartada, a imobilização do pescoço e do corpo deve ser mantida. Um exame neurológico deverá ser concluído assim que possível para determinar o nível e a gravidade da lesão. O paciente deverá ser verificado para a distensão da bexiga por palpação ou ultrassom. Um cateter urinário deve ser inserido o mais rapidamente possível.

Após essa primeira abordagem, com o paciente hemodinamicamente estável, exames radiológicos podem ser realizados, como RX, TC e RNM, a critério médico.

Uma explicação comum para a ausência de anormalidades radiológicas é a deformação ligamentar transitória,

com redução espontânea. Essa condição é mais frequentemente descrita em crianças que têm músculos paravertebrais fracos, ligamentos elásticos e tecidos moles frouxos. A ressonância magnética é de valor inestimável para o diagnóstico dessas condições.[16]

Internação e tratamento na unidade intensiva

Pacientes com lesão medular traumática (LMET) necessitam de cuidados médicos intensivos, monitoramento contínuo, identificação e tratamento das possíveis complicações:

Complicações cardiovasculares

Choque neurogênico refere-se a hipotensão, geralmente associada com bradicardia, atribuída a interrupção de vias autonômicas na medula espinhal. Diretrizes atuais recomendam manter as médias da pressão arterial de pelo menos 85 a 90 mmHg, usando fluidos intravenosos, transfusão e vasopressores farmacológicos.[17]

Bradicardia pode exigir estimulação externa ou a administração de atropina. Esta complicação grave ocorre geralmente em lesão cervical alta (C1 a C5), geralmente nas duas primeiras semanas após o trauma.[18]

Disreflexia autonômica é geralmente uma complicação posterior do LMET, mas pode aparecer em ambiente hospitalar, o que requer conduta imediata.[19] Esse fenômeno é caracterizado por hipertensão paroxística episódica com bradicardia, cefaleia, rubor e sudorese.

Complicações respiratórias

Complicações pulmonares, incluindo insuficiência respiratória, edema pulmonar, pneumonia e embolia pulmonar, são as complicações agudas mais frequentes. A incidência em lesões cervicais superiores chega a 84% dos casos. Com o objetivo de evitar tais complicações, a fisioterapia respiratória deve ser instituída o mais rapidamente possível.[20]

Tromboembolismo venoso e embolia pulmonar

Trombose venosa profunda (TVP) é uma complicação comum da LMET, ocorrendo em 50 a 100% dos pacientes não tratados, com maior incidência entre 72 horas e 14 dias. Todos os pacientes devem receber um tratamento profilático. Heparina de baixo peso molecular é considerada o tratamento de escolha.[21] A combinação deste tratamento com meias de compressão pneumática pode proporcionar benefícios adicionais. Filtros de veia cava devem ser inseridos em pacientes nos quais a anticoagulação é contraindicada.

Outras complicações

Úlceras de pressão são mais comuns nas nádegas e calcanhares e podem se desenvolver rapidamente (em poucas horas) em pacientes imobilizados.[11] Após a estabilização da coluna vertebral, o paciente deve ser mudado de decúbito a cada duas a três horas, a fim de evitar as úlceras de pressão.

Pacientes com TRM, particularmente aquelas que afetam a medula cervical, estão em alto risco de ulceração por estresse. Profilaxia com inibidores da bomba de prótons é recomendada por quatro semanas.[20]

A motilidade intestinal pode ser lentificada por alguns dias ou semanas após o trauma. Os pacientes devem ser monitorizados quanto à presença de ruídos hidroaéreos e ritmo intestinal, e não devem ingerir alimentos ou líquidos até que seja restaurada a mobilidade intestinal.[22]

Avaliação da disfunção miccional neurogênica

A abordagem do paciente com TRM deve levar em conta a história, o quadro clínico e informações obtidas por meio do estudo urodinâmico.

O tipo e a intensidade da disfunção vesicoesfincteriana encontrada estão relacionados à área, à extensão e à gravidade da medula espinhal afetada. Essas lesões afetam o sistema nervoso autônomo e fibras nervosas somáticas, resultando em uma combinação complexa de sintomas e sinais.[23]

Lesões medulares acima do centro medular da micção

Durante a *Fase de Choque Medular*, existe uma arreflexia da musculatura esquelética abaixo do nível da lesão, com supressão dos reflexos viscerais. Gradativamente alguns reflexos vão retornando, sendo o bulbocavernoso, anal e genital, os primeiros a aparecerem. A arreflexia detrusora é encontrada nas lesões medulares anatomicamente baixas, com incidência de 20% a 30% dos casos.[24]

Na *Fase de Recuperação*, inicia-se uma atividade em "arcos reflexos" provocando uma atividade detrusora involuntária e à medida que essas contrações vão se intensificando, desencadeiam o relaxamento do colo vesical e assoalho pélvico com esvaziamento vesical.

Esse esvaziamento, porém, normalmente é incompleto, pois não existe uma coordenação entre relaxamento esfincteriano e contração detrusora, como acontece fisiologicamente pela modulação pontina.[25] A essa incoordenação denomina-se *dissinergismo vesicoesfincteriano*. Realizando-se a avaliação urodinâmica, encontramos hiper-reflexia detrusora em 70% dos pacientes, acompanhada de dissinergia em 50% dos casos.[24]

Lesões abaixo da cauda equina e raízes sacrais de S2 a S4

Nesta situação, não existe atividade detrusora e nem relaxamento esfincteriano por não haver controle superior e nem a atividade via arco reflexo do CMM. Caso a lesão seja incompleta, pode haver um aumento gradativo da

pressão intravesical conforme o enchimento, e então estaremos diante de uma bexiga de baixa complacência.[25]

Nesses casos, a classificação da bexiga neurogênica terá base nos dados clínicos e nos achados urodinâmicos. A avaliação clínica deverá ser criteriosa, nas quais reflexos genitais, anais e do assoalho pélvico devem ser testados.

A utilização de diários miccionais pode trazer informações relevantes, assim como questionários de qualidade de vida. Exames como ultrassom, uretrocistografia miccional, urinálise e urocultura devem ser realizados.

Avaliação urodinâmica

O estudo urodinâmico realizado nos pacientes com trauma raquimedular é semelhante aos demais realizados de rotina, com algumas particularidades. Imediatamente após o trauma, os pacientes passam por um período de choque medular e por esse motivo ocorre hipocontratilidade do detrusor. A presença de incontinência urinária pode representar o final dessa fase.[14]

Urofluxometria

Pelo fato de esses pacientes não apresentarem micção espontânea, a urofluxometria não tem valor diagnóstico. A urina residual, volume intravesical encontrado no início do exame, não deve ser rotineiramente drenada antes da cistometria como em outros pacientes, já que essa prática pode modificar o comportamento da bexiga por causa de seu esvaziamento súbito.[26]

Cistometria

Normalmente a posição de escolha do paciente nessa fase do exame é a ortostática, porém nesse tipo de paciente usa-se mais a posição supina ou sentada. A velocidade de infusão não deve ultrapassar os 30 mL por minuto e o líquido infundido deve estar em temperatura ambiente para que não provoquem contrações detrusoras.[26]

A profilaxia antibiótica é controversa, visto que a maioria desses pacientes realiza cateterismo intermitente e por esse motivo apresentam bacteriúria assintomática, mas o exame não deve ser realizado em vigência de infecção urinária.[27]

Durante a cistometria, avalia-se a sensibilidade, capacidade, complacência vesical e a atividade do detrusor. A capacidade vesical em indivíduos adultos normais varia em torno de 300 a 400 mL. A complacência, capacidade da bexiga de armazenar grandes volumes a baixas pressões, pode ser considerada normal acima de 10 mL/cm$H_2$0. Alguns autores consideram 12, 15 ou 20 mL/cmH_2O, mas apesar da controvérsia, o traçado específico auxilia o diagnóstico.[23]

A atividade do detrusor pode estar ausente ou aumentada, caracterizando hipocontratilidade ou hiperatividade detrusora respectivamente. Muitas vezes a hiperatividade detrusora aparece associada ao dissinergismo vesicoesfincteriano, podendo ser evidenciados pela eletromiografia ou videourodinâmica.[28]

Nessa fase do exame, ainda podemos avaliar as perdas urinárias e a pressão de perda urinária, no caso, a pressão de perda do detrusor, DLPP (*detrusor leak point pressure*), que por segurança deve ser menor do que 40 cmH_2O. Valores superiores aumentam o risco de lesão do trato urinário superior (TUS), que ocorre tanto por aumento da pressão retrógrada quanto por refluxo vesicoureteral.

Bexiga de baixa complacência que mantém altas pressões intravesicais, estas podem ser mais danosas ao rim do que a hiperatividade isoladamente.[29] Frequentemente, nos pacientes com TRM, encontra-se bexiga de baixa complacência, capacidade reduzida, sensibilidade inespecífica e incontinência com altas pressões de perda e esvaziamento incompleto. Bexigas hipoativas com ausência de relaxamento esfincteriano ou obstrução uretral terão normalmente resíduos elevados.

Cuidados

Durante o estudo, pacientes com lesão medular acima de T6, podem sofrer disreflexia autonômica, embora existam evidências de que lesões abaixo também possam desencadeá-la.[30] Caracteriza-se clinicamente por aumento da pressão arterial, sudorese e bradicardia, evoluindo para hemorragia cerebral, caso não se interrompa o estímulo.

Este por sua vez é desencadeado pelo enchimento vesical ou retal (balão da sonda), que provoca vasoconstrição compensada por vasodilatação do leito esplâncnico. O sintoma mais comumente encontrado é a cefaleia e o sinal é a hipertensão, com incidência em torno de 50 a 70 % dos pacientes que realizam urodinâmica.[31] Deve-se esvaziar a bexiga completamente e retirar as sondas rapidamente além de encaminhar o paciente à emergência caso essas medidas não sejam suficientes.

Tratamento clínico

O principal objetivo do tratamento das disfunções miccionais por TRM é a proteção do Trato Urinário Superior (TUS) e promover a continência (nessa ordem). Secundariamente, outros aspectos da doença podem ser tratados de forma gradativa, até que se alcance melhor qualidade e expectativa de vida.

Cateterismo intermitente

Introduzido em 1966[32] e adaptado para autocateterismo limpo em 1972[33], baseia-se no esvaziamento periódico da bexiga através de uma sonda uretral. O cateterismo intermitente estéril diminui o risco de infecções e bacteriúria quando comparado ao cateterismo limpo. Normalmente utiliza-se sonda números 12 ou 14 F, com frequência de 4 a 6 vezes ao dia.[34]

Sonda vesical ou cistostomia

São opções que devem ser evitadas por aumentarem o risco de infecção urinária e complicações tardias[35] como o aparecimento de litíase vesical e diminuição da capacidade

vesical. Quando passam a ser a única opção, evidências empíricas sugerem que os cateteres de silicone são mais seguros que os de látex.

Manobras de expressão (Credé ou Valsalva)

Consistem em manobras populares no passado e historicamente recomendadas para pacientes com lesão do neurônio motor inferior.[24] São pouco indicadas porque ao promover esvaziamento, causam aumento da pressão vesical e pode ser arriscado.

Reabilitação da função miccional

Treinamento vesical associado a modificação do estilo de vida. Não existem estudos mostrando sua eventual eficácia.[24] Para pacientes selecionados, exercícios, eletroestimulação do assoalho pélvico e a utilização do *biofeedback* podem ser benéficos.

Coletores externos

Preservativos e absorventes são opções de coletores externos que podem ser uma opção confiável desde que o paciente mantenha o sistema fechado para minimizar os riscos de infecção. Para o sexo masculino, são eficientes, seguros e práticos.[36]

Tratamento farmacológico

A principal causa da incontinência urinária nas disfunções vesicouretrais de origem neurológica é a hiperatividade detrusora, associada também à disfunção esfincteriana. Confirmado o diagnóstico de hiperatividade detrusora, o tratamento medicamentoso é realizado, com o intuito de diminuir a atividade detrusora, aumentando a capacidade vesical.[37]

Agentes antimuscarínicos

O tratamento conservador consiste em utilizar agentes antimuscarínicos (efeito anticolinérgico). Revisões sistemáticas verificaram que os tratamentos com esses agentes são superiores ao placebo.[38] Uma revisão sistemática encontrou uma taxa 40% maior de cura ou melhora em ambos os episódios de incontinência.[39]

Outra revisão sistemática de 94 estudos randomizados em mulheres com incontinência urinária de urgência constatou que a continência foi alcançada em 8,5-13,0% das mulheres tratadas, com taxas de descontinuação do tratamento atribuída a efeitos adversos de até 6,3%.[40]

Vários estudos descobriram que a duração efetiva do tratamento clínico antimuscarínico é curta. Em um estudo de 29.000 mulheres, 58 a 71% interromperam a medicação por seis meses.[41] As razões para a interrupção não foram avaliadas, mas podem incluir a falta de eficácia, efeitos adversos e o diagnóstico incorreto.

Uma revisão sistemática de 86 estudos randomizados e meta-análise de 70 estudos em pacientes com sintomas de bexiga hiperativa, concluiu que tolterodina foi melhor tolerada do que a oxibutinina, embora a eficácia tenha sido semelhante. Solifenacina foi mais eficaz e melhor tolerada do que a liberação imediata de tolterodina. Não havia dados para fazer conclusões sobre os custos comparativos, resultados a longo prazo, ou o impacto na qualidade de vida.[42]

A escolha do agente para cada paciente depende de custo, dosagem de frequência, interações medicamentosas, efeitos colaterais e comorbidades que podem aumentar os efeitos adversos a medicamentos. A falta de resposta a um agente não exclui a resposta para outro.

Os efeitos adversos incluem a inibição da secreção salivar (xerostomia), o bloqueio do músculo ciliar por estimulação colinérgica (visão turva para os objetos próximos), taquicardia, sonolência, diminuição da função cognitiva e a inibição da motilidade do intestino.

Agentes antimuscarínicos são contraindicados em pacientes com retenção gástrica e glaucoma de ângulo fechado. Interações medicamentosas ocorrem com fármacos que são inibidores potentes do CYP3A4 (antifúngicos azólicos, antibióticos macrolídeos, ciclosporina, vimblastina).[43]

Outros medicamentos

Imipramina tem atividade alfa-agonista e uma atividade anticolinérgica. Pode ser usado em mulheres com incontinência mista. Não é recomendado para pacientes idosos, nos quais efeitos adversos anticolinérgicos e hipotensão ortostática podem ser significativos. Cloreto de betanecol é um agente colinérgico, que tem sido utilizado para tratar a função detrusora, entretanto não há evidências convincentes para apoiar esta prática. Ensaios disponíveis envolvem grupos heterogêneos de pacientes, são pequenos ou faltam grupos de controle para comparar o betanecol com outros agentes.[44]

Um estudo randomizado de 97 mulheres com sintomas urinários crônicos e baixo fluxo urinário tratados com tansulosina mostrou uma redução significativa no escore de sintomas. Bloqueadores alfa também podem ter um papel em pacientes com disfunção de micção neurogênica de lesão da medula espinhal suprassacral ou esclerose múltipla.[45]

A utilização de profilaxia antibiótica é muito mais uma decisão com base na experiência da equipe médica do que em evidências científicas, mas tenta-se, com seu uso, minimizar os riscos de ITU.[46] Necessitamos, porém, mais estudos científicos que nos comprovem a eficácia da profilaxia.

Tratamento minimamente invasivo

Toxina botulínica tipo A

A toxina botulínica A é um agente bloqueador neuromuscular pré-sináptico, que produz um efeito seletivo e temporário do relaxamento muscular. Quando injetado em pequenas doses promove uma denervação química da bexiga podendo assim ser utilizado para tratamento da hiperatividade detrusora quando as medicações falharam.

O maior efeito adverso da sua utilização é a retenção urinária. Tem a vantagem de ser utilizada repetida vezes, sem comprometer a eficácia do tratamento e ainda ser um método de fácil realização em regime de hospital-dia com anestesia geral endovenosa (sedação). Efeitos colaterais são raros, mas ocasionalmente podem causar fraqueza muscular generalizada.[47] Normalmente, são usados frascos de 200 unidades, diluídos para aplicação de 30 pontos, preservando-se ou não o trígono vesical.

Em estudo prospectivo não randomizado, foram tratados 31 pacientes portadores de hiperatividade detrusora refratária a tratamento medicamentoso com anticolinérgicos. A injeção intravesical foi realizada por meio de cistoscopia, na dose de 200 a 300 unidades dissolvidas em soro fisiológico, sendo 1 mL com 10 unidades, respeitando a região do trígono vesical. Os pacientes foram seguidos com avaliações clínicas e urodinâmicas, por um período de 36 meses. Observou-se melhora na continência, aumento na capacidade vesical e diminuição da pressão intravesical ao enchimento. Concluiu-se que este é um tratamento efetivo, sendo a melhor dose 300 unidades e o tempo de duração de nove meses.[48]

Vaniloides

A capsaicina e resiniferatoxina, são substâncias derivadas da pimenta que provocam uma dessensibilização das fibras C e dessa forma podem diminuir a hiperatividade detrusora temporariamente. Entretanto, apresentam como efeito colateral intensa dor local, o que é explicado pela ativação de fibras C não mielinizadas, fato este que faz com que a maioria dos pacientes abandone o tratamento.[49] No entanto, tem eficácia clínica limitada quando comparada à toxina botulínica.

Tratamento cirúrgico

Em muitos pacientes, os recursos do tratamento clínico não são suficientes para o restabelecimento das boas condições de armazenamento e esvaziamento vesical, com um período de continência urinária socialmente aceitável. Várias técnicas cirúrgicas foram desenvolvidas, tanto no sentido de obter um bom reservatório para a urina, como também promover esvaziamento urinário periódico adequado, mantendo a melhor qualidade de vida possível para cada paciente.

Procedimentos para diminuir a resistência uretral

A esfincterotomia diminui a resistência uretral externa, reduzindo a pressão intravesical de perda urinária. Está indicada àqueles pacientes com elevados resíduos urinários, na presença de contração vesical de alta pressão, na qual o tratamento clínico não foi efetivo. Outras indicações são: disreflexia autonômica, tetraplégicos com dificuldade em realizar cateterismo intermitente.

Seu objetivo é diminuir o risco de lesão do TUS. Sua taxa de sucesso é de 70% a 90%.[50] Tecnicamente é realizada com uma alça de corte (Collin), incisando-se a região do esfíncter externo, em toda a sua extensão, às 12 horas. Suas complicações (10%) podem ser: sangramento, estenose e disfunção erétil.

Os *stents* uretrais foram desenvolvidos para o tratamento das estenoses de uretra graves, de difícil solução. Alguns autores propuseram o seu uso para o tratamento de pacientes portadores de dissinergia vesicoesfincteriana, como alternativa à esfincterotomia. O uso de *stents* não é recomendado, atualmente, pelo risco de complicações e necessidade de reintervenção.[51]

Procedimentos para aumentar a resistência uretral

Para tratamento da insuficiência esfincteriana, os esfíncteres artificiais são a melhor opção, atingindo níveis de sucesso entre 70 e 95%, com taxa de revisão em torno de 15%.

Outra opção são os *slings* de colo vesical e de uretra média, porém indicados apenas para os casos em que a hiperatividade detrusora esteja controlada. Substâncias injetáveis (ex.: teflon e colágeno) são utilizadas endoscopicamente, em aplicações periuretrais, com intenção de obstrução.[52]

Outros procedimentos

A ampliação vesical estará indicada todas as vezes que outros tratamentos menos invasivos tiverem falhado, principalmente quando existir uma bexiga de baixa complacência que não responda ao tratamento medicamentoso com anticolinérgicos.

A laminectomia sacral com exposição das raízes S2-S4, apresenta uma alta taxa de complicações, como: incontinência fecal e impotência. A rizotomia apresenta resultados satisfatórios. Na maioria das vezes, acompanhada de implante de estimulador na via sacral anterior (neuromodulação), reduzindo a hiperatividade e aumentando a capacidade funcional, apesar das poucas evidências na literatura e pouco tempo de avaliação dos casos realizados.[53]

Considerações finais

As disfunções miccionais causadas pelos TRM devem ser enxergadas como doença multifatorial e assim devem ser tratadas. Proteger a função renal, promover a continência e oferecer métodos e tratamentos que melhorem a qualidade e a expectativa de vida desses pacientes devem ser os principais objetivos da equipe responsável.

Acompanhamentos psicológicos podem ajudar os pacientes a compreender melhor sua condição e aceitar de forma positiva e colaborativa os tratamentos propostos. Médicos, fisioterapeutas, psicólogos e enfermeiros são parte de uma equipe permanente de acompanhamento regular e meticuloso.

Um diagnóstico preciso inicial poderá fazer toda a diferença no prognóstico do paciente e considerar sua condição socioeconômica e cultural, permite que a terapêutica seja individualizada como tem que ser.

Referências

1. Taricco MA, Poetscher AW, Pinto FCG. Traumatismo raquimedular: aspectos neurocirurgicos. In: Martins HS, Damasceno MCT, Awada SB. Pronto-socorro: condutas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2a ed. Barueri: Manole; 2008. p.586-9.
2. Cardenas DD, Hoffman JM, Kirshblum S, McKinley W. Etiology and incidence of rehospitalization after traumatic spinal cord injury: a multicenter analysis. Arch Phys Med Rehabil 2004;85:1757-63.
3. Figueiredo, AM. Epidemiologia do Trauma. In: Martins HS, Damasceno MCT, Awada SB. Pronto-socorro: condutas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2a ed. Barueri: Manole; 2008. p.543-9.
4. Bridwell K, De Wald RL. The textbook of spinal surgery. 2a ed. Philapelphia: Lippincott-Raven; 1996.
5. Chiu WT, Lin HC, Lam C, et al. Review paper: epidemiology of traumatic spinal cord injury: comparisons between developed and developing countries. Asia Pac J Public Health 2010; 22:9.
6. van den Berg ME, Castellote JM, Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J. Incidence of spinal cord injury worldwide: a systematic review. Neuroepidemiology 2010; 34:184.
7. Greenbaum J, Walters N, Levy PD. An evidenced-based approach to radiographic assessment of cervical spine injuries in the emergency department. J Emerg Med 2009; 36:64.
8. Savitsky E, Votey S. Emergency department approach to acute thoracolumbar spine injury. J Emerg Med 1997; 15:49.
9. Guthkelch AN, Fleischer AS. Patterns of cervical spine injury and their associated lesions. West J Med 1987; 147:428.
10. Hasler RM, Exadaktylos AK, Bouamra O, et al. Epidemiology and predictors of cervical spine injury in adult major trauma patients: a multicenter cohort study. J Trauma Acute Care Surg 2012; 72:975.
11. Hansebout RR, Kachum E. Acute Traumatic Spinal Cord Injury. Up to Date: Ago 15, 2012.
12. Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. Spine 2001; 26:S2.
13. Ishida Y, Tominaga T. Predictors of neurologic recovery in acute central cervical cord injury with only upper extremity impairment. Spine 2002; 27:1652.
14. Ditunno JF, Little JW, Tessler A, Burns AS. Spinal shock revisited: a four-phase model. Spinal Cord 2004; 42:383.
15. Blackwell, T. Prehospital care of the adult trauma patient. Up to Date: Fev 19, 2013.
16. Machino M, Yukawa Y, Ito K, et al. Can magnetic resonance imaging reflect the prognosis in patients of cervical spinal cord injury without radiographic abnormality? Spine 2011; 36:E1568.
17. Vale FL, Burns J, Jackson AB, Hadley MN. Combined medical and surgical treatment after acute spinal cord injury: results of a prospective pilot study to assess the merits of aggressive medical resuscitation and blood pressure management. J Neurosurg 1997; 87:239.
18. Bilello JF, Davis JW, Cunningham MA, et al. Cervical spinal cord injury and the need for cardiovascular intervention. Arch Surg 2003; 138:1127.
19. Silver JR. Early autonomic dysreflexia. Spinal Cord 2000; 38:229.
20. Wuermser LA, Ho CH, Chiodo AE, et al. Spinal cord injury medicine. 2. Acute care management of traumatic and nontraumatic injury. Arch Phys Med Rehabil 2007; 88:S55.
21. Slavik RS, Chan E, Gorman SK, et al. Dalteparin versus enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in acute spinal cord injury and major orthopedic trauma patients: 'DETECT' trial. J Trauma 2007; 62:1075.
22. Karlsson AK. Autonomic dysfunction in spinal cord injury: clinical presentation of symptoms and signs. Prog Brain Res 2006; 152:1.
23. Watanabe T, Rivas DA, Chancelor MB. Urodynamics of spinal cord injury. Urol Clin North Am 1996. 23(3):459-473.
24. Figueiredo JA, Pinheiro GE, Borrelli Jr M, Araújo MB. Trauma Raquimedular: Conduta Urológica Clínica e Farmacológica. Projeto Diretrizes: Jun 27, 2006.
25. Mc Guire EJ. Urodynamics of the neurogenic bladder. Urol Clin North Am. 2010 Nov, 37 (4):507-16.
26. Ress J, MacDonagh R, Abrams P. Trauma raquimedular. In: Aplicações Clínicas da Urodinâmica. 3a. edição. D´Ancona CAL, Netto Jr, NR. Editora Ateneu, 2001. p.211-226.
27. Josef AC, Albo M. Urodynamics: The incidence of urinary tract infection and autonomic dysreflexia in a challenging population. Urol Nurs. 2004. 24(5):390-3.
28. Elise JB, Patel CY, Tharian B, Westney OL, Graves DE, Hairston JC. Diagnostic discordance of electromyography (EMG) versus voiding cystourethrogram (VCUG) for detrusor-external esphincter dyssynergy (DESD). Neurourol Urodynam 2005. 24:616-621.
29. D'Ancona CAL, Netto NR. Pressão de perda do detrusor e pressão de perda sob esforço. In: Aplicações Clínicas da Urodinâmica. 3a. Edição. D'Ancona CAL, Netto Jr, NR. Editora Ateneu, 2001. p.39-43.
30. Huang YH, Bih LI, Chen GD, Lin CC, Chen SL, Chen WW. Autonomic dysreflexia during urodynamic examinations in patients with suprasacral spinal Cord injury. Arch Phys Med Rehabil 2011 Sep, 92 (9): 1450-4.
31. Giannantoni A, Stasi SM, Scivoletto G, Mollo A, Sillecchia A, Fuo U, Vespasiani G. Spinal Cord, 1998. 36:756-60.
32. Guttmann L, Frankel H. The value of intermittent catheterisation in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. Paraplegia 1966;4:63-84.
33. Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. J Urol 1972;107:458-61.
34. Böthinq R, Burgdörfer H. The relevance of catheterization in neurology. Urologe A. 2012 Feb. 51(2):204-11.
35. Dewire DM, Owens RS, Anderson GA, Gottlieb MS, Lepor H. A comparison of the urological complications associated with long-term management of quadriplegics with and without chronic indwelling urinary catheters. J Urol 1992;147:1069-72.
36. Jayachandran S, Mooppan UM, Kim H. Complications from external (condom) urinary drainage devices. Urology 1985;25:31-4.
37. Finney SM, Andersson KE, Gillespie JI, Stewart LH. Antimuscarinic drugs in detrusor overactivity and the overactive bladder syndrome: motor or sensory actions? BJU Int 2006; 98:503.
38. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2005; 48:5.
39. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. BMJ 2003; 326:841.
40. Shamliyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, et al. Systematic Review: Benefits and Harms of Pharmacologic Treatment for Urinary Incontinence in Women. Ann Intern Med 2012.
41. Gopal M, Haynes K, Bellamy SL, Arya LA. Discontinuation rates of anticholinergic medications used for the treatment of lower urinary tract symptoms. Obstet Gynecol 2008; 112:1311.
42. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, et al. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012.
43. Colucci VJ, Rivey MP. Tolterodine-warfarin drug interaction. Ann Pharmacother 1999; 33:1173.
44. DuBeau CE. Treatment of urinary incontinence. Up to Date: Nov 2, 2013.
45. Chang SJ, Chiang IN, Yu HJ. The effectiveness of tamsulosin in treating women with voiding difficulty. Int J Urol 2008; 15:981.
46. Pannek J. Prophylaxis of tract infections in subjects with spinal cord injury and bladder function disorders – current clinical practice. Actuelle Urol. 2012;43(1)55-8.
47. Conte A, Giannantoni A, Proietti S, Giovannozzi S., Fabbrini G, Rossi A, Porena M, Berardelli A. Botulinun toxin A modulates fibers in neurogenic detrusor overactivity. Em. J. Neurol 2012 May. 19 (5): 725-32.
48. Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. J Urol 2000;164(3 Pt 1):692-7.
49. Chancellor MB, de Groat WC. Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. J Urol 1999;162:3-11.
50. Noll F, Sauerwein D, Stohrer M. Transurethral sphincterotomy in quadriplegic patients: long-term-follow-up. Neurourol Urodyn 1995;14:351-8.
51. Figueiredo JA, Pinheiro GE, Borrelli Jr M, Araújo MB. Trauma Raquimedular: Conduta Urológica Cirúrgica. Projeto Diretrizes: Jun 27, 2006.
52. Guys JM, Fakhro A, Louis-Borrione C, Prost J, Hautier A. Endoscopic treatment of urinary incontinence: long-term evaluation of the results. J Urol 2001;165(3 Pt 2):2389-91.
53. Van Ophoven A, Pannek J. The future of invasive neuromodulation: new thechniques and expanded indications. Urologe A, 2012 – Feb. 51(2): 212-6.

Urologia Brasil

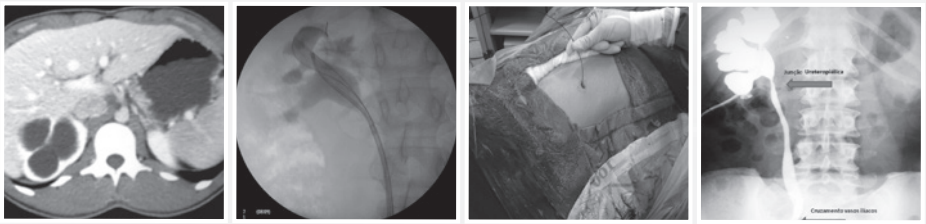
Seção VI

Litíase urinária e endourologia

CAPÍTULO 41
Litíase urinária: epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico.....432
Dr. Ricardo Brianezi Tiraboschi, Dr. José de Bessa Junior e Dr. Victor Pereira Paschoalin

CAPÍTULO 42
Tratamento médico da litíase urinária.....441
Dr. Luiz Sergio Santos, Dr. Mauricio de Carvalho e Dr. Rafael Cavalheiro Cavalli

CAPÍTULO 43
Abordagem endourológica do cálculo do trato urinário superior: indicações, técnicas e resultados.....449
Dr. Ernesto Reggio e Dr. Alexandre Danilovic



CAPÍTULO 44
Abordagem endourológica do cálculo ureteral: indicações, técnicas e resultados.....457
Dr. Renato Nardi Pedro e Dr. Ernesto Reggio

CAPÍTULO 45
Tratamento cirúrgico do cálculo urinário.....465
Dr. Alex Meller e Dr. Rodrigo Perrella

Capítulo 41

Dr. Ricardo Brianezi Tiraboschi
Dr. José de Bessa Junior
Dr. Victor Pereira Paschoalin

Litíase urinária: epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico

Palavras-chave: litíase ureteral, litíase urinária, fatores de risco, epidemiologia, prevalência, diagnóstico

Epidemiologia

A litíase urinária é um problema relativamente comum na prática urológica, com significativo ônus e negativas repercussões para a sociedade. A compreensão dos aspectos epidemiológicos dessa doença é fundamental para o planejamento tanto das ações individuais quanto coletivas para sua prevenção, diagnóstico e tratamento.

Existem relatos de cálculos renais desde a antiguidade, em múmias egípcias de cerca de 6.000 anos e relatos de litotomias terapêuticas realizadas na Índia há aproximadamente 3.000 anos.[1]

Nas últimas décadas, por volta de 2 milhões de consultas foram realizadas a cada ano nos EUA para a avaliação de litíase urinária ou de condições diretamente decorrentes dela e estima-se que esse número aumente a cada ano.[2-4]

Os cálculos urinários são mais frequentes nos homens do que nas mulheres, acometem indivíduos em todas as faixas etárias, com pico de incidência entre os 20 e 40 anos. A prevalência aumenta com a idade e varia regionalmente e entre as etnias, sendo mais comum nos caucasianos do que nos asiáticos, hispânicos e afrodescendentes.[5]

Aproximadamente 12% dos homens e 5% das mulheres apresentarão sintomas decorrentes de cálculos urinários até os 70 anos. Na maioria dos casos, os cálculos contêm cálcio, mais comumente oxalato de cálcio.[6,7]

A prevalência da litíase urinária vem aumentando nas últimas décadas. De 3,8% em 1980 cresceu para 5,2% em 1994 e para aproximadamente 9% no ano de 2010. Nesse mesmo período o percentual relativo de mulheres com cálculo também aumentou de 25% para aproximadamente 35% dos casos. Achados semelhantes têm sido observados na população pediátrica, com aumento do diagnóstico, das consultas e das internações relacionadas à litíase urinária.[8-10]

Estudos recentes demonstraram associação entre "síndrome metabólica" e litíase renal. As mudanças no estilo de vida nos últimos anos, caracterizadas pela maior ingesta calórica, de proteínas de origem animal e sódio e pelo maior sedentarismo levaram a um aumento da prevalência de obesidade. Esses aspectos, acrescidos da maior capacidade de diagnóstico em virtude do progresso tecnológico, seriam as principais explicações para o aumento da incidência e prevalência da doença.[11,12]

A história natural do cálculo renal assintomático é pouco estudada. Os estudos populacionais que avaliaram o risco de progressão, a possibilidade de episódios sintomáticos e as taxas de intervenção nestes casos são por vezes conflitantes.[13]

Estudo recente realizado na Coreia e que acompanhou pacientes assintomáticos com cálculo renal por um período médio de 30 meses, observou que 50% dos pacientes permaneceram assintomáticos, enquanto os demais apresentaram eventos relacionados aos cálculos. Destes, aproximadamente metade (25% dos casos) eliminou seus cálculos espontaneamente e os demais 25% necessitaram de intervenção urológica complementar (litotripsia extracorpórea ou ureteroscopia). Observou-se que pacientes mais jovens, com cálculos menores e cujos cálculos não cresceram no período eram mais propensos à eliminação espontânea do cálculo. Não houve associação entre evolução assintomática ou passagem espontânea do cálculo com os seguintes fatores: posição do cálculo nos cálices, gênero, diabetes, hipertensão arterial, história familiar, cálculo prévio ou índice de massa corpórea (IMC).[14]

Esses achados estão em concordância com estudos prévios que avaliaram, em pacientes sintomáticos com dor aguda no flanco secundária a urolitíase, as taxas de eliminação espontânea, bem como o tempo para que o cálculo fosse eliminado. Nesses estudos demonstrou-se correlação entre o tamanho do cálculo e sua posição no ureter com a eliminação espontânea: cálculos menores e mais distais são mais propensos a serem eliminados sem intervenção e em menor tempo.[15-17]

A possibilidade de recorrência é outro aspecto importante. Dentre os pacientes com antecedente de litíase renal, a frequência de recorrência sintomática de cálculo é de aproximadamente 15% no primeiro ano, entre 35% e 40% nos próximos cinco anos e 50% em dez anos. A recorrência, assim como a incidência, é mais comum entre os homens do que entre as mulheres.[18,19]

Fisiopatologia e fatores de risco

Aproximadamente 80% dos cálculos urinários contêm cálcio na sua composição primária, mais comumente oxalato de cálcio e com menor frequência fosfato de cálcio. Os demais cálculos são compostos por ácido úrico, estruvita (fosfato de amônio magnesiano) e cistina. Um mesmo paciente pode ter mais de um tipo de cálculo concomitantemente.

Existem diversas teorias relacionadas à gênese dos cálculos e um aspecto assume papel central na sua gênese: supersaturação de substâncias usualmente solúveis na urina. Hipercalciúria, hiperoxalúria, hiperuricosúria, e cistinúria, decorrentes da maior excreção renal e/ou volume urinário baixo causam excesso de soluto. Isto leva a supersaturação do soluto e precipitação, resultando na formação de cristais, que podem se agregar formando um cálculo renal.[20]

A associação de maior quantidade de solutos e menores concentrações de inibidores de formação de cálculo (magnésio, citrato, e pirofosfato), particularmente a hipocitratúria, está ligada a nefrolitíase em adultos e crianças.[21-23]

Fatores dietéticos como ingesta pobre em cálcio, rica em oxalato, rica em sódio, rica em proteínas de origem animal e baixa ingesta líquida estão também frequentemente associados à gênese dos cálculos.[24,25]

Altas doses de vitamina C também têm sido associadas à maior incidência de cálculos.[26]

Especial ênfase de aspecto funcional está relacionada aos trabalhadores que passam parte de sua jornada diária diante de fontes de calor como em fundições, siderúrgicas, padarias ou até mesmo sob sol direto no caso da construção civil, condições estas que elevam as incidências de litíase e ressaltam a importância de uma grande ingesta hídrica.

A baixa ingesta de líquidos está amplamente relacionada à formação de cálculos e atribuem-se, dentre outros fatores, ao baixo volume urinário o papel preponderante no aumento da concentração de solutos, condição importante para a gênese dos cálculos. Em um estudo prospectivo randomizado, pacientes portadores de cálculo renal apresentaram produção diária de urina 250 a 350 mL menor do que os controles.[27,28]

Uma variedade de condições médicas tem sido associada ao aumento do risco de formação de cálculos, incluindo hipertensão arterial, gota, diabetes *mellitus* e obesidade, o que sugere que a nefrolitíase deva ser compreendida como um distúrbio sistêmico. Atribui-se às mudanças do estilo de vida, principalmente o sedentarismo e obesidade o aumento da atividade litiásica e a maior incidência de cálculos nas últimas décadas, especialmente nas mulheres.[29-35]

Alterações anatômicas como rim em ferradura e rim espongiomedular também estão associadas à maior formação de cálculos.[36]

Uso de medicações com maior potencial de precipitação urinária, a exemplo de indinavir, aciclovir, sulfadiazina e triantereno, está associado à formação de cálculos.[37,38]

O risco de formação de cálculos é significativamente maior nos pacientes submetidos a cirurgias bariátricas. Estudos demonstram que as técnicas atuais estão associadas a maior absorção entérica de oxalato e importante oxalúria, promovendo supersaturação por sais de oxalato de cálcio o que favoreceria a formação de cálculos.[39]

História prévia de litíase está associada com recorrência de cálculos em taxas que variaram de 10% em cinco anos, até 50% em dez anos. A disparidade desses achados pode ser atribuída a variações metodológicas e aos métodos de imagem empregados nos diferentes estudos. As recorrências foram mais comuns nos homens.[13,40-42]

Histórico familiar de nefrolitíase, assim como algumas doenças genéticas estão associadas a maior prevalência de cálculos. A relação entre história familiar e risco de formação de cálculo renal foi avaliada em 38.000 homens no estudo *Health Professionals Follow-up Study*, nos Estados Unidos. Durante um período de oito anos, indivíduos com história familiar positiva tiveram um risco relativo de 2,6 de formação de cálculo renal, em comparação com aqueles sem essa história.[28]

Dados de história familiar não fazem distinção entre fatores genéticos e ambientais. No entanto, há evidências de predisposição genética para o desenvolvimento de cálculo renal. Acredita-se que ocorra o acometimento de múltiplos *loci* gênicos, que regulariam a absorção, a reabsorção e a excreção de cálcio, a absorção de oxalato, assim como a absorção e a excreção de citrato.[43]

Os cálculos de ácido úrico estão associados à urina persistentemente ácida, frequentemente observada em pacientes com diarreia crônica, em decorrência da depleção de bicarbonato, assim como em indivíduos com distúrbios metabólicos, aqui inclusos gota, diabetes, resistência insulínica e obesidade.[44-48]

Os cálculos de estruvita são formados em pacientes com infecção do trato urinário inferior por bactérias produtoras de urease como *Proteus sp* e *Kelbsiella sp*. A estruvita é produzida quando há o aumento da produção de amônia em solução de pH elevado que diminui a solubilidade dos fosfatos propiciando a formação dos cálculos.[49]

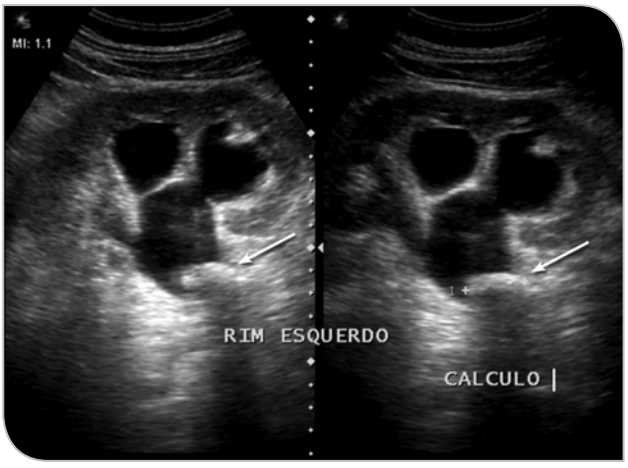
Diagnóstico

O diagnóstico da litíase urinária é inicialmente suspeitado pela apresentação clínica. Os pacientes apresentam-se habitualmente com dor aguda no flanco, pode haver hematúria, vômitos e em algumas situações febre. A avaliação inicia-se pela história clínica completa e pelo exame físico. A confirmação diagnóstica deve ser amparada em exames de imagem apropriados. Na maioria das vezes há a necessidade de diagnóstico de modo rápido e com a maior acurácia possível, seja para implantação de medidas terapêuticas de alívio dos sintomas, seja para definir a estratégia subsequente para o tratamento definitivo.

Ultrassonografia (US):

A ultrassonografia do trato urinário (Figura 1) deve ser considerada o método de imagem inicial.[50] Tem ampla aplicação, por ser reprodutível, bastante difundida em nosso meio e com custo relativamente baixo. Tem como vantagem importante também a possibilidade de ser realizada sem restrições em crianças e gestantes, uma vez que não envolve exposição a radiação.

Figura 1. *Ultrassonografia mostra cálculo em pelve renal (seta) associado com hidronefrose.*



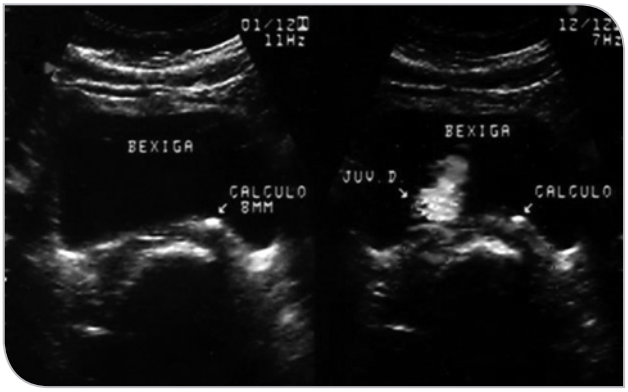
É um método bastante acurado para identificar litíase nos cálices, pelve, nas proximidades da junção pieloureteral e ureterovesical. Possibilita ainda identificar cálculos radiotransparentes não observados nas radiografias do abdômen, ainda muito empregadas na pesquisa inicial dos cálculos.

A sensibilidade e especificidade médias da US para avaliação de litíase são de 61% e 97%, respectivamente.

A ultrassonografia é limitada na detecção de pequenos cálculos renais, sobretudo aqueles inferiores a 5 mm, bem como dos cálculos no trajeto ureteral.[51]

O emprego do Doppler (Figura 2) para medir o índice de resistividade da artéria renal ou principalmente para a avaliação da presença de jatos ureterais permite o incremento da sensibilidade na detecção do cálculo.[52-54]

Figura 2. *Ultrassonografia mostra cálculo na junção vesicoureteral esquerda e ausência de jato ureteral.*



Quando combinados, os achados de dilatação pielocalicinal, visualização direta do cálculo e ausência de jato pelo meato ureteral a sensibilidade da US para diagnosticar obstrução ureteral pode chegar a 96%.[55]

Radiografia simples do abdômen (RX abdômen)

A radiografia simples do abdômen (Figura 3) possibilita a identificação de cálculos radiopacos, porém não é capaz de identificar cálculos radiotransparentes (de ácido úrico), além de ter importantes limitações na identificação de pequenos cálculos e dos cálculos sobrepostos às estruturas ósseas (Figura 4A). Não fornece informação quanto a presença de obstrução e sofre interferência negativa da sobreposição de alças intestinais, especialmente em situações como constipação intestinal e distensão gasosa.

Figura 3. *Radiografia simples do abdômen: cálculo coraliforme à esquerda.*

A despeito de suas limitações, a radiografia simples do abdômen tem seu papel na investigação dos quadros de litíase urinária. A sensibilidade e especificidade na detecção de cálculos variam de 44 a 77% e de 80 a 87%, respectivamente.[56]

A radiografia deve ser evitada quando for considerada a realização de tomografia pela exposição à radiação e custos adicionais, entretanto é exame muito útil para comparações durante o seguimento da litíase urinária.[55,57,58]

Urografia excretora

A urografia excretora (Figuras 4B e 4C) tem importante papel histórico no diagnóstico da litíase. Foi, no passado, e por longo período, o método diagnóstico de escolha, porém seu uso vem gradativamente perdendo espaço em favorecimento da tomografia computadorizada sem contraste como exame padrão.[59] Auxilia na avaliação das relações anatômicas do rim com órgãos vizinhos (cólon, pulmão, etc.) no planejamento da cirurgia renal percutânea.

Figura 4. *Radiografia simples (A) de paciente com dor aguda no flanco direito sabidamente portador de litíase renal esquerda (seta branca). Notar na pelve à direita imagens cálcicas (setas pretas) em projeção do ureter direito de difícil diferenciação entre flebólito e cálculo ureteral. A urografia excretora (B) deste paciente demonstra cálculo ureteral distal (C) (seta branca no detalhe) ocasionando hidronefrose.*

A urografia excretora tem como característica favorável a possibilidade, mesmo que de maneira indireta e aproximada, de informar acerca da função renal; e do nível e magnitude da obstrução ureteral. É útil na identificação do cálculo, marcadamente os radiopacos, na detecção de anomalias congênitas ou anormalidades anatômicas do sistema coletor e ureter e em demonstrar tumores uroteliais.

A realização do preparo intestinal para a melhor visualização, a necessidade de obtenção de filme tardio nos casos de obstrução severa podem levar a uma demora entre a ad-

missão e o diagnóstico. Outra desvantagem é a necessidade de contraste iodado, associado às reações adversas menores em 5 a 10% dos casos e a reações anafiláticas graves em até 1% dos indivíduos. Inconveniente adicional é a potencial nefrotoxicidade induzida pelo uso do contraste.[55,59]

Tomografia computadorizada (TC)

A tomografia computadorizada helicoidal (Figura 5) foi introduzida na prática clínica no início da década de 90. Diferentemente da TC convencional, na qual a aquisição da imagem e o deslocamento do paciente ocorrem separadamente, na TC helicoidal ambos ocorrem simultaneamente, permitindo rápida captura de imagem, evitando problemas como perda de área e registros imprecisos em função do movimento respiratório, uma vez que a aquisição de imagem pode ser realizada em uma única apneia. Esta técnica é denominada helicoidal porque durante o exame o foco do raio X descreve uma rota helicoidal ao redor do paciente. Os cortes do tomógrafo entre 3-5 mm são ideais para detecção de cálculos.[60]

Figura 5. *TC helicoidal sem contraste; corte axial (A) mostra cálculo ureteral à direita. Na reconstrução coronal (B): cálculo ureteral com hidronefrose a montante e litíase em cálice superior.*

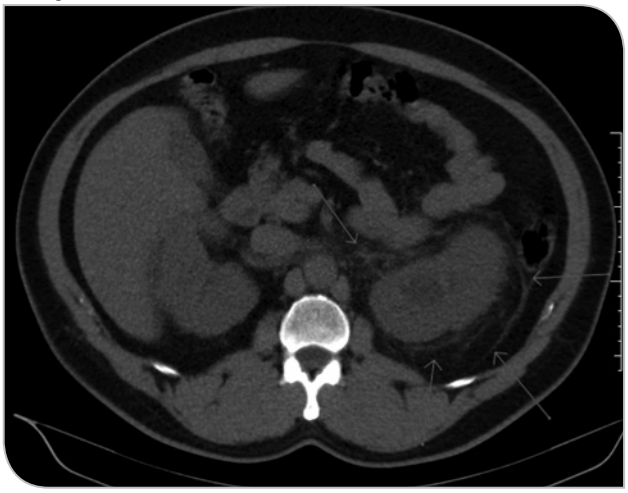
Considerando-se essas características, apresenta os maiores índices de sensibilidade e especificidade dentre os métodos diagnósticos, respectivamente 98% e 97%, e é considerado o exame padrão para avaliação de litíase urinária. No entanto, apesar da indicação, seu emprego é muitas vezes limitado por se tratar de um método ainda não disponível de maneira universal.

A superioridade da TC helicoidal no diagnóstico diferencial da dor aguda no flanco e da litíase urinária foi demonstrada desde os estudos iniciais da década de 90 e vem sendo repetidamente confirmada em estudos subsequentes.[59-61]

Em um estudo envolvendo 417 pacientes com dor aguda no flanco, a sensibilidade e especificidade da TC foi de 95 e 98%, respectivamente.[62] Uma meta-análise de 4 estudos, incluindo 296 pacientes, concluiu que a TC helicoidal sem contraste é significativamente melhor que a urografia excretora para diagnosticar e excluir cálculos urinários.[63]

A tomografia helicoidal sem contraste também pode detectar sinais secundários de obstrução do trato urinário. A probabilidade de detecção destes sinais varia de acordo com a duração da dor. Em um estudo com 227 pacientes com ureterolitíase aguda, presença de dilatação ureteral foi observada em 84% dos indivíduos após 2 horas de dor e em 97% deles após 8 horas de dor. Do mesmo modo, a dilatação do sistema coletor foi observada em 68% após 2 horas de dor e em 89% dos indivíduos após 8 horas de dor. A presença de estrias perirrenais (Figura 6), moderada a intensa ocorreu em 5 e 51% respectivamente após 2 e 8 horas de início do quadro doloroso.[64]

Figura 6. *TC evidencia estrias perirrenais (setas), sinal secundário de obstrução da via excretora.*



Nos pacientes agudamente acometidos e que não possuem sinais de dilatação ureteral pode ser difícil diferenciar cálculos de flebólitos na sobreposição do trajeto ureteral.

Nesta situação, o sinal do halo (Figura 7) ou anel ureteral que representa o edema que circunda o cálculo, auxilia na diferenciação. Tal sinal apresenta sensibilidade de 77% e especificidade de 92%.[65,66]

Figura 7. *TC helicoidal demonstra cálculo ureteral esquerdo, sinal do halo ureteral ao redor do cálculo (seta).*

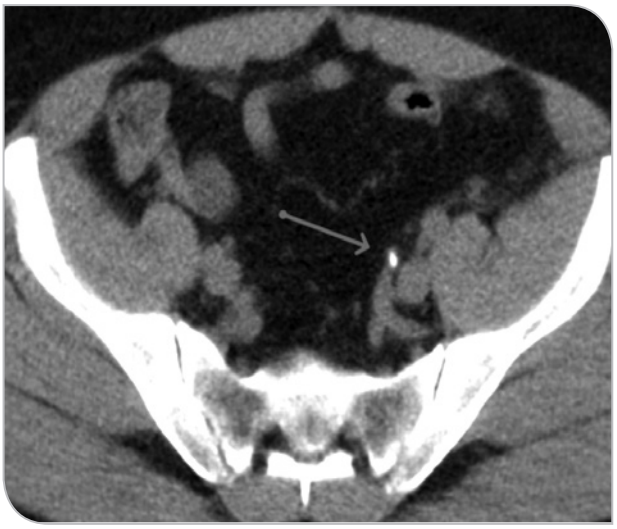
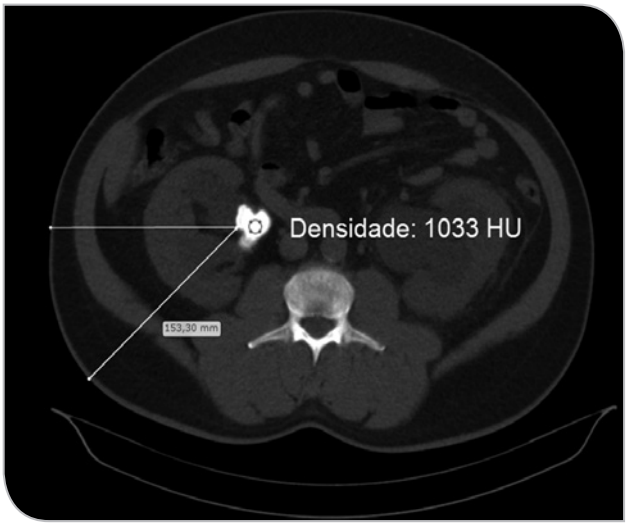


Figura 8. *TC helicoidal demonstra cálculo em pelve renal com medida da densidade e distância até a pele.*



O uso da TC em pacientes com dor aguda no flanco e suspeita de litíase urinária traz como vantagem adicional, além da acurácia em diagnosticar os cálculos, demonstração precisa de condições patológicas causadoras da dor abdominal. A TC fornece ainda, dados quanto à densidade do cálculo, sua estrutura interna, dimensões nos diversos eixos e a distância dos cálculos até a pele, parâmetros bastante úteis como prognóstico de eliminação espontânea e como preditor de sucesso do tratamento endourológico. Em estudo realizado com pacientes no primeiro episódio de suspeita de litíase urinária, 33% tiveram um diagnóstico diferente da suspeita inicial, sendo que 50% destes apresentavam alguma patologia significativa.[67]

Deve ser ressaltada a rapidez do exame, visto que é possível estabelecer um diagnóstico adequado em apenas 5 minutos.

Mesmo cálculos radiotransparentes na radiografia simples de abdômen, como o de ácido úrico, têm alto coeficiente de atenuação em relação aos tecidos abdominais e são facilmente detectáveis.

A TC fornece ainda dados quanto à densidade do cálculo, sua estrutura interna, dimensões nos diversos eixos e a distância dos cálculos até a pele, parâmetros bastante úteis como prognóstico de eliminação espontânea e como preditor de sucesso de tratamento endourológico.

São consistentes as evidências que demonstram que a densidade do cálculo e distância até a pele (Figura 8) afetam significativamente o sucesso da litotripsia extracorpórea por ondas de choque.[68,69] De maneira geral cálculos com densidade maior do que 1.000 unidades Hounsifield e distância até a pele superior a 10 cm têm menor probabilidade de fragmentação com a litotripsia extracorpórea por ondas de choque.

Embora cálculos de ácido úrico, cistina e estruvita possam até ser diferenciados do oxalato de cálcio, a TC é limitada em diferenciar o cálculo de oxalato de cálcio monohidratado do dihidratado ou distinguir oxalato de cálcio de fosfato de cálcio.[70-72]

Estudos recentes com TC com dupla energia sugerem que esta modalidade de imagem aprimorada, na qual se utiliza duas fontes de energia, pode ser mais sensível que a TC helicoidal padrão na determinação da composição do cálculo.[73-75]

Uma exceção à acurácia diagnóstica da TC helicoidal é na investigação dos cálculos secundários aos inibidores das proteases do HIV, principalmente o indinavir. Tais cálculos são extremamente radiotransparentes e por vezes os sinais de obstrução podem ser mínimos ou ausentes e nesses pacientes o emprego de contraste pode ser necessário para estabelecer o diagnóstico.[76,77]

Com a difusão da TC helicoidal nas duas últimas décadas existe preocupação crescente com os riscos da exposição à radiação.[78] Esforços estão sendo concentrados no sentido de produzir estratégias com o objetivo de diminuir a dose de exposição à radiação sem comprometer a acurácia diagnóstica.[79] A comparação da exposição à radiação dentre os diferentes métodos diagnósticos está demonstrada na tabela 1.

Tabela 1. *Exposição à radiação de acordo com as modalidades de imagem.*

Método	Exposição a radiação (mSv)
Radiografia simples	0,5-1
Urografia excretora	1,3-3,5
TC helicoidal padrão	4,5-5
TC de baixa dose	0,97-1,9
TC com contraste	25-35

A tomografia computadorizada helicoidal com emprego de baixa dose de radiação (TC de baixa dose) permite a identificação de cálculos renais e ureterais com sensibilidade e especificidade similares à TC helicoidal padrão, porém com redução significativa da dose de radiação (Tabela 3).[80] Em pacientes com índice de massa corporal (IMC) menor do que 30, TC de baixa dose tem sensibilidade de 86% na detecção de cálculos menores que 3 mm e 100% de sensibilidade para detectar cálculos maiores que 3 mm.[81]

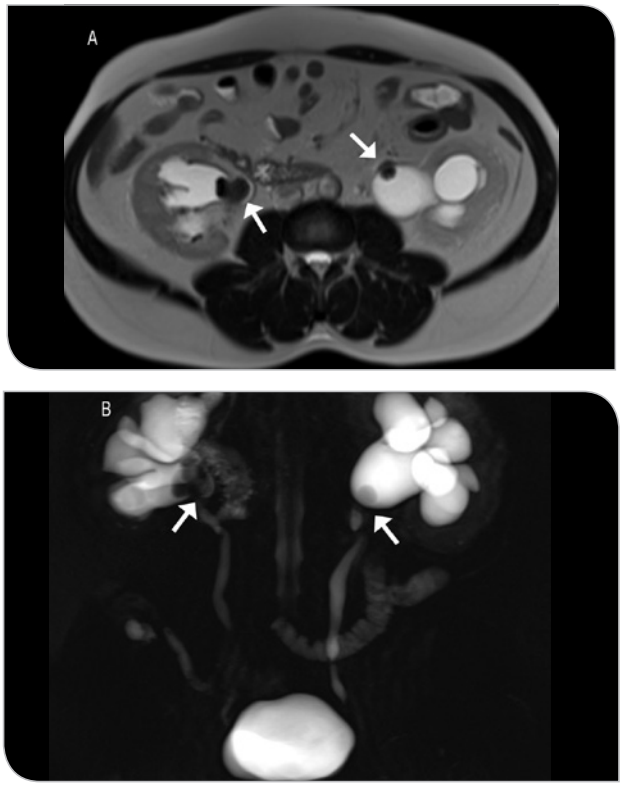
Uma meta-análise de estudos prospectivos mostrou que a TC de baixa dose diagnosticou litíase urinária com sensibilidade de 96% e especificidade de 94%.[82]

Atualmente já existem protocolos de diagnóstico e seguimento da litíase urinária propagando o racional da TC que inclui uso da TC de baixa dose nos indivíduos com IMC menor que 30, pois apresenta boa acurácia diagnóstica e menor exposição à radiação.[79]

Ressonância nuclear magnética (RNM)

A RNM (Figura 9) é raramente usada para o diagnóstico da litíase urinária, exceto na avaliação de gestantes quando existe indicação específica para reduzir a exposição a irradiação. Nesses casos, havendo forte suspeita de litíase urinária e ausência de achados ultrassonográficos, a RNM pode definir o nível da obstrução e em alguns casos também fazer uma estimativa do tamanho do cálculo.[83-85]

Figura 9. *RNM ponderada em T2 sem uso de contraste, corte axial (A) e reconstrução da imagem coronal (B) mostra cálculo em pelve renal bilateral maior à direita associado com hidronefrose. O cálculo é visto como imagem de hipossinal (seta) e a dilatação do sistema coletor como hipersinal.*



Considerações finais

Algumas características relevantes dos métodos diagnósticos acima discutidos podem ser observadas na tabela 2.

Tabela 2. *Comparação dos métodos diagnósticos para investigação da litíase urinária.*

	Vantagens	Desvantagens
Ultrassonografia do trato urinário	Alta disponibilidade Não expõe a radiação Bom para avaliar hidronefrose Aumento da sensibilidade com uso do Doppler	Baixo desempenho em pequenos cálculos Requer ultrassonografista habilitado
RX abdômen	Custo baixo Alta disponibilidade Exposição baixa a radiação Útil em situação aguda	Sensibilidade e especificidade baixas Necessidade de radiologista com habilidade para melhores interpretações
Urografia Excretora	Longa história como exame padrão, grande maioria dos urologistas habituados Útil no planejamento cirúrgico e confirmação diagnóstica	Necessita contraste endovenoso Exposição moderada a radiação
TC	Alta acurácia, maior sensibilidade e especificidade Pode distinguir cálculo radiotransparente, tumor e sangue	Custo Disponibilidade ainda não uniforme Exposição moderada a radiação
RNM	Potencial de localizar o local da obstrução no ureter Isento de radiação	Custo mais alto Baixa disponibilidade Cálculos podem passar despercebidos

O uso combinado de métodos diagnósticos para a litíase urinária é controverso na literatura, mas frequentemente aumenta a acurácia global. Alguns estudos sugerem que a combinação de ultrassonografia e radiografias simples do abdômen possibilita resultados comparáveis aos observados com a Tomografia Computadorizada Helicoidal de maneira isolada e pode ser uma alternativa útil na avaliação inicial dos pacientes com dor aguda no flanco, especialmente quando a TC não for disponível.[86]

Referências

1. Parmar MS. Kidney stones. BMJ 2004; 328:1420.
2. Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, et al. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. Kidney Int 1979; 16:624.
3. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, et al. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. Kidney Int 2003; 63:1817.
4. Bansal AD, Hui J, Goldfarb DS. Asymptomatic nephrolithiasis detected by ultrasound. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:680.
5. Taylor EN, Curhan GC. Differences in 24-hour urine composition between black and white women. J AmSoc Nephrol 2007; 18:654.
6. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC, Urologic Diseases of America Project. Urologic diseases in America project: urolithiasis. J Urol 2005; 173:848.
7. Scales CD Jr, Curtis LH, Norris RD, et al. Changing gender prevalence of stone disease. J Urol 2007; 177:979.
8. Curhan GC, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ. Regional variation in nephrolithiasis incidence and prevalence among United States men. J Urol 1994; 151:838.
9. Soucie JM, Coates RJ, McClellan W, et al. Relation between geo-

graphic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. Am J Epidemiol 1996; 143:487.

10. Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, et al. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. Kidney Int 1994; 46:893
11. West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Cao G, Shoham D, Kramer H. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. Am J Kidney Dis. 2008 May; 51(5):741-7.
12. Ahmed MH, Ahmed HT, Khalil AA. Renal Stone Disease and Obesity: What is Important for Urologists and Nephrologists? Ren Fail.2012; 34(10):1348-54.
13. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. The first kidney stone. Ann Intern Med 1989; 111:1006.
14. Ho Won Kang, Sang Keun Lee, Won Tae Kim, Young-June Kim, Seok-Joong Yun, Sang-Cheol Lee, Wun-Jae Kim. Natural History of Asymptomatic Renal Stones and Prediction of Stone-related Events. The Journal of urology 28 November 2012 (Article in Press DOI: 10.1016/j.juro.2012.11.113.
15. Eisner BH, Reese A, Sheth S, Stoller ML. Ureteral stone location at emergency room presentation with colic. J Urol. 2009 Jul; 182(1):165-8).
16. Lee SR, Jeon HG, Park DS, Choi YD. Longitudinal stone diameter on coronal reconstruction of computed tomography as a predictor of ureteral stone expulsion in medical expulsive therapy. Urology. 2012 Oct; 80(4):784-9.
17. Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education. J Urol. 1999 Sep; 162(3 Pt 1):688-90; discussion690-1.
18. Sutherland JW, Parks JH, Coe FL. Recurrence after a single renal stone in a community practice. MinerElectrolyte Metab 1985; 11:267.
19. Eisner BH, Goldfarb DS, Pareek G. Pharmacologic treatment of kidney stone disease. Urol Clin North Am. 2013 Feb;40(1):21-30.
20. De Santo NG, Di Iorio B, Capasso G, et al. Population based data on urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cimitile (southern Italy). Pediatr Nephrol 1992; 6:149.
21. Kruse K, Kracht U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. Eur J Pediatr 1984; 143:25.
22. Stapleton FB. Hematuria associated with hypercalciuria and hyperuricosuria: a practical approach. Pediatr Nephrol 1994; 8:756.
23. Garcia CD, Miller LA, Stapleton FB. Natural history of hematuria associated with hypercalciuria in children. Am J Dis Child 1991; 145:1204.
24. Kok DJ, Iestra JA, Doorenbos CJ, Papapoulos SE. The effects of dietary excesses in animal protein and in sodium on the composition and the crystallization kinetics of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71:861.
25. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CY. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66:140.
26. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: newinsights after 14 years of follow -up. J Am Soc Nephrol 2004; 15:3225.
27. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med 2002; 346:77.
28. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. J Am Soc Nephrol 1997; 8:1568.
29. Kramer HJ, Choi HK, Atkinson K, et al. The association between gout and nephrolithiasis in men: The Health Professionals' Follow-Up Study. Kidney Int 2003; 64:102.
30. Kramer HM, Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. Am J Kidney Dis 2002; 40:37.
31. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al. Body size and risk of kidney stones. J Am Soc Nephrol 1998; 9:1645.
32. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. JAMA 2005; 293:455.
33. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. Kidney Int 2005; 68:1230.
34. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. Urol Res 2006; 34:193.
35. Sarica K, Altay B, Erturhan S. Effect of being overweight on stone-forming risk factors. Urology 2008; 71:771.
36. Parks JH, Coe FL, Strauss AL. Calcium nephrolithiasis and medullary sponge kidney in women. N Engl J Med 1982; 306:1088.
37. Kopp JB, Miller KD, Mican JA, et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. Ann Intern Med 1997; 127:119.
38. Sasson JP, Dratch PL, Shortsleeve MJ. Renal US findings in sulfadiazine-induced crystalluria. Radiology 1992; 185:739.
39. Duffey BG, Pedro RN, Makhlouf A, et al. Roux-en-Y gastric bypass is associated with early increased risk factors for development of calcium oxalate nephrolithiasis. J Am Coll Surg 2008; 206:1145.
40. Hiatt RA, Ettinger B, Caan B, et al. Randomized controlled trial of a low animal protein, high fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones. Am J Epidemiol 1996; 144:25.
41. Kocvara R, Plasgura P, Petrík A, et al. A prospective study of non-medical prophylaxis after a first kidney stone. BJU Int 1999; 84:393.
42. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med 2002; 346:77.
43. Serio A, Fraioli A. Epidemiology of nephrolithiasis. Nephron 1999; 81 Suppl 1:26.
44. Daudon M, Traxer O, Conort P, et al. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. J Am Soc Nephrol 2006; 17:2026.
45. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. J Urol 2004; 172:159.
46. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. Kidney Int 2004; 65:386.
47. Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B, et al. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition touric acid nephrolithiasis. J Am Soc Nephrol 2006.
48. Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. Am J Kidney Dis 2006; 48:905.
49. Daudon M, Bouzidi H, Bazin D. Composition and morphology of phosphate stones and their relation with etiology. Urol Res, 2010: 38 , 459.
50. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis, 2012:1–102. European Associaton of Urology.
51. Sinclair D, Wilson S, Toi A, Greenspan L. The evaluation of suspected renal colic: ultrasound scan versus excretory urography. Ann Emerg Med 1989; 18:556.
52. Pepe P, Motta L, Pennisi M et al: Functional evaluation of the urinary tract by color-Doppler ultrasonography (CDU) in 100 patients with renal colic. Eur J Radiol 2005; 53: 131.
53. Passerotti C, Chow JS, Silva A et al: Ultrasound versus computerized tomography for evaluating urolithiasis. JUrol 2009; 182: 1829.
54. de Bessa J Jr, Dénes FT, Chammas MC, Cerri L, Monteiro ED, Buchpiguel CA, Cerri GG, Srougi M. Diagnostic accuracy of color Doppler sonographic study of the ureteric jets in evaluation of hydronephrosis. J Pediatr Urol. 2008 Apr;4(2):113-7.
55. Heidenreich A, Desgrandschamps F, Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. Eur Urol 2002 Apr;41(4):351-62.
56. Mutgi A, Williams JW, Nettleman M. Renal colic. Utility of the plain abdominal roentgenogram. Arch Intern Med. 1991 Aug;151(8):1589-92.
57. Kennish SJ, Bhatnagar P, Wah TM, et al. Is the KUB radiograph redundant for investigating acute ureteric colic in the non-contrast enhanced computed tomography era? Clin Radiol 2008 Oct;63(10): 1131-5.
58. Johnston R, Lin A, Du J et al: Comparison of kidney-ureter-bladder abdominal radiography and computed tomography scout films for identifying renal calculi. BJU Int 2009; 104: 670.

59. Pfister SA, Deckart A, Laschke S, Dellas S, Otto U, Buitrago C, Roth J, Wiesner W, BongartzG, GasserTC. Unenhanced helical computed tomography vs intravenous urography in patients with acute flank pain: accuracy and economic impact in a randomized prospective trial. Eur Radiol. 2003 Nov;13(11):2513-20.
60. Smith RC, Rosenfield AT, Choe KA, Essenmacher KR, Verga M, Glickman MG, Lange RC. Acute flank pain: comparison of non-contrast-enhanced CT and intravenous urography. Radiology. 1995 Mar;194(3):789-94.
61. Wang JH, Shen SH, Huang SS, Chang CYJ. Prospective comparison of unenhanced spiral computed tomography and intravenous urography in the evaluation of acute renal colic. Chin Med Assoc. 2008 Jan;71(1): 30-6.
62. Dalrymple NC, Verga M, Anderson KR, Bove P, Covey AM, Rosenfield AT, Smith RC. The value of unenhanced helical computerized tomography in the management of acute flank pain. J Urol. 1998;159(3):735.
63. Worster A, Preyra I, Weaver B, Haines T. The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis. Ann Emerg Med 2002; 40:280.
64. Varanelli MJ, Coll DM, Levine JA, Rosenfield AT, Smith RC. Relationship between duration of pain and secondary signs of obstruction of the urinary tract on unenhanced helical CT. AJR Am J Roentgenol. 2001;177(2):325.
65. Heneghan JP, Dalrymple NC, Verga M, et al. Soft-tissue "rim" sign in the diagnosis of ureteral calculi with use of unenhanced helical CT. Radiology 1997; 202:709.
66. Smith RC, Verga M, Dalrymple N, et al. Acute ureteral obstruction: value of secondary signs of helical unenhanced CT. AJR Am J Roentgenol 1996; 167:1109.
67. Ha M, MacDonald RD. Impact of CT scan in patients with first episode of suspected nephrolithiasis. J Emerg Med 2004; 27:225.
68. El-Nahas AR, El-Assmy AM, Mansour O, et al. A prospective multivariate analysis of factors predicting stone disintegration by extracorporeal shock wave lithotripsy: the value of high-resolution noncontrast computed tomography. Eur Urol 2007 Jun;51(6):1688-93; discussion 93-4.
69. Patel T, Kozakowski K, Hruby G, et al. Skin to stone distance is an independent predictor of stone-free status following shockwave lithotripsy. J Endourol 2009 Sep;23(9):1383-5.
70. Williams JC Jr, Paterson RF, Kopecky KK, et al. High resolution detection of internal structure of renal calculi by helical computerized tomography. J Urol 2002; 167:322.
71. Batchelar DL, Chun SS, Wollin TA, et al. Predicting urinary stone composition using X-ray coherent scatter: a novel technique with potential clinical applications. J Urol 2002; 168:260.
72. Oehlschläger S, Hakenberg OW, Froehner M, et al. Evaluation of chemical composition of urinary calculi by conventional radiography. J Endourol 2003; 17:841
73. Zilberman DE, Ferrandino MN, Preminger GM, et al. In vivo determination of urinary stone composition using dual energy computerized tomography with advanced post-acquisition processing. J Urol 2010;184:2354.
74. Boll DT, Patil NA, Paulson EK, et al. Renal stone assessment with dual-energy multidetector CT and advanced postprocessing techniques: improved characterization of renal stone composition--pilot study. Radiology 2009; 250:813.
75. Ferrandino MN, Pierre SA, Simmons WN, et al. Dual-energy computed tomography with advanced postimage acquisition data processing: improved determination of urinary stone composition. J Endourol 2010; 24:347.
76. Wu DS, Stoller ML. Indinavir urolithiasis. Curr Opin Urol 2000 Nov;10(6):557-61.
77. Schwartz BF, Schenkman N, Armenakas NA, Stoller ML. Imaging characteristics of indinavir calculi. J Urol 1999; 161:1085.
78. Mancini JG, Ferrandino MN. The impact of new methods of imaging on radiation dosage delivered to patients. Curr Opin Urol. 2010 Mar;20(2):163-8.
79. Fulgham PF, Assimos DG, Pearle MS, Preminger GM. Clinical Effectiveness Protocols for Imaging in the Management of Ureteral Calculous Disease: AUA Technology Assessment. J Urol. 2012 Oct 18.
80. Zilberman DE, Tsivian M, Lipkin ME, et al. Low dose computerized tomography for detection of urolithiasis-its effectiveness in the setting of the urology clinic. J Urol 2011; 185:910.
81. Poletti PA, Platon A, Rutschmann OT, et al. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. AJR Am J Roentgenol 2007 Apr;188(4):927-33.
82. Niemann T, Kollmann T, Bongartz G. Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis. AJR Am J Roentgenol 2008 Aug;191(2):396-401.
83. Roy C, Saussine C, LeBras Y, et al: Assessment of painful ureterohydronephrosis during pregnancy by MR urography. European Radiology 1996; 6: 334.
84. Spencer JA, Chahal R, Kelly A et al: Evaluation of painful hydronephrosis in pregnancy: magnetic resonance urographic patterns in physiological dilatation versus calculous obstruction. J Urol 2004; 171: 256.
85. Zisch R and Kerbl K: Magnetic resonance urography in the evaluation of acute flank pain. Techniques in Urology 1999; 5: 159.
86. Catalano O, Nunziata A, Altei F, Siani A. Suspected ureteral colic: primary helical CT versus selective helical CT after unenhanced radiography and sonography. AJR Am J Roentgenol. 2002 Feb;178(2):379-87.

Capítulo 42

Dr. Luiz Sergio Santos
Dr. Mauricio de Carvalho
Dr. Rafael Cavalheiro Cavalli

Tratamento médico da litíase urinária

Palavras-chave: litíase urinária, cólica renal, terapia médica expulsiva

Introdução

Litíase urinária é uma doença altamente prevalente, com incidência que varia de 5% a 12% na população mundial. Sua manifestação clínica mais comum, a cólica renal, afeta aproximadamente 1,2 milhão de pessoas anualmente e é responsável por cerca de 1% do atendimento médico emergencial e por aproximadamente 1% de todas as hospitalizações.[1,2]

A grande maioria dos cálculos urinários são pequenos, em geral inferiores a 5 mm e não requerem intervenção cirúrgica, sendo passíveis de eliminação espontânea em até 98% dos casos.[1] Medidas auxiliares podem facilitar e reduzir o tempo de eliminação de cálculos ureterais, assim como obter o controle da dor recorrente. Uma parcela significativa da população litiásica é portadora de cálculos pequenos ou microcálculos assintomáticos, muitos diagnosticados ocasionalmente pela realização de exames de imagem do abdômen. Nessas situações, investigação e acompanhamento clínico periódico associados a medidas gerais de prevenção representam a conduta terapêutica mais adequada.[3]

Tratamento da cólica renal

A abordagem clínica da cólica renal, assim como qualquer paciente apresentando-se com dor abdominal, requer história clínica detalhada e exame físico minucioso. A clássica apresentação da cólica renal é a forte dor paroxística em flanco, aguda, com ou sem irradiação para região inguinal ipsilateral secundária à obstrução ureteral parcial ou total. A dor resultante é decorrente do súbito estiramento e distensão do ureter, pelve e cápsula renal causada pela violenta contração da musculatura ureteral sobre a zona obstruída pelo cálculo. Hematúria, em geral microscópica, está presente numa parcela bastante significativa dos pacientes. Sintomas miccionais irritativos, como disúria, urgência e polaciúria são muitas vezes decorrentes da irritação vesical ocasionados pela presença do cálculo em ureter inferior. Assim como a obstrução de qualquer órgão oco, a dor renal em cólica está frequentemente associada a náuseas e vômitos, gerando por vezes confusão com manifestações clínicas derivadas de outros órgãos abdominais, fazendo com que seja associada a uma vasta gama de patologias no seu diagnóstico diferencial.[4]

Pacientes que não apresentam febre, taquicardia e não mostram sinais de sepses podem ser manejados mais conservadoramente do que aqueles com sinais de infecção aguda, que em geral requerem avaliação e terapia imediata. Coexistentes condições clínicas que podem complicar ou alterar a terapia deverão ser consideradas. Estas incluem rins solitários, gravidez, imunossupressão, diabetes, doenças cardíacas ou pulmonares e idade do paciente.

Desde que o diagnóstico clínico esteja claro, na ausência dos fatores complicadores como os citados anteriormente e se obtenha um controle adequado da dor, o paciente pode ser manejado clinicamente em domicílio sem a necessidade de internação hospitalar. Nessa situação, exames de imagem devem ser realizados para confirmar o diagnóstico e avaliar a possibilidade de eliminação espontânea do cálculo. Os pacientes deverão ser informados dos riscos de recorrência da dor e eventual necessidade de retorno ao hospital. Internação hospitalar para eventual desobstrução está indicada aos pacientes incapazes de tolerar a hidratação oral de cerca de

2-3 litros de fluidos por dia, dor de difícil controle com analgésicos de uso oral, dilatação do trato urinário progressiva ou infecção urinária concomitante.[5]

A intervenção terapêutica inicial em pacientes com cólica renal é o alívio da dor. Os anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e opioides são, em geral, os medicamentos de escolha para uma boa analgesia. Diversos estudos clínicos[4-6,7] têm mostrado que os AINH promovem maior redução da dor com menor necessidade de utilização de analgésicos adicionais do que quando comparados ao uso de opioides. Estes, apesar do seu grande efeito analgésico, estão associados com altos índices de efeitos adversos como náuseas e vômitos. Sendo assim, os AINH deverão ser usados como drogas de primeira linha de analgesia em cólica renal a menos que o paciente apresente contraindicações ao seu uso (úlcera péptica, déficit de função renal, asma severa, entre outros). A decisão de qual AINH utilizar não está ainda definida segundo revisão dos dados da literatura.[7] Alguns autores sugerem o uso de diclofenaco oral ou parenteral como primeira escolha de tratamento da cólica renal, bem como na terapia profilática de dor recorrente.[8] O emprego de diclofenaco sódico, 100 a 150 mg/dia de 3 a 10 dias reduz o risco a inflamação ureteral e facilita a eliminação da cálculos menores.[4,8] Outros AINH como cetorolaco em dose de 30 mg endovenoso, ibuprofeno, tenoxicam e indometacina também podem ser utilizados na fase aguda ou em regime profilático.[5,7]

Há baixo nível de evidência na literatura para o uso de antiespasmódicos como hioscina na cólica renal, com pouco benefício observado em estudos randomizados comparando a droga a placebo.[4] No Brasil, vários serviços de emergência ainda utilizam de rotina analgésicos como dipirona associado ao antiespasmódico (escopolamina + dipirona) no tratamento da cólica renal com resultados satisfatórios.[2] Já o emprego de drogas alfabloqueadoras como a tansulosina tem se mostrado eficaz na redução da intensidade e número de recorrências da cólica renal em pacientes com cálculos de ureter inferior.[9,10]

O incremento da hidratação na vigência da cólica renal pode auxiliar na eliminação de cálculos, no entanto, tende a levar a um aumento do desconforto do paciente e consequente utilização de mais analgésicos. Sendo assim, a hidratação abundante não é recomendada na fase emergencial, sendo reservada subsequentemente quando o controle da dor for alcançado e a confirmação diagnóstica da possibilidade de eliminação espontânea do cálculo confirmada.[5]

Tratamento da doença litiásica

Tratamento conservador

Observação clínica de cálculos renais

Boa parte dos pacientes portadores de litíase renal são assintomáticos.[11] Em geral, cálculos renais pequenos, medindo < 5 mm e não obstrutivos podem ser manejados clinicamente sem nenhum tipo de intervenção cirúrgica. No entanto, os pacientes devem ser informados quanto ao risco eventual de cólica renal bem como medidas preventivas a serem adotadas. Investigação clínica e retorno periódico com especialista na área deve ser fortemente recomendado aos pacientes para melhor controle evolutivo da doença.[7]

Terapia médica expulsiva - TME

Os principais fatores associados à retenção de cálculos no ureter incluem espasmo da musculatura lisa ureteral, edema submucoso e infecção urinária. Aliado a esses fatores, o sucesso da terapia conservadora dependerá principalmente do tamanho e localização do cálculo. Em estudo relatado por Coll et al. em 2002 foram analisados 172 pacientes com cálculos ureterais avaliados com tomografia computadorizada. De acordo com a localização foi observada taxa de eliminação de 48%, 60%, 75% e 79% para cálculos proximais, de ureter médio, distal e no nível da junção ureterovesical respectivamente. Quando da análise pelo tamanho do cálculo, as taxas foram de 78%, 60%, 48% e 25% para cálculos inferiores a 4 mm, 5-7 mm, 7-9 mm e > 9 mm de diâmetro respectivamente. Nenhum cálculo superior a 10 mm foi eliminado nesse estudo.[12]

Em estudo de meta-análise com 328 pacientes, Preminger et al. (2007) demonstraram que a taxa de eliminação global foi de 68% para cálculos menores do que 5 mm em diâmetro e de 47% para cálculos entre 5-10 mm. Neves et al. (2010) relataram em estudo observacional de evidência clínica que cálculos inferiores a 5 mm em ureter distal estão associados a taxas de eliminação espontânea que variam de 71 a 98%. Intervenções cirúrgicas em geral são mais frequentes com cálculos maiores do que 6 mm. O tempo de eliminação é variável, sendo que para cálculos menores do que 6 mm o tempo médio permaneceu entre 4-6 semanas com tratamento clínico associado. Sendo assim, cálculos ureterais inferiores a 10 mm sem complicações associadas que indiquem intervenção cirúrgica, observação clínica periódica além de terapia para facilitar a eliminação do cálculo durante a observação, podem ser medidas indicadas inicialmente como opção terapêutica.[3,6]

É para este grupo de pacientes que surgiram, ao longo do tempo, algumas opções farmacológicas com o objetivo de facilitar a eliminação de cálculos – terapêutica médica expulsiva (TME) – particularmente na presença de litíase ureteral não complicada, ou seja, sem necessidade inequívoca de derivação, sintomatologia controlável clinicamente, ausência de infecção, sem dilatação excessiva das vias excretoras, ausência de disfunção renal significativa e em situações nas quais o tamanho, forma e localização do cálculo sejam favoráveis.[1]

Os medicamentos utilizados para facilitar a eliminação dos cálculos atuam basicamente no processo in-

flamatório da mucosa ureteral em torno do cálculo e no relaxamento da musculatura lisa do ureter por meio da inibição das bombas de canal de cálcio ou pelo bloqueio de receptores alfa-1 e 2-adrenérgicos.[13] Tais agentes alfabloqueadores, como tansulosina, doxasozina, alfusozina, entre outros, podem ser utilizados no relaxamento da musculatura lisa ureteral, principalmente em ureter distal onde a concentração de receptores alfa-adrenérgicos é maior.[10] Dentre essas drogas alfabloqueadoras a tansulosina na dose de 0,4 mg ao dia é a mais empregada e estudada.[9,10] Os efeitos esperados dos alfabloqueadores são, além do aumento da taxa de eliminação, a redução do tempo de expulsão, redução dos episódios de dor e menor uso de analgésicos.[9,14,15] A nifedipina, agente bloqueador de canal de cálcio que atua relaxando a musculatura lisa do ureter, pode também ser empregada como facilitadora na eliminação dos cálculos ureterais, mas estudos clínicos não demonstraram sua superioridade sobre a tansulosina.[6] Quando indicada a terapia com alfabloqueadores, os pacientes devem ser informados sobre os seus efeitos adversos e sua indicação *off-label*.[4]

Em combinação com os agentes alfabloqueadores, os AINH devem ser empregados quando as condições clínicas do paciente permitirem. Diclofenaco sódico oral na dose de 100 a 150 mg/dia, cetorolaco trometamol (20 a 30 mg/dia) por 3 a 10 dias poderá auxiliar na redução da inflamação e do risco de dor recorrente.[4,8,10] O uso de corticosteroides em combinação com alfabloqueadores pode ser uma alternativa, porém, considerando-se o reduzido número de estudos comparativos não apresenta ainda evidências que suportem seu emprego como terapia medicamentosa expulsiva.[6,15]

O período de observação e terapia medicamentosa expulsiva ainda são controversos. Numa revisão recente de Porpiglia et al., a duração média de TME tem variado entre 10-45 dias, com taxas de eliminação espontânea díspares entre 33-100% e tempos médios de eliminação entre três a doze dias.[16] Os *guidelines* preconizam avaliação periódica do paciente quando o cálculo é tratado conservadoramente para monitorar a posição do cálculo e avaliação de hidronefrose. Se a eliminação não ocorrer dentro de 4 a 6 semanas, a intervenção cirúrgica provavelmente será necessária.[4,6,10]

Dissolução química dos cálculos

A dissolução química dos cálculos como tratamento medicamentoso via oral é bem estabelecida para os cálculos de ácido úrico.[6] A dissolução é realizada utilizando secitrato ou bicarbonato de sódio com o objetivo de manter o pH entre 7,0 e 7,2. O alopurinol pode ser usado como tratamento adjuvante para prevenção de recorrência de cálculos de ácido úrico. Taxa de sucesso de até 86% em um ano foi descrita por Chugtai et al. (1992), com a estratégia de aumento do pH urinário para cálculos de ácido úrico.[17] Honda et al. (2003) também afirmam em seu relato que o uso de litotripsia extracorpórea com a alcalinização da urina (uso de citrato) pode diminuir o tempo para livrar pacientes com cálculos de ácido úrico.[18]

A dissolução química por meio de irrigação percutânea é pouco utilizada atualmente em função do caráter invasivo (necessidade de nefrostomia), custos e tempo prolongado de irrigação. O comprometimento das atividades por um longo período reduziu muito a aceitação pelos pacientes quanto a esse tipo de procedimento.[19]

Prevenção

Medidas gerais

Há muitos fatores envolvidos na litogênese, dentre eles estão os hábitos alimentares e o estilo de vida que envolvem o ambiente em que o indivíduo está inserido.[20] Talvez sejam os fatores de menor custo para intervenção na litogênese, já que dependem unicamente do policiamento do paciente em controlar sua dieta e manter hábitos de vida saudável.

Ingestão de água

Há vários trabalhos na literatura que associam a desidratação com a litíase urinária.[21-23] O aumento da ingestão de líquidos, em especial a água, é o tratamento mais antigo para a litíase urinária, havendo recomendação de ingestão de líquidos suficientes para uma diurese de pelo menos 2 litros diários.[24]

O aumento da ingesta hídrica reduz a concentração urinária do cálcio, oxalato e ácido úrico com a consequente redução na supersaturação do oxalato de cálcio, fosfato de cálcio e ácido úrico, além de aumentar o *clearance* de cristais.[20] Programas como o Equil2 podem simular mudanças na saturação com o aumento do volume urinário, mantendo constantes os outros parâmetros, mostrando a queda significativa na concentração dos componentes litogênicos.

A urina altamente concentrada também pode diminuir o efeito dos principais agentes inibidores da litogênese (citrato e magnésio). Em estudo *in vitro*, Guerra et al. (2006) evidenciaram que a adição de citrato e magnésio em amostras de urina concentrada apresenta menor efeito na saturação de oxalato de cálcio em relação à mesma adição desses componentes em urina diluída.[25]

O aumento da ingesta hídrica com o consequente aumento do volume urinário pode diminuir o risco de litíase na população em geral em até 39%.[20] Porém, apesar de ser um tratamento barato e de fácil acesso, o aumento de ingesta hídrica não é obtido de maneira tão fácil, como mostram Parks et al. (2003) em seu trabalho, com 2.877 pacientes, apresentando um aumento no volume urinário modesto (de apenas 0,3 l/dia).[26] Portanto, o médico assistente deve ser incisivo ao orientar seu paciente para a ingesta hídrica na prevenção da litíase urinária.

Outros líquidos

Acredita-se que o consumo de suco de laranja e limão são fatores protetores contra a litogênese, já que esses sucos podem oferecer uma excreção urinária de citrato suficiente evitar a nucleação e agregação de cristais de oxalato de cálcio ou mesmo elevar o pH e oferecer proteção contra a formação de cálculos de ácido úrico, efeitos semelhantes à terapia com citrato de potássio. Wabner et al. (1993) demonstraram no seu trabalho que a ingestão de suco de laranja (1,2 litros/dia contendo 90 mEq de potássio e 160 mEq de citrato) foi semelhante à ingestão de cápsulas de citrato de potássio (60 mEq/dia) no aumento do pH e na mensuração do citrato urinário, porém o suco de laranja apresentou aumento da excreção de oxalato.[27] Odvina (2006) também encontrou resultados favoráveis ao emprego de suco de laranja na prevenção da litogênese, mostrando que este pode aumentar a excreção urinária de citrato, entretanto o mesmo resultado não foi evidenciado com o suco de limão nesse estudo.[28] Outros estudos, porém, apresentam benefício do consumo de suco de limão para o aumento da citratúria.[29,30]

O uso de outros líquidos para a prevenção da litíase urinária é controverso. Há evidências de que o uso de chá verde possa inibir a formação de cálculos de oxalato de cálcio.[31,32] Outros estudos ainda relacionam menores taxas de incidência de litíase com uso de café, vinho e cerveja.[33,34] Já o uso de *grape fruit juice*, refrigerantes (principalmente bebidas à base de cola) e outros chás são associados com maiores taxas de litíase.[33,35-37]

Dieta/alimentos

Proteínas

Há vários estudos epidemiológicos que associam o alto consumo de proteína ao aumento da incidência de litíase.[38-41] Porém, estudos randomizados associando dietas com baixo consumo de proteína animal não apresentaram resultados convergentes. Hiatt et al. (1996) randomizou 99 pacientes com o primeiro episódio de cálculo de oxalato de cálcio em um grupo com baixo consumo de proteína, alto consumo de fibras, 75 mg de purina (principalmente à base de proteína animal e leguminosas), suplemento de farelo de trigo, frutas e legumes e um grupo controle, ambos os grupos foram aconselhados a manter um consumo adequado de água e cálcio. Ao contrário da hipótese inicial do trabalho, o grupo com baixo consumo de proteína, apresentou maior reincidência de litíase após 4,5 anos de seguimento (12 pacientes no grupo que sofreu intervenção na dieta x 2 pacientes do grupo controle), apresentando risco relativo para recorrência 5,6 comparado ao grupo controle.[42] Borghi et al. (2002) randomizaram 120 pacientes com história de cálculos de oxalato de cálcio no grupo 1 (dieta com teor normal de cálcio, redução no consumo de proteína animal e sal) e no grupo 2 (dieta com baixo teor de cálcio). O grupo 1 apresentou reincidência de cálculo sem 12 pacientes contra 23 no grupo 2 após um seguimento de 5 anos, com risco relativo de recorrência entre o grupo 1 de 0,49 para o grupo 2.[43]

Apesar de esses estudos apresentarem resultados opostos quanto ao consumo de proteína animal e incidência de litíase, ainda é recomendado o consumo moderado de proteína animal após um episódio de litíase, já que uma dieta com elevado teor proteico pode causar hipercalciúria, hiperoxalúria, hiperuricosúria e hipocitratúria.[20]

Sódio

Há uma correlação direta entre o consumo de sódio e a calciúria. Existem dados que o aumento de 100 mmol de Na (2.300 mg) aumenta 1 mmol (40 mg) na excreção de cálcio urinário em indivíduos saudáveis e esse aumento pode ser de até 2 mmol em indivíduos formadores de cálculo de cálcio.[44] Nouvenne et al. (2010) randomizaram 210 pacientes com história prévia de cálculos de cálcio de origem idiopática em um grupo controle (sem intervenção dietética) e no grupo intervenção (menor ingestão de sódio). Após três meses de acompanhamento os pacientes do grupo com menor sódio na dieta apresentaram menores taxas de: sódio urinário, cálcio urinário e oxalato urinário.[45] Borghi et al. (2002) também apresentaram resultados favoráveis para diminuição da taxa de reincidência de cálculos após intervenção na dieta com diminuição de proteína animal e sal na dieta.[43] Portanto a restrição de sal deve ser recomendada a pacientes com história de litíase.

Cálcio

Estudos prospectivos em grandes populações apontam para uma menor taxa de litíase nos pacientes com maior aporte de cálcio na dieta.[33,46]

Acreditava-se que o aumento do cálcio na dieta poderia gerar um incremento na excreção do cálcio urinário, elevando assim a chance de formação de cálculos com esse componente. Porém, com a redução do cálcio na porção distal do intestino delgado, ocorre o aumento da absorção de oxalato e consequentemente hiperoxalúria. Portanto a restrição de cálcio na dieta de pacientes com história de litíase não está recomendada.

Frutas e vegetais

As frutas e vegetais apresentam benefício contra a formação da litíase urinária graças às características nutricionais e pela alta quantidade de líquido nesses alimentos. Meschi et al. (2009) mostraram, em seu relato, que nos indivíduos normais uma dieta privada de frutas e vegetais pode levar a diminuição da excreção urinária de potássio, magnésio, citrato e oxalato e em contrapartida pode aumentar a excreção urinária de cálcio e amônia, levando a maior saturação de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio. Nesse mesmo trabalho o autor também demonstrou que na formação de litíase em decorrência de hipocitratúria, a adição de frutas e vegetais à dieta, aumentou a excreção

urinária de citrato e diminuiu a saturação relativa de oxalato de cálcio e ácido úrico.[47] Siener et al. (2003) demonstraram em seu trabalho que uma dieta predominantemente vegetariana com moderado consumo de carnes e alimentos contendo purina, e ingestão adequada de líquidos pode apresentar um menor risco de cristalização de ácido úrico comparado com uma dieta onívora.[48]

Obesidade

Vários estudos têm destacado as alterações urinárias relacionadas ao paciente obeso[49-53], alterações estas que favorecem a formação de litíase urinária, como o aumento da excreção urinária de sódio, oxalato, cálcio e ácido úrico. Taylor et al. (2005) demonstraram em seu trabalho um aumento do risco de nefrolitíase associado ao aumento de peso e a obesidade.[54]

Outra associação vista frequentemente no paciente obeso é a resistência a insulina e o diabetes tipo 2. Estudos apontam para uma correlação positiva entre resistência insulínica/diabetes tipo 2 e a formação de cálculos de ácido úrico.[55,56] A etiologia para esta associação seria a diminuição do pH urinário e alterações na aminogênese renal relacionados com a resistência insulínica.

Medidas específicas

Hipercalciúria

No presente, a única terapêutica médica dirigida especificamente para redução do cálcio urinário é o emprego de diuréticos tiazídicos.[57] Os tiazídicos diminuem a calciúria por atuarem tanto no túbulo proximal como no túbulo distal. A reabsorção acoplada entre o sódio e o cálcio no túbulo proximal sugere que o volume do espaço extracelular é um fator importante na reabsorção de cálcio. Portanto, em situações de diminuição do sódio extracelular ocorre maior absorção de cálcio e sódio pelo cotransportador Na^+Cl^- proximal. Quando o espaço extracelular não se apresenta diminuído, o túbulo distal parece assumir um papel predominante como indutor da hipocalciúria. Os mecanismos postulados nesse caso são: inibição da expressão do canal luminal NCC (Na^+Cl^--cotransportador), o que levaria a diminuição do sódio intracelular e consequente aumento da saída de cálcio (e entrada de sódio) via basolateral pelo canal NCX1; e inibição da expressão do canal TRPM6, o que leva à diminuição do magnésio intracelular e consequente liberação da inibição por este íon do canal TRPV5, que então reabsorve o cálcio.[58]

Os tiazídicos reduzem a excreção urinária de cálcio em aproximadamente 50-60% dos níveis de pré-tratamento. O efeito é notado entre 2-3 dias após o início do tratamento e se torna máximo após seis dias.[57]

A eficácia dos tiazídicos foi observada em seis ensaios clínicos prospectivos e randomizados. Em quatro desses estudos houve diminuição significativa da recorrência. Os resultados desses ensaios são consistentes com muitos estudos não randomizados, abertos, que totalizam aproximadamente 6.600 pacientes-ano no tratamento da litíase associada a cálculos formados predominantemente por cálcio.

Deve-se estimular a restrição concomitante de sódio e evitar hipocalemia durante o tratamento com tiazídicos, pela consequente redução na excreção de citrato. Efeitos colaterais como hipotensão arterial, fadiga, impotência, dislipidemia e intolerância à glicose podem diminuir a adesão ao tratamento.[59]

Os bisfosfonatos são drogas efetivas para o tratamento da osteoporose, que atuam por meio da inibição da reabsorção óssea. Em trabalhos experimentais, com ratos geneticamente hipercalciúricos, a utilização de alendronato diminuiu a calciúria e promoveu balanço positivo de cálcio.[60] Em dois estudos clínicos em pacientes com nefrolitíase e hipercalciúria, o alendronato também foi capaz de reduzir a excreção urinária de cálcio.[61] Entretanto, esses estudos foram de curta duração (< 1 ano) e mais pesquisas serão necessárias, principalmente em razão dos efeitos colaterais (fraturas atípicas por exemplo) relacionados a essas medicações.

Hipocitratúria

O citrato é indicado nos casos de hipocitratúria, primária ou secundária. Também diminui a saturação urinária em casos de hipercalciúria, ligando-se ao cálcio e formando complexos solúveis. Além disso, apresenta efeito alcalinizante, aumentando o pH urinário e a fração dissociada de ácido úrico, o que torna seu emprego recomendado na nefrolitíase úrica.[62]

O citrato é utilizado isoladamente ou em combinação com tiazídicos na litíase cálcica recorrente ou associada ao ácido úrico. Em quatro ensaios prospectivos e randomizados, reduziu a recorrência da nefrolitíase. Esse mesmo resultado foi obtido em estudos não controlados. As preparações utilizadas foram citrato de potássio ou citrato de potássio magnésio, em doses de 30-60 mEq/dia. Entretanto, um estudo que utilizou citrato de sódio não mostrou eficácia quando comparado ao tratamento dietético, talvez em função da hipercalciúria relacionada ao sódio contido nessa formulação.[57]

O tratamento com citrato é seguro, com apenas alguns efeitos colaterais gastrointestinais (náuseas, pirose e diarreia) reportados mais frequentemente. Deve-se evitar a alcalinização excessiva com o citrato, pois o aumento de pH urinário pode levar a precipitação e formação de cálculos de fosfato de cálcio.

Litíase úrica

O ácido úrico é o produto final da degradação de purinas em humanos. Em pH urinário ácido, a forma não dissociada do ácido úrico predomina e é pouco solúvel (apenas 96 mg/litro), podendo levar à cristalúria e à formação de cálculo renal, mesmo com taxas de excreção normais.[62]

Como o pH ácido da urina é o fator predominante no desenvolvimento de cálculos de ácido úrico, a alcalinização da urina é a forma mais eficaz para o tratamento de pacientes com nefrolitíase por ácido úrico. O citrato

de potássio exerce o seu efeito benéfico nessa condição clínica por meio de sua ação citratúrica e alcalinizante urinária. O aumento do citrato urinário retarda a nucleação espontânea e a aglomeração de cristais de oxalato de cálcio. Além disso, ao aumentar o pH urinário, o citrato diminui o ácido úrico não dissociado na urina, tornando-se útil na prevenção de cálculos de ácido úrico.

Em pacientes com nefrolitíase por ácido úrico (puro ou associado a oxalato de cálcio) tratados com citrato de potássio, em doses de 30-80 mEq/dia, o pH urinário e o ácido úrico não dissociado aumentaram e a formação de novos cálculos diminuiu de 1,20 para 0,01 cálculos/ano.[57]

A hiperuricosúria pode diminuir a solubilidade do oxalato de cálcio e aumentar a incidência de cálculos de oxalato de cálcio. O emprego de alopurinol (em doses de 300 mg/dia) reduziu a recorrência de nefrolitíase num ensaio clínico randomizado que analisou pacientes com nefrolitíase por oxalato de cálcio que apresentavam concomitantemente hiperuricosúria.[63] Esse tratamento também deve ser considerado na urolitíase associada a hiperuricemia e gota. O alopurinol inibe a enzima xantina-oxidase, responsável pela conversão de xantina em ácido úrico. Os efeitos colaterais associados ao seu uso são pouco frequentes e incluem *rash* cutâneo, artralgias e mais raramente, eritema multiforme grave (Síndrome de Stevens-Johnson).

Hiperoxalúria

O oxalato, juntamente com o cálcio, está presente em aproximadamente 75% dos cálculos formados no trato urinário. Entretanto, a maioria dos pacientes com nefrolitíase apresenta excreção urinária de oxalato normal (abaixo de 35 a 40 mg/dia). A prevalência de hiperoxalúria nessa população varia em torno de 5%.[62]

O aumento da oxalúria torna-se significativo, com níveis de excreção acima de 100 mg/dia em duas situações clínicas: hiperoxalúria entérica (como a que ocorre em doenças intestinais disabsortivas ou inflamatórias ou ainda pós-cirurgia bariátrica) e nas hiperoxalúrias primárias, formas raras de doenças genéticas, de transmissão autossômica recessiva, que se caracterizam por nefrolitíase recorrente, nefrocalcinose e oxalose. Nessas situações clínicas, o tratamento farmacológico da hiperoxalúria é quase sempre empregado.[64]

Inicialmente recomenda-se elevada ingestão hídrica, dieta rica em cálcio e manutenção de níveis adequados de citratúria, por meio de intervenções dietéticas (sucos cítricos, por exemplo) ou farmacológicas, como o citrato de potássio. Ainda, mais especificamente na hiperoxalúria entérica, a dieta deve ser restrita em oxalato e gorduras.

Na hiperoxalúria primária do tipo 1, causada pela deficiência da enzima alanina-glioxilato-aminotransferase (AGT), pode-se tentar a piridoxina, para aumentar a atividade da AGT e diminuir a síntese endógena de oxalato. Em estudo com mais de 250 pacientes-ano, a piridoxina reduziu a hiperoxalúria em até 30% dos casos, mas a taxa de recorrência calculosa não foi relatada.[57]

Entre as alternativas de tratamento mais recentes, destaca-se a manipulação da absorção intestinal do oxalato. Uma dessas estratégias é a utilização de bactérias que degradam o oxalato, como o *Oxalobacter formigenes*, que habita o cólon e reduz a concentração luminal com consequente absorção de oxalato. Alguns trabalhos têm demonstrado que bactérias produtoras de ácido lático (*Lactobacilos casei e Bifidobacterium brevis*) também podem diminuir a oxalúria, aumentando a degradação de oxalato no lúmen intestinal. Além disso, substâncias quelantes do oxalato na luz intestinal, como o cloridrato de sevelâmer ou o carbonato de lantânio, mostraram-se efetivas em alguns estudos.[64]

Cistinúria

A dependência do pH urinário alcalino para a solubilidade da cistina foi demonstrada há vários anos. No entanto, a terapia alcalina quando empregada isoladamente tem eficácia limitada. Isto porque, em função do pKa elevado da cistina (em torno de 7-8), a dose do álcali necessária para solubilização é muito alta, o que predispõe o paciente a formação de cálculos de fosfato de cálcio.[65]

A solubilidade da cistina com pH urinário 7 é de aproximadamente 250-300 mg/L. Portanto, os objetivos da terapia de hidratação são volumes de urina superiores a 3 L/d. Essa meta pode exigir a ingestão de 4-4,5 L de água por dia.

Em pacientes portadores de cistinúria, com concentração urinária de cistina acima de 500 mg/litro ou com formação de novos cálculos sob tratamento conservador, recomenda-se o uso de agentes quelantes. Essas substâncias interrompem as pontes dissulfídicas da molécula de cistina, gerando duas moléculas de cisteína, com quem formam um composto muito (50x) mais solúvel.[66]

A mais efetiva é a D-penicilamina (dimetil-cisteína). Porém, esta medicação apresenta vários efeitos colaterais graves, como agranulocitose, trombocitopenia, síndrome nefrótica e pênfigo, que levam à interrupção do tratamento na maioria das vezes. Alternativamente, pode-se utilizar a α-mercaptopropionilglicina (tiopronina), que possui menos efeitos adversos. Em alguns estudos, o tratamento com a D-penicilamina ou com a tiopronina diminuiu significativamente a recorrência calculosa em até 32-65%, quando comparado a terapia com hidratação e administração de compostos alcalinos.[57]

Infecção urinária (cálculos de estruvita)

Os cálculos coraliformes são compostos por fosfato amoníaco magnésio (estruvita). Muito raramente, podem ser formados por cistina ou por ácido úrico. Constituem fonte de morbidade e de doença renal crônica.[62] Em nosso meio, aproximadamente 4,5% dos pacientes, em sua maioria mulheres jovens portadoras de cálculos de estruvita,

são submetidas a nefrectomia.[67]

O tratamento exclusivamente médico dos cálculos de estruvita raramente é bem-sucedido. As bactérias vivem dentro de interstícios do cálculo, onde os agentes antimicrobianos não podem penetrar, e criam um ambiente persistentemente alcalino, promovendo o crescimento da pedra. Portanto, os cálculos de estruvita devem ser removidos totalmente, principalmente os de grande volume, já que núcleos remanescentes podem causar recidivas precoces. Preconiza-se antibioticoterapia pós-remoção por 3-4 meses, acompanhada de uroculturas de vigilância.

Na impossibilidade de remoção ou retirada completa do cálculo, o ácido aceto-hidroxâmico (Lithostat®) pode diminuir a precipitação de estruvita. Esta droga causa inibição irreversível da enzima urease e, portanto, atenua o aumento do pH urinário e da formação de NH4. Entretanto, apresenta vários efeitos colaterais graves (palpitações, edema, náusea, vômitos, diarreia, cefaleia, alucinações, *rash*, anemia e reticulocitose, felizmente reversíveis), que levam à interrupção do tratamento em até 70% dos casos.[65]

Acidose tubular renal distal (ATRd)

O objetivo do tratamento na ATRd consiste não só na correção das alterações bioquímicas, mas principalmente na prevenção da nefrolitíase, da nefrocalcinose e da insuficiência renal.[68]

A ATRd é tratada com alcalinizantes à base de bicarbonato de sódio ou de citrato de potássio, que corrigem a acidose metabólica, a hipocalemia, a hipocitratúria e a hipercalciúria. Se o uso de alcalinizantes não reduzir a hipercalciúria, pode-se adicionar a administração de tiazídicos.[69]

A correção da hipercalciúria é mandatória, mesmo em presença de excreção urinária adequada de citrato. O citrato pode melhorar a saturação urinária para o oxalato de cálcio, mas não reverte a tendência para a saturação renal do fosfato de cálcio. A monitoração da calciúria, por meio da relação cálcio/creatinina em amostra de urina e/ou dos níveis de cálcio na urina de 24 horas, é importante para a avaliação do tratamento.

Referências

1. Neves T, Monteiro P, Canhoto A, et al. A terapêutica médica expulsiva na litíase do aparelho urinário. Acta Urol, 2010 Dez;4:43-48.
2. Claros OR, Silva CHW, Consolmagno H. et al. Current practices in the management of patients with ureteral calculi in the emergency room of a university hospital. Clinics 2012,67(5):415-18.
3. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG et al. 2007 Guideline for the Management of Ureteral Calculi. EurUrol 52 (2007) 1610–1631.
4. Bultidude M. Rees J., Management of renal colic. BMJ 2012;345:e5499.
5. Stoller ML, Meng MV. In Urinary Stone Disease: the practical guide to medical and surgical management. Humana Press. Totowa NJ; 2007
6. Türk C, Knoll T, Petrik A, et al. Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology. 2012edition. www.uroweb.org/gls/pdf/20_urolithiasis
7. Holdgate A. Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammmatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. BMJ 2004 Oct 30;329(7473).
8. Laerum E, Ommundsen OE, Gronseth JE et al. Oral diclofenac in the prophylactic treatment of recurrent renal colic. A double-blind comparison with placebo. EurUrol 1995;28(2):108-11.
9. Resim S, Ekerbicer H, Ciftci A. Effect of tamsulosin on the number and intensity of ureteral colic in patients with lower utereral calculus. Int J Urol,2005 Jul; 12(7):615-20.
10. Beach MA, Mauro LS. Pharmacologic expulsive treatment of ureteral calculi. Ann Pharmacother. 2006 Jul-Aug;40(7-8):1361-68.
11. Bansal AD, Hui J, Goldfarb DS. Asymptomatic nephrolithiasis detected by ultrasound. J Am SocNephrol. 2009 Mar;4(3):680-4
12. Coll DM, Varanelli MJ, Smith RC. Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. Am J Roentgenol, 2002, 178: 101–103.
13. Picozzi SCM, Marenghi C, Casellato S et al. Managementof ureteral calculi and medical expulsive therapy in emergency departments. J Emerg Trauma Schock. 2011; Jan-mar;4(1):70-76.
14. Singh A, Alter HJ, Littlepage A. A systematic review of medical therapy to facilitate passage of ureteral calculi. Ann Emerg Med. 2007 Nov;50(5):552-63.
15. Seits C, Liatsikos E, Porpiglia F et al. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? Eur Urol. 2009 Sep;56(3):455-71.
16. Porpiglia F, Fiori C, Ghignone G et al. A second cycle of tamsulosin in patients with distal ureteric stones: a prospective randomized trial. BJU Int. 2009;103:1700-3.
17. Chugtai MN, Khan FA, Kaleem M, Ahmed M. Management of uric acid stone. J Pak Med Assoc. 1992 Jul;42(7):153-5.
18. Honda M, Yamamoto K, Momohara C, Komori K, Takada T, Fujioka H. [Oral chemolysis of uric acid stones]. Hinyokika Kiyo. 2003 Jun;49(6):307-10.
19. Bernardo NO, Smith AD. Chemolysis of urinary calculi. UrolClin North Am. 2000 May;27(2):355-65.
20. Meschi T, Nouvenne A, Borghi L. Lifestyle recommendations to reduce the risk of kidney stones. UrolClin North Am. 2011 Aug;38(3):313-20. Epub 2011 Jun 8.
21. Ferrie BG, Scott R. Occupation and urinary tract stone disease. Urology. 1984 Nov;24(5):443-5.
22. Irving RA, Noakes TD, Rodgers AL, Swartz L. Crystalluria in marathon runners. Standard marathon--males.Urol Res. 1986;14(6):289-94.
23. Borghi L, Meschi T, Amato F. et al. Hot occupation and nephrolithiasis. J Urol. 1993 Dec;150(6):1757-60.
24. Borghi L, Meschi T, Schianchi T, et al.Urine volume: stone risk factor and preventive measure. Nephron. 1999;81Suppl 1:31-7.
25. Guerra A, Meschi T, Allegri F, et al. Concentrated urine and diluted urine: the effects of citrate and magnesium on the crystallization of calcium oxalate induced in vitro by an oxalate load. Urol Res. 2006 Dec;34(6):359-64.
26. Parks JH, Goldfischer ER, Coe FL. Changes in urine volume accomplished by physicians treating nephrolithiasis. J Urol. 2003 Mar;169(3):863-6.
27. Wabner CL, Pak CY. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. J Urol. 1993 Jun;149(6):1405-8.
28. Clarita V. Odvina. Comparative value of orange juice versus lemonade in reducing stone-forming risk. Clin J Am SocNephrol. 2006 Nov;1(6):1269-74. Epub 2006 Aug 30.
29. Seltzer MA, Low RK, McDonald M, Shami GS, Stoller ML. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. J Urol. 1996 Sep;156(3):907-9.
30. Penniston KL, Steele TH, Nakada SY. Lemonade therapy increases urinary citrate and urine volumes in patients with recurrent calcium oxalate stone formation. Urology. 2007 Nov;70(5):856-60. Epub 2007 Oct 24.
31. Itoh Y, Yasui T, Okada A. et al. Preventive effects of green tea on renal stone formation and the role of oxidative stress in nephrolithiasis. J Urol. 2005 Jan;173(1):271-5.

32. Jeong BC, Kim BS, Kim JI, Kim HH. Effects of green tea on urinary stone formation: an in vivo and in vitro study. J Endourol. 2006 May;20(5):356-61.

33. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Beverage use and risk for kidney stones in women. Ann Intern Med. 1998 Apr 1;128(7):534-40.

34. Shuster J, Finlayson B, Scheaffer RL, Sierakowski R, Zoltek J, Dzegede S. Primary liquid intake and urinary stone disease. J Chronic Dis. 1985;38(11):907-14.

35. Rodgers A. Effect of cola consumption on urinary biochemical and physicochemical risk factors associated with calcium oxalate urolithiasis. Urol Res. 1999;27(1):77-81.

36. Shuster J, Jenkins A, Logan C, Barnett T, Riehle R, Zackson D, Wolfe H, Dale R, Daley M, Malik I, et al. Soft drink consumption and urinary stone recurrence: a randomized prevention trial. J ClinEpidemiol. 1992 Aug;45(8):911-6.

37. Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol. 2009 Jul;56(1):72-80. Epub 2009 Mar 13.

38. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med. 1993 Mar 25;328(12):833-8.

39. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ. et al. Should recurrent calcium oxalate stone formers become vegetarians? Br J Urol. 1979 Dec;51(6):427-31.

40. Robertson WG, Peacock M. The pattern of urinary stone disease in Leeds and in the United Kingdom in relation to animal protein intake during the period 1960-1980. Urol Int. 1982;37(6):394-9.

41. Robertson WG, Peacock M, Marshall DH. Prevalence of urinary stone disease in vegetarians. Eur Urol. 1982;8(6):334-9.

42. Hiatt RA, Ettinger B, Caan B. et al. Randomized controlled trial of a low animal protein, high fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones. Am J Epidemiol. 1996 Jul 1;144(1):25-33.

43. Borghi L, Schianchi T, Meschi T. et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med. 2002 Jan 10;346(2):77-84.

44. Massey LK, Whiting SJ. Dietary salt, urinary calcium, and kidney stone risk. Nutr Rev. 1995 May;53(5):131-9.

45. Nouvenne A, Meschi T, Prati B. et al. Effects of a low-salt diet on idiopathic hypercalciuria in calcium-oxalate stone formers: a 3-mo randomized controlled trial. Am J ClinNutr. 2010 Mar;91(3):565-70. Epub 2009 Dec 30.

46. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE. et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. Ann Intern Med. 1997 Apr 1;126(7):497-504.

47. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E. et al. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. Kidney Int. 2004 Dec;66(6):2402-10.

48. Siener R, Hesse A. The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation. Eur J Nutr. 2003 Dec;42(6):332-7.

49. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. Kidney Int. 2004 Apr;65(4):1422-5.

50. Powell CR, Stoller ML, Schwartz BF, Kane C, Gentle DL, Bruce JE, Leslie SW. Impact of body weight on urinary electrolytes in urinary stone formers. Urology. 2000 Jun;55(6):825-30.

51. Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. Am J Kidney Dis. 2006 Dec;48(6):905-15.

52. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. Obes Res. 2004 Jan;12(1):106-13.

53. Negri AL, Spivacow FR, Del Valle EE, Forrester M, Rosende G, Pinduli I. Role of overweight and obesity on the urinary excretion of promoters and inhibitors of stone formation in stone formers. Urol Res. 2008 Dec;36(6):303-7. Epub 2008 Nov 5.

54. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. JAMA. 2005 Jan 26;293(4):455-62.

55. Pak CY, Sakhaee K, Moe O, Preminger GM. et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. Urology. 2003 Mar;61(3):523-7.

56. Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. J Am SocNephrol. 2006 Jul;17(7):2026-33. Epub 2006 Jun 14.

57. Moe OW, Pearle MS, Sakhaee K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. Kidney Int. 2011; 79: 385-92.

58. Reilly RF, Huang. The mechanism of hypocalciuria with NaCl cotransporter inhibition. Nat Rev Nephrol. 2011 27;7: 669-74.

59. Carvalho, M. Nefrolitíase In: Riella, MC (ed) Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos, 4ª edição. Editora Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2003, pp 609-619.

60. Bushinsky DA, Neumann KJ, Asplin J, Krieger NS. Alendronate decreases urine calcium and supersaturation in genetic hypercalciuric rats. Kidney Int. 1999; 55: 234-43.

61. Arrabal Martín M, Díaz de laGuardia FV, Jiménez Pacheco A et al. The treatment of renal lithiasis with biphosphonates. Arch Esp Urol. 2007; 60: 745-54.

62. Carvalho, M. Nefrolitíase In: Riella, MC (ed) Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos, 5ª edição. Editora Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2010, pp 571-586.

63. Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. N Engl J Med. 1986 Nov 27;315(22):1386-9.

64. Robijn S, Hoppe B, Vervaet BA, D'Haese PC, Verhulst A. Hyperoxaluria: a gut-kidney axis? Kidney Int. 2011 Dec;80(11):1146-58.

65. Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Clinical review. Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management. J Clin Endocrinol-Metab. 2012 Jun;97(6):1847-60.

66. Chillarón J, Font-Llitjós M, Fort J, Zorzano A, Goldfarb DS, Nunes V, Palacín M. Pathophysiology and treatment of cystinuria. Nat Rev-Nephrol. 2010 Jul;6(7):424-34.

67. Carvalho M, Martin RL, Passos RC, Riella MC. Nephrectomy as a cause of chronic kidney disease in the treatment of urolithiasis: a case-control study. World J Urol. 2012 Feb 29. [Epubaheadofprint].

68. Nakagawa Y, Carvalho M, Malasit P, et al. Kidney stone inhibitors in patients with renal stones and endemic renal tubular acidosis in northeast Thailand. Urol Res. 2004; 32:112-116.

69. Goldfarb DS. A woman with recurrent calcium phosphate kidney stones. Clin J Am SocNephrol. 2012 Jul;7(7):1172-8.

Capítulo 43

Dr. Ernesto Reggio
Dr. Alexandre Danilovic

Abordagem endourológica do cálculo do trato urinário superior: indicações, técnicas e resultados

Palavras-chave: endourologia, litíase, cálculo renal, nefrolitotripsia percutânea, ureterorrenolitotripsia flexível

O tratamento da litíase do trato superior é um dos melhores exemplos da aplicação da evolução tecnológica na medicina. Há algumas décadas as cirurgias convencionais por lombotomia foram substituídas pela cirurgia renal percutânea. A evolução continuou com o acesso retrógrado transureteroscópico e também com acessos percutâneos ainda menores. Procuramos trazer as melhores evidências para o tratamento da litíase do trato superior, abordando temas polêmicos, mas de grande relevância para o tratamento desta condição tão frequente.

Nefrolitotripsia percutânea

Indicações para cirurgia percutânea

A dimensão e a posição do cálculo são os fatores que determinam qual será o melhor acesso e quais equipamentos serão utilizados. A cirurgia renal percutânea clássica representa a modalidade de escolha para cálculos renais volumosos, e é a modalidade endoscópica em que o volume de cálculo menos interfere em seus resultados. Relacionamos abaixo as principais indicações de nefrolitotripsia percutânea (NLPC)[1]:

Tabela 1. *Indicações de NLPC.*

Cálculo coraliforme
Cálculos > 20 mm
Cálculo em cálice inferior > 15 mm
Cálculo associado a infecção de difícil tratamento
Cálculos duros (cistina, fosfato de cálcio, oxalato de cálcio mono-hidratado)
Falha de outros métodos (litotripsia extracorpórea, cirurgia retrógrada)
Ocupacional (aviador, mergulhador, plataforma de petróleo)
Obesos com distância pele-cálculo desfavorável para litotripsia extracorpórea)
Anormalidades anatômicas (rim em ferradura, rim pélvico)

Técnica para cirurgia percutânea

A técnica utilizada para NLPC tem os tempos cirúrgicos muito bem padronizados: acesso por punção, dilatação do trato percutâneo, nefroscopia, litotripsia e drenagem. Aqui serão discutidos alguns importantes cuidados pré-operatórios, variações de posicionamento, técnicas de acesso e de drenagem do rim.

Cuidados pré-operatórios

Avaliação radiológica

Historicamente a urografia excretora foi o exame de eleição para diagnóstico e programação cirúrgica. O exame é de amplo conhecimento do urologista e proporciona ótima avaliação, em duas dimensões, da anatomia da via excretora. Permite a escolha do cálice mais favorável à punção, como aqueles mais posteriores, com infundíbulo largo, e que permitirão acesso a um maior número de cálices; permite também avaliação de anomalias renais de rotação, fusão, etc. A posição do cálculo e mesmo do rim, principalmente em relação às costelas, é facilmente avaliável pelo método. Todavia, a urografia avalia exclusivamente o trato urinário, de modo que ao solicitar isoladamente este exame faltamos com a avaliação dos órgãos adjacentes ao rim[2] (Figura 1.1).

Figura 1.1. *Urografia excretora de cálculo piélico em rim em ferradura.*

O planejamento pré-operatório pode ser facilitado pela tomografia computadorizada. Esse método proporciona o estudo das relações do rim com os órgãos adjacentes, reduzindo risco de lesão pleural, cólon, baço e fígado. O acesso supracostal é mais seguro quando a posição da pleura foi bem avaliada em tomografia pré-operatória. Abaixo, a tomografia demonstra o cólon em posição retrorrenal no polo inferior e a pleura adjacente ao polo superior, tornando o único acesso seguro o cálice médio (Figura 1.2).

Figura 1.2. *Tomografia computadorizada – rim direito dilatado, com pleura adjacente ao polo superior e cólon envolvendo o polo inferior.*

Em algumas situações a tomografia é muito importante no planejamento pré-operatório, como hepatoesplenomegalia, rim em ferradura, suspeita de malformação renal, pacientes muito magros com maior risco de cólon retrorrenal, antecedente de cirurgia retroperitoneal. Apesar de ser possível e com frequência segura a avaliação apenas com urografia, sem dúvida a tomografia oferece mais dados, particularmente dos órgãos adjacentes. O urologista pode escolher o cálice mais adequado, evitando lesões que comprometerão o bom andamento do tratamento. Há também a possibilidade de reconstruções tomográficas da via excretora, o que permite a escolha do melhor cálice para acesso (Tabela 2).

Tabela 2. *Indicações absolutas para avaliação por tomografia.*

1. Hepatoesplenomegalia
2. Rim em ferradura
3. Vícios de rotação
4. Pacientes magros, longilíneos (maior risco de cólon retrorrenal)
5. Antecedente de cirurgia retroperitoneal

Uso de antimicrobianos

A sepse urinária é uma das mais temíveis complicações da cirurgia renal percutânea. A infecção do trato urinário pode estar envolvida na gênese da litíase, como também estar associada, principalmente em casos de obstrução e dilatação. Medidas para prevenção dessa grave infecção são, em muitos casos, vitais. A cultura de urina pré-operatória é obrigatória. Devemos lembrar que em alguns casos como cálculo coraliforme ou cálculo piélico obstrutivo, a cultura pode ser negativa, o que se atribui ao foco infeccioso fechado. A coleta de urina da pelve renal, no início da cirurgia, apresenta o melhor índice preditivo positivo para infecção.[3] O material da punção percutânea também tem alto valor preditivo.

A utilização de antibiótico em pacientes com cultura de urina pré-operatória negativa deve ser feita em cálculo coraliforme e cálculos maiores do que 20 mm associado ou não a grandes dilatações. A escolha da droga depende da flora local e orientações das comissões de infecção hospitalar, porém estudos descrevem ciprofloxacina ou nitrofurantoína a ser iniciada sete dias antes do procedimento.[4] Quando identificado o germe na cultura pré-operatória, o antibiótico deve ser dirigido pelo antibiograma, devendo-se lembrar que em muitos casos não é possível esterilizar a urina.

Posicionamento

A posição prona é a mais clássica para o procedimento, tendo sido a técnica inicialmente descrita para esta cirurgia. Ainda é a mais utilizada, como demonstrado pelo grupo CROES da Endourologial Society, em que 80,3%

dos serviços envolvidos no estudo utilizavam a posição prona.[5] Tem como vantagens uma maior área de trabalho, acesso a maior número de cálices, estabilidade da punção. As desvantagens estão associadas a maior tempo cirúrgico, decorrente da mudança de posição após a passagem do cateter, dificuldades na mobilização de grandes obesos e maior dificuldade de acesso à via aérea.

Em 1987 Dr. Valdivia Uria[6] descreveu o acesso percutâneo em posição supina, com auxílio de pequeno coxim dorsal. Algumas vantagens são evidentes, como o acesso a via aérea, redução do tempo cirúrgico decorrente da ausência de reposicionamento e baixa pressão na via excretora durante a cirurgia. Todavia, a maior vantagem é o acesso simultâneo por via retrógrada transuretral, e lombar percutânea, o que pode ser necessário em algumas condições bem específicas, como cálculos nas duas topografias, acesso ureteral difícil como em derivações ortotópicas em que a passagem de fio guia anterógrado pode auxiliar na identificação do meato, acesso percutâneo guiado por ureteroscopia. As possíveis desvantagens do método são maior dificuldade na navegação e manipulação na via urinária, sendo que alguns autores não recomendam essa posição em cálculos coraliformes, a despeito dos que a utilizam de rotina também usarem esse acesso para casos complexos[7] (Figura 1.3).

Figura 1.3. *Acesso combinado – retrógrado por ureteroscopia e anterógrado por percutânea.*

Várias adaptações e pequenas modificações da posição supina foram descritas nos últimos anos, como posicionamento dos membros inferiores[8], decúbito dorsal total[9], porém a posição de Valdivia-Galdakao[10] é a mais citada e a que mais oferece opções, por permitir cirurgia retrógrada, percutânea lombar e até mesmo laparoscópica simultaneamente.

Técnicas de punção

O acesso percutâneo à via excretora segue sempre a mesma padronização, porém pode ser feito com pequenas variações. A técnica popularizada por Dr. Arthur Smith, denominada *Bull's Eye*, é de fácil aprendizado e se baseia na manutenção do mesmo eixo do cálice e infundíbulo, agulha de punção e raios provenientes do arco em C. O primeiro posicionamento do equipamento de radioscopia é levemente oblíquo, seguindo a angulação mais provável dos cálices. Aprofunda-se a agulha e quando o cálice-alvo é atingido move-se o arco em C para a posição perpendicular ao solo para avaliação de profundidade.[11]

A punção vertical segue os mesmos princípios, porém já se inicia com o arco em C em posição totalmente vertical, tornando o ponto de escolha mais medial e próximo à coluna. Já a punção posterolateral utiliza princípios de triangulação, havendo necessidade de maior interpretação em três dimensões da imagem da radioscopia por parte do urologista (Figuras 1.4 e 1.5).

Figura 1.4. *Punção posterolateral - Cortesia – Prof. Luiz Sérgio Santos e Luís Edison Slongo, Universidade Federal do Paraná.*

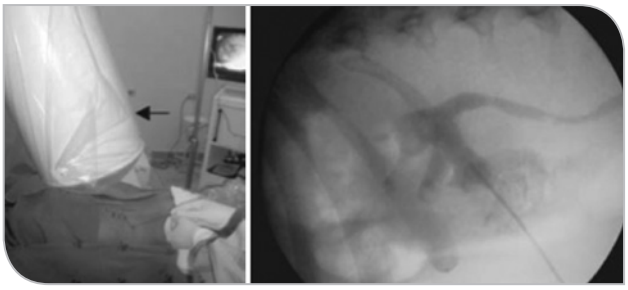
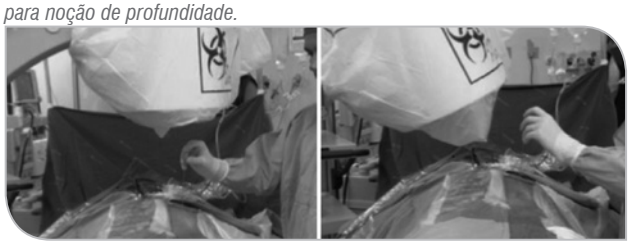


Figura 1.5. *Punção vertical posterior – perceber o posicionamento inicial do arco em C, vertical e em ângulo reto. Na sequência, movimentação oblíqua para noção de profundidade.*



Outras variações são descritas, em muitos casos tratando-se mais de detalhes pessoais do que variações propriamente ditas. Todas, porém, têm o mesmo objetivo: acesso ao cálice posterior, com infundíbulo favorável e que permitirá localizar, fragmentar e retirar os fragmentos do cálculo com menor angulação do endoscópio e que possibilitará acesso ao maior número de cálices em casos mais complexos, como cálculo coraliforme. Quando há necessidade de acesso à junção ureteropiélica, os cálices superiores ou médios com angulação favorável são os mais indicados.

Para determinar qual é o cálice posterior, alguns artifícios podem ser utilizados: ar injetado pelo cateter ureteral tende a se depositar nos cálices posteriores (paciente em posição prona). A mobilização do arco em C, com mudança no formato do cálice e aproximação ou não permite inferir se este cálice, dentro de um grupo calicial, é o mais adequado. Na programação cirúrgica há possibilidade, como mencio-

nado acima, de reconstrução da via excretora em três dimensões e ótima orientação para punção. O grupo do Prof. Clayman descreveu a punção guiada por ureteroscopia, em que inicialmente é realizada ureteroscopia flexível, determinação do cálice adequado por endoscopia e aí sim, punção percutânea. O método é muito elegante, porém demanda grande quantidade de material e experiência, aumentando os custos já elevados de equipamentos e descartáveis.[12]

Dilatação do trato percutâneo

A dilatação classicamente se faz até 30F, com colocação de bainha de Amplatz para nefroscopia. Os materiais mais comumente utilizados são os dilatadores telescópicos de Alken, dilatadores sequenciais de Amplatz ou balão de alta pressão. Cada modelo traz algumas vantagens e limitações: o dilatador coaxial é mais barato por ser reutilizável, não há sangramento entre as trocas de dilatadores, porém deve ser manejado com cautela em pacientes com antecedente de cirurgia retroperitoneal pelo risco de perfuração em manobra com maior força contra resistência da fibrose; os dilatadores de Amplatz são descartáveis, com custo intermediário e são de muito fácil manejo. Já o balão dilatador permite dilatação geralmente única, sendo difícil a reutilização ainda que no mesmo procedimento, quando há necessidade da segunda ou terceira punção. Intuitivamente a sensação é de que o balão é o mais seguro quanto a sangramento, porém essa vantagem não foi demonstrada em estudos comparativos[13], e ocorreu até maior sangramento em outras séries[14] (Figura 1.6).

Figura 1.6. *Dilatadores para cirurgia percutânea – Alken e balão.*

Mini e micropercutânea

A despeito de a cirurgia renal percutânea ser segura e com baixo risco de complicações, estas estão frequentemente relacionadas à formação do trato percutâneo e possivelmente ao diâmetro da bainha utilizada. Há alguns anos foi sugerida a utilização de bainhas e endoscópios mais finos, particularmente em crianças, cuja técnica é denominada minipercutânea.[15] Bainhas de 14 a 20F têm sido utilizadas, associadas ao uso de ureteroscópio e fragmentação a laser com bons resultados em casos selecionados, com pouca massa calculosa. Essa técnica tem vantagens sobre a cirurgia percutânea convencional, com menor risco de sangramento, por exemplo. Em comparação com a cirurgia retrógrada, por ureterorenoscopia flexível, oferece melhor chance de eliminação completa dos cálculos, sem as limitações tão elevadas do custo de equipamentos.[16] Alguns autores questionam os resultados da minipercutânea, visto que em algumas séries as complicações e benefícios não diferiram da cirurgia percutânea convencional.[17]

Aprofundando ainda mais esta discussão, recentemente os resultados da micropercutânea foram anunciados. Nesse procedimento é utilizada uma agulha de 4,85 F denominada *All-seeing needle*, com sistema endoscópico que permite fragmentação a laser.[18] Talvez a popularização desse equipamento possa se contrapor ao acesso retrógrado por ureterorenoscopia flexível.

Drenagem pós-operatória

O último tempo cirúrgico da nefrolitotripsia percutânea é a drenagem da via excretora com nefrostomia. Não há consenso quanto ao melhor cateter, sejam dimensões, formato ou necessidade de drenagem interna com duplo J. Desde o início da cirurgia percutânea alguns autores questionavam até mesmo a necessidade dessa drenagem[19], também considerada por alguns, eficiente no tamponamento de eventual vaso sangrante do trato percutâneo. Surgiu o termo *tubeless*, quando o paciente era mantido sem nefrostomia. O termo é controverso, visto que muitos urologistas se utilizam de drenagem interna, com cateter duplo J, por exemplo, quando mantêm o paciente sem nefrostomia. Estudos comparativos demonstraram redução da dor pós-operatória, tempo de internação e extravasamento de urina pela cicatriz lombar.[20] O grande temor nesses casos sempre foi o sangramento por falta de tamponamento do trato percutâneo. Várias técnicas de hemostasia foram sugeridas, como utilização de cola de fibrina no trato, surgicel, crioablação[21], cauterização, etc. Entretanto, muitas cirurgias são encerradas com a simples retirada da bainha, sem qualquer técnica de hemostasia, com evolução muito favorável. Acreditamos que quando não há risco de ITU, lesão de via excretora ou cálculo residual, a opção por *tubeless* é a mais atraente. Para tanto, mantemos o fio-guia na via excretora, sendo retirada a bainha de Amplatz e a atenção voltada para o sangramento na incisão. Se este for de pequeno volume optamos por manter sem nefrostomia (Figura 1.7).

Figura 1.7. *Técnica descrita por Bellman em 1997 para tubeless – manter o fio-guia na via excretora, retirar o Amplatz e se não houver sangramento manter sem drenagem externa = tubeless.*

Ureterorrenolitotripsia flexível

Indicações

Atualmente, as diretrizes das associações americana e europeia recomendam a nefrolitotripsia percutânea (NLPC) como primeira linha de tratamento para cálculos renais > 20 mm e a litotripsia extracorpórea (LECO) para cálculos < 20 mm, reservando a ureterorrenolitotripsia flexível (URL flexível) como opção.[22,23] No entanto, as indicações de URL flexível estão sendo ampliadas em virtude de constantes e recentes avanços na tecnologia endoscópica como incorporação de canal de trabalho, diminuição do calibre do aparelho e melhor resolução de imagem. Além de melhorar as taxas de pacientes livres de cálculos, a diminuição do calibre dos ureteroscópios levou a uma diminuição nas complicações de 6,6% para 1,5%.[24] Também contribuem para a ampliação das indicações de URL flexível a menor taxa de sucesso da LECO e maior taxa de complicação da NLPC. As complicações da NLPC podem ser graves como extravasamento urinário (7,2%), necessidade de transfusão (11,2-17,5%), sepse (0,3-4,7%), lesão de cólon (0,2-0,8%) e lesão de pleura (0-3,1%)[1,25] (Tabela 3).

Tabela 3. *Indicações de ureterorrenolitotripsia flexível.*

Cálculo renal 10 a 20 mm[26-28]
Cálculo de cálice inferior de até 15 mm[29]
Múltiplos cálculos com massa total até 20 mm[30,31]
Cálculos refratários a LECO[32]
Cálculos renais assintomáticos em pacientes que serão submetidos a ureterolitotripsia por cálculo ureteral ipsilateral[33]
Pacientes com coagulopatias não corrigidas[34]
Pacientes com malformações urinárias ou musculoesqueléticas[35]
Combinado a NLPC para reduzir o número de acessos percutâneos[36]

Técnica de URL flexível

Exames pré-operatórios

A tomografia de abdômen superior e pelve, com reconstrução coronal urográfica é o melhor exame para diagnóstico e planejamento pré-operatório para URL flexível. Deve-se utilizar o contraste endovenoso em casos após NLPC ou cirurgia aberta, suspeita de divertículo e malformações. Preferencialmente, utilizar protocolos de baixa dose de radiação, que apresentam taxas de diagnóstico similares à técnica-padrão e uma redução de 70% na exposição à radioscopia[37], uma vez que a média de tomografias é de 1,77 por paciente, resultando em radiação na técnica-padrão de 35,4 mSv em média para cada paciente, sendo que o seguro é < 50 mSv em um ano ou 20 mSv/ano por 5 anos.[38] Os exames de creatinina e de cultura de urina devem ser sempre solicitados, uma vez que pode ocorrer elevação da pressão piélica durante a URL flexível com piora transitória da função renal e a infecção urinária contraindica o procedimento[39,40] (Tabela 4).

Tabela 4. *Equipamentos/Materiais.*

Radioscopia no modo pulsado
Contraste
Cistoscópio 21 F com lente 30º
Ureteroscópio semirrígido longo
Ureterorrenoscópio flexível 7,5 F
Laser Holmium
Fibra Laser 200-270 μ
Cateter ureteral 6 F
Fio-guia teflonado ou *super-stiff* de ponta reta 0,035”
Fio-guia de nitinol ou hidrofílico ponta reta 0,035” Bainha de acesso ureteral 12 F/14 F, 35 cm, aramada
Basket de nitinol sem ponta 2,4 F ou menor
Balão dilatador ureteral
Cateter duplo J 6 F ou 4,8 F 26 cm de silicone

Cirurgia

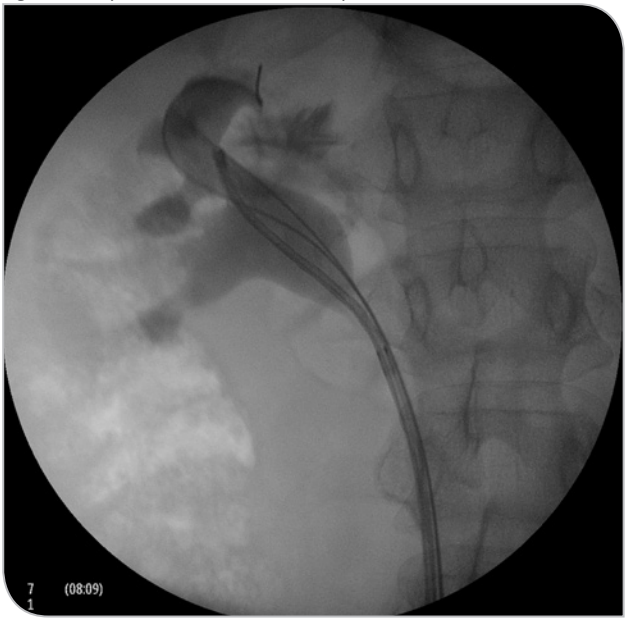
O paciente é posicionado em decúbito dorsal horizontal, apoiado nas perneiras, com membro inferior contralateral ao cálculo elevado, sob anestesia geral com baixo volume corrente. A uretrocistoscopia é realizada para a passagem de um cateter ureteral 6 F no meato ureteral. Uma pielografia ascendente é feita para revelar a via excretora assim como diagnosticar estenoses, malformações ou tortuosidade do ureter.

A seguir, ocorre a passagem de fio-guia de nitinol ou hidrofílico 0,035” ponta reta e um fio-guia teflonado 0,035” ponta reta, com auxílio do cateter ureteral, até pelve renal, sob radioscopia. Realiza-se uma ureteroscopia semirrígida com intenção de dilatação do ureter. Prossegue-se com a passagem de bainha ureteral aramada 12/14 F x 35 cm, sob radioscopia, pelo fio-guia de nitinol, preferencialmente até a pelve renal. A bainha ureteral é utilizada para facilitar a inserção e retirada repetidas do ureteroscópio flexível diminuindo o tempo operatório, proteger o meato e a parede ureteral contra traumas da inserção do ureteroscópio, para melhorar a irrigação e consequente visão, melhorar a drenagem de fragmentos de cálculos e diminuir a pressão intrarrenal durante o procedimento.[39,40] Se não for possível passar a bainha por resistência, injetar contraste pela bainha para identificar a causa da resistência. Se a resistência ocorrer no meato ureteral, utilizar balão dilatador ureteral 10 atm por 15 min e passar a bainha. Se a resistência ocorrer por tortuosidade do ureter, o auxiliar pode tentar retificar o ureter por manobras palpatórias no rim. Se a resistência ocorrer por incompatibilidade do calibre do ureter com o calibre da bainha, remover a bainha e passar um cateter duplo J 6 F x 26 cm para dilatação passiva do ureter e nova cirurgia após duas semanas. Se nenhuma causa for identificada, tentar passar a bainha pelo fio-guia teflonado *super-stiff*, porém sem esforço excessivo. Se ocorrer novo insucesso, passar um cateter 2J 6 F x 26 cm.[41,42]

Antes de utilizar o ureteroscópio flexível, deve-se ve-

rificar as condições de uso do aparelho *ex-vivo*: deflexão primária, fibras ópticas e revestimento externo. A passagem do ureteroscópio flexível é feita até a pelve renal e a identificação direta de todos os cálices e cálculos deve ser feita antes de proceder a litotripsia. A irrigação com soro fisiológico pode ser feita sob pressão para melhor visualização, mas deve-se evitar pressão excessiva. Em caso de cálculo em cálice inferior, tentar o reposicionamento do cálculo para o cálice superior com auxílio do *Basket*[43] (Figura 2.1). A fibra laser (Holmium) de 200 - 270 micras, regulada inicialmente em 5 Hz e 500 mJ, deve ser introduzida com o ureteroscópio flexível retificado, comprovado por radioscopia. A fragmentação de cálculos com laser pode ser feita até a pulverização (fragmentos menores que o diâmetro da fibra laser) ou até a extração de fragmentos maiores (até 4 mm) com *Basket*/Dormiá sem ponta de até 2,4 F. A regulagem da potência do laser deve levar em conta o diâmetro da fibra (máximo de 8 W para fibra de 270 micras). Quanto maior a frequência, mais poeira de cálculo é formada e quanto maior a energia, mais deslocamento do cálculo é provocado. Sempre visualizar a proteção azul que recobre a fibra do laser durante o uso. O objetivo é fragmentar o cálculo até um diâmetro < 2 mm ou a remoção integral do cálculo. Durante a fragmentação do cálculo ou uso de *Basket*/Dormiá, pode-se solicitar apneia do paciente, desde que o anestesista fique atento à oxigenação e retenção de CO_2. Após retirar o ureteroscópio flexível deve-se confirmar as condições do paciente como no início do procedimento.

Figura 2.1 *Tripsia de cálculo em cálice superior.*



Realiza-se nova pielografia ascendente através da bainha e verifica-se a posição do fio guia de segurança, que deve estar com a ponta na pelve renal. Reintroduzir o ureteroscópio pela bainha e retirá-la observando se há lesões ou fragmentos de cálculo residuais. Procede-se uma uretrocistoscopia com a passagem de cateter 2 J 6 F x 26 cm pelo fio guia teflonado sob controle radioscópico (Figura 2.2). Esvazia-se a bexiga. Pode-se prescindir da sonda de demora nos casos habituais.

Figura 2.2. *Correto posicionamento de cateter duplo J na pelve renal.*

Cuidados pós-operatórios

Orienta-se uma hidratação para diurese 20 mL/kg de peso, micção cada duas horas, sentado e sem força abdominal, manter analgesia e evitar esforço físico até a retirada do cateter 2 J, que é mantido habitualmente por quatro a seis semanas.

Resultados

A massa de cálculos é o fator mais importante para predizer o sucesso de URL flexível. O volume do cálculo (<1120 mm^3) pela tomografia e o maior diâmetro do cálculo (< 23 mm) são os parâmetros que se relacionam de modo independente e inversamente proporcional à taxa de pacientes livres de cálculos.[44] Uma grande massa de cálculos no polo inferior pode ser uma limitação e responsável por piores resultados na URL flexível.[45]

A taxa livre de cálculos avaliada por tomografia (< 2 mm após 30-90 dias) após URL flexível para cálculos renais < 20 mm varia de 90% - 62%.[27,46] Os cálculos refratários a LECO podem ser tratados com URL flexível com taxa de paciente livre de cálculos de 76%.[32]

A coagulopatia é uma contraindicação para nefrolitotripsia percutânea e para litotripsia extracorpórea, no entanto, se a coagulopatia não puder ser corrigida, a URL flexível pode ser realizada com baixa taxa de complicações (11%), sendo 4% de pequeno sangramento e taxa livre de cálculos de 87,7%.[34]

A URL flexível é eficiente para tratar cálculos renais de

até 35 mm em rim em ferradura com taxa livre de cálculos de 88,2% e média de 1,5 procedimentos por paciente.[35]

Embora com menor taxa de pacientes livres de cálculos (82,1% vs. 92,8%), a URL flexível é uma opção à nefrolitotripsia percutânea para tratamento de cálculos renais (15 – 30 mm) em idosos (> 65 anos) em razão de menor taxa de complicações (7,1% vs. 10,7% e transfusão 0% vs. 7,2%).[47] Um estudo comparativo demonstrou taxas de pacientes livres de cálculos e complicações similares entre obesos e não-obesos.[48]

Cálculos renais múltiplos com massa total < 20 mm têm 100% a 79,5% de taxa de paciente livre de cálculo e massa > 20 mm tem 85,7%, sendo que 56% dos pacientes são submetidos a um procedimento, 36% a dois e 8% a três. A taxa de complicações varia de 5,6% a 16%.[28,30] Um estudo caso-controle comparou os resultados de URL flexível com NLPC para o tratamento de cálculos renais 20-40 mm. As taxas de pacientes livres de cálculos após uma sessão foram de 73,5% e 91,2% para URL flexível e NLPC, respectivamente (p = 0.05). Após um segundo procedimento, a taxa livre de cálculo melhorou para 88,2% no grupo URL flexível. O tempo operatório foi mais longo na URL flexível, mas o tempo de hospitalização foi mais curto.[49]

A URL flexível para cálculos > 20 mm apresenta taxa livre de cálculos de 93,7% (77% – 96,7%), com média de 1,6 procedimentos/paciente. A taxa global de complicação é de 10,1%, sendo complicação maior 5,3% e menor 4,8%. Cálculos de 20-30 mm têm taxa livre de cálculo de 95,7%, enquanto cálculos > 30 mm apresentam taxa livre de cálculos de 84,6%, com complicações maiores.[31]

Complicações

Não é conhecida uma relação entre tempo operatório e sangramento em URL flexível. Entretanto, uma pressão intrarrenal excessiva pode causar uma alteração transitória na função renal. A pressão na pelve renal pode ser mantida baixa por meio do uso da bainha ureteral e da redução do tempo operatório.[50] A lesão ureteral mais grave é a avulsão, mas é rara. A rua de cálculos pode ocorrer após URL flexível em grandes massas de cálculos (3-4 cm) 3,5-18,7%. A fragmentação do cálculo em partículas < 2 mm diminui o risco de rua de cálculos.[49,51] A estenose de ureter pode ocorrer em cerca de 1-2% dos pacientes e não está relacionada ao uso de bainha ureteral.[39]

Referências

1. de la Rosette J, Assimos D, Desai M, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. J Endourol 2011; 25: 11-7.
2. Kalogeropoulou C, Kallidonis P, Liatsikos E N. Imaging in percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 2009; 23: 1571-7.
3. Mariappan P, Smith G, Moussa S A, Tolley D A. One week of ciprofloxacin before percutaneous nephrolithotomy significantly reduces upper tract infection and urosepsis: a prospective controlled study. BJU Int 2006; 98: 1075-9.
4. Bag S, Kumar S, Taneja N, et al. One week of nitrofurantoin before percutaneous nephrolithotomy significantly reduces upper tract infection and urosepsis: a prospective controlled study. Urology 2011; 77: 45-9.
5. Valdivia J G, Scarpa R M, Duvdevani M, et al. Supine versus prone position during percutaneous nephrolithotomy: a report from the clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study. J Endourol 2011; 25: 1619-25.
6. Valdivia Uria J G, Valle Gerhold J, Lopez Lopez J A, et al. Technique and complications of percutaneous nephroscopy: experience with 557 patients in the supine position. J Urol 1998; 160: 1975-8.
7. Mazzucchi E, Vicentini F C, Marchini G S, et al. Percutaneous nephrolithotomy in obese patients: comparison between the prone and total supine position. J Endourol 2012; 26: 1437-42.
8. Neto E A, Mitre A I, Gomes C M, Arap M A, Srougi M. Percutaneous nephrolithotripsy with the patient in a modified supine position. J Urol 2007; 178: 165-8; discussion 68.
9. Melchert E, De Farias Junior J O. [New techniques to perform percutaneous nephrolithotripsy total dorsal decubitus]. Actas Urol Esp 2010; 34: 726-9.
10. Scoffone C M, Cracco C M, Cossu M, et al. Endoscopic combined intrarenal surgery in Galdakao-modified supine Valdivia position: a new standard for percutaneous nephrolithotomy? Eur Urol 2008; 54: 1393-403.
11. Clayman R V, Surya V, Miller R P, et al. Percutaneous nephrolithotomy: extraction of renal and ureteral calculi from 100 patients. J Urol 1984; 131: 868-71.
12. Sountoulides P G, Kaufmann O G, Louie M K, et al. Endoscopy-guided percutaneous nephrostolithotomy: benefits of ureteroscopic access and therapy. J Endourol 2009; 23: 1649-54.
13. Gonen M, Istanbulluoglu O M, Cicek T, Ozturk B, Ozkardes H. Balloon dilatation versus Amplatz dilatation for nephrostomy tract dilatation. J Endourol 2008; 22: 901-4.
14. Yamaguchi A, Skolarikos A, Buchholz N P, et al. Operating times and bleeding complications in percutaneous nephrolithotomy: a comparison of tract dilation methods in 5,537 patients in the Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study. J Endourol 2011; 25: 933-9.
15. Monga M, Oglevie S. Minipercutaneous nephorlithotomy. J Endourol 2000; 14: 419-21.
16. Sabnis R B, Jagtap J, Mishra S, Desai M. Treating renal calculi 1-2 cm in diameter with minipercutaneous or retrograde intrarenal surgery: a prospective comparative study. BJU Int 2012; 110: E346-9.
17. Giusti G, Piccinelli A, Taverna G, et al. Miniperc? No, thank you! Eur Urol 2007; 51: 810-4; discussion 15.
18. Desai M, Mishra S. 'Microperc' micro percutaneous nephrolithotomy: evidence to practice. Curr Opin Urol 2012; 22: 134-8.
19. Bellman G C, Davidoff R, Candela J, et al. Tubeless percutaneous renal surgery. J Urol 1997; 157: 1578-82.
20. Amer T, Ahmed K, Bultitude M, et al. Standard versus tubeless percutaneous nephrolithotomy: a systematic review. Urol Int 2012; 88: 373-82.
21. Okeke Z, Andonian S, Srinivasan A, et al. Cryotherapy of the nephrostomy tract: a novel technique to decrease the risk of hemorrhage after tubeless percutaneous renal surgery. J Endourol 2009; 23: 417-20.
22. Preminger G M, Assimos D G, Lingeman J E, et al. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. J Urol 2005; 173: 1991-2000.
23. Tiselius H G, Ackermann D, Alken P, et al. Guidelines on urolithiasis. Eur Urol 2001; 40: 362-71.
24. Harmon W J, Sershon P D, Blute M L, Patterson D E, Segura J W. Ureteroscopy: current practice and long-term complications. J Urol 1997; 157: 28-32.
25. Michel M S, Trojan L, Rassweiler J J. Complications in percutaneous nephrolithotomy. Eur Urol 2007; 51: 899-906; discussion 06.
26. Cansino Alcaide J R, Reinoso Elbers J, Lopez Sanchez D, et al. Flexible ureterorenoscopy (URS): technique and results. Arch Esp Urol 2010; 63: 862-70.
27. Hussain M, Acher P, Penev B, Cynk M. Redefining the limits of flexible ureterorenoscopy. J Endourol 2011; 25: 45-9.
28. Breda A, Ogunyemi O, Leppert J T, Lam J S, Schulam P G. Flexible

ureteroscopy and laser lithotripsy for single intrarenal stones 2 cm or greater--is this the new frontier? J Urol 2008; 179: 981-4.

29. Hyams E S, Munver R, Bird V G, Uberoi J, Shah O. Flexible ureterorenoscopy and holmium laser lithotripsy for the management of renal stone burdens that measure 2 to 3 cm: a multi-institutional experience. J Endourol 2010; 24: 1583-8.
30. Herrera-Gonzalez G, Netsch C, Oberhagemann K, Bach T, Gross A J. Effectiveness of single flexible ureteroscopy for multiple renal calculi. J Endourol 2011; 25: 431-5.
31. Breda A, Ogunyemi O, Leppert J T, Schulam P G. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for multiple unilateral intrarenal stones. Eur Urol 2009; 55: 1190-6.
32. Jung H, Norby B, Osther P J. Retrograde intrarenal stone surgery for extracorporeal shock-wave lithotripsy-resistant kidney stones. Scand J Urol Nephrol 2006; 40: 380-4.
33. Bilgasem S, Pace K T, Dyer S, Honey R J. Removal of asymptomatic ipsilateral renal stones following rigid ureteroscopy for ureteral stones. J Endourol 2003; 17: 397-400.
34. Turna B, Stein R J, Smaldone M C, et al. Safety and efficacy of flexible ureterorenoscopy and holmium: YAG lithotripsy for intrarenal stones in anticoagulated cases. J Urol 2008; 179: 1415-9.
35. Molimard B, Al-Qahtani S, Lakmichi A, et al. Flexible ureterorenoscopy with holmium laser in horseshoe kidneys. Urology 2010; 76: 1334-7.
36. Marguet C G, Springhart W P, Tan Y H, et al. Simultaneous combined use of flexible ureteroscopy and percutaneous nephrolithotomy to reduce the number of access tracts in the management of complex renal calculi. BJU Int 2005; 96: 1097-100.
37. Jin D H, Lamberton G R, Broome D R, et al. Effect of reduced radiation CT protocols on the detection of renal calculi. Radiology 2010; 255: 100-7.
38. Jamal J E, Armenakas N A, Sosa R E, Fracchia J A. Perioperative patient radiation exposure in the endoscopic removal of upper urinary tract calculi. J Endourol 2011; 25: 1747-51.
39. Delvecchio F C, Auge B K, Brizuela R M, et al. Assessment of stricture formation with the ureteral access sheath. Urology 2003; 61: 518-22; discussion 22.
40. Kourambas J, Byrne R R, Preminger G M. Does a ureteral access sheath facilitate ureteroscopy? J Urol 2001; 165: 789-93.
41. Cetti R J, Biers S, Keoghane S R. The difficult ureter: what is the incidence of pre-stenting? Ann R Coll Surg Engl 2011; 93: 31-3.
42. Best S L, Nakada S Y. Flexible ureteroscopy is effective for proximal ureteral stones in both obese and nonobese patients: a two-year, single-surgeon experience. Urology 2010; 77: 36-9.
43. Auge B K, Dahm P, Wu N Z, Preminger G M. Ureteroscopic management of lower-pole renal calculi: technique of calculus displacement. J Endourol 2001; 15: 835-8.
44. Ito H, Kawahara T, Terao H, et al. The most reliable preoperative assessment of renal stone burden as a predictor of stone-free status after flexible ureteroscopy with holmium laser lithotripsy: a single-center experience. Urology 2012; 80: 524-8.
45. Riley J M, Stearman L, Troxel S. Retrograde ureteroscopy for renal stones larger than 2.5 cm. J Endourol 2009; 23: 1395-8.
46. Rippel C A, Nikkel L, Lin Y K, et al. Residual fragments following ureteroscopic lithotripsy: incidence and predictors on postoperative computerized tomography. J Urol 2012; 188: 2246-51.
47. Akman T, Binbay M, Ugurlu M, et al. Outcomes of retrograde intrarenal surgery compared with percutaneous nephrolithotomy in elderly patients with moderate-size kidney stones: a matched-pair analysis. J Endourol 2012; 26: 625-9.
48. Delorme G, Huu Y N, Lillaz J, et al. Ureterorenoscopy with holmium -yttrium-aluminum-garnet fragmentation is a safe and efficient technique for stone treatment in patients with a body mass index superior to 30 kg/m^2. J Endourol 2012; 26: 239-43.
49. Akman T, Binbay M, Ozgor F, et al. Comparison of percutaneous nephrolithotomy and retrograde flexible nephrolithotripsy for the management of 2-4 cm stones: a matched-pair analysis. BJU Int 2011; 109: 1384-9.
50. Auge B K, Pietrow P K, Lallas C D, et al. Ureteral access sheath provides protection against elevated renal pressures during routine flexible ureteroscopic stone manipulation. J Endourol 2004; 18: 33-6.
51. Mariani A J. Combined electrohydraulic and holmium:YAG laser ureteroscopic nephrolithotripsy of large (greater than 4 cm) renal calculi. J Urol 2007; 177: 168-73; discussion 73.

Capítulo 44

Dr. Renato Nardi Pedro
Dr. Ernesto Reggio

Abordagem endourológica do cálculo ureteral: indicações, técnicas e resultados

Palavras-chave: cálculo, ureter, ureter distal, ureteroscopia, endourologia, litotripsia, Holmium-Yag Laser, cólica renal, ureterolitotripsia, endoscopia urinária

Introdução

Os eventos de cólica renal que resultam em atendimento hospitalar de urgência estão em grande parte relacionados com a presença de cálculos no ureter. Logo, esta entidade representa uma importante fatia na vida do urologista que lida com situações que demandam seu domínio técnico e teórico durante a avaliação e escolha do tratamento definitivo.

Neste capítulo abordaremos o tratamento endourológico dos cálculos situados no ureter distal ou inferior, iniciando com informações sobre a anatomia da região em questão.

Anatomia

O trato urinário inferior inicia na porção ureteral distal ao cruzamento dos vasos ilíacos ou imediatamente abaixo da crista inferior do osso ilíaco (Figura 1). A partir desse ponto as estruturas urológicas que estão mais associadas à presença de litíase são:[1]

a) Ureter
b) Junção ureterovesical
c) Bexiga
d) Uretra posterior (homens)
e) Uretra anterior
f) Fossa navicular

Entre as estruturas acima mencionadas, a junção ureterovesical (JUV) é a mais frequentemente obstruída por cálculos, sendo composta pelo meato ureteral, túnel submucoso e túnel intramuscular (Figura 2). Também conhecida como segmento intravesical do ureter, a JUV é a parte mais estreita de todo o trajeto ureteral.[2]

O endourologista deve sempre ter em mente os estreitamentos naturais e curvaturas anatômicas do trato urinário para diagnosticar e programar tratamento adequado a cada paciente, e ao mesmo tempo antever dificuldades cirúrgicas.

Figura 1. *Pielografia anterógrada evidenciando locais de estreitamento fisiológico do ureter. Note que a porção inferior do trato urinário apresenta 2 estreitamentos fisiológicos que podem dificultar a passagem de cálculos, tornando-se locais de obstrução ureteral por cálculos.*

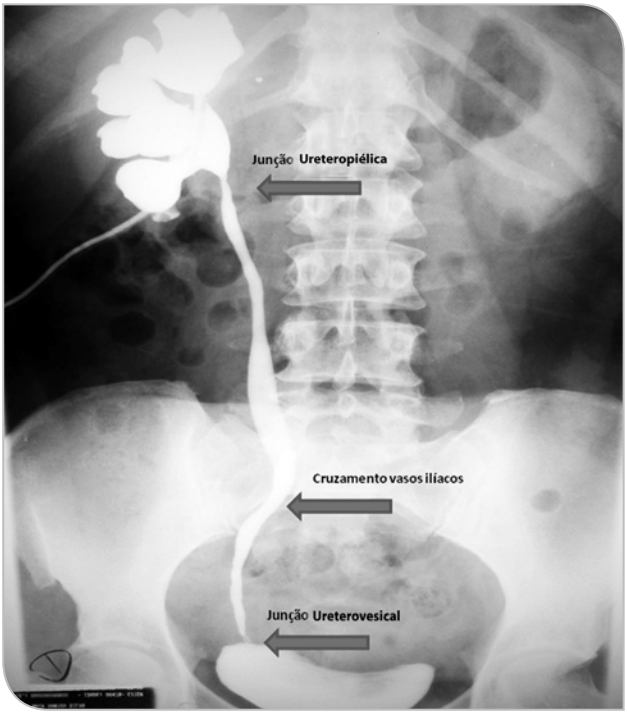
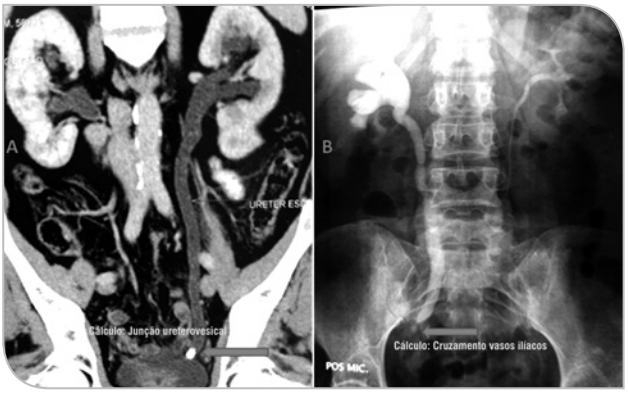


Figura 2. *A) Tomografia mostrando cálculo obstrutivo em topografia da junção ureterovesical esquerda, local frequente de obstrução por cálculos. B) Urografia excretora mostrando cálculo ureteral em topografia do cruzamento dos vasos ilíacos.*



História do procedimento

A endoscopia do trato urinário inferior representou uma evolução natural do desenvolvimento tecnológico dos endoscópios.

Inicialmente, em meados dos anos 70, eram utilizados cistoscópios pediátricos para avaliação do ureter distal de adultos.[3] Entretanto, o tratamento endoscópico de cálculos ureterais distais foi inicialmente realizado com ureteroscópios rígidos de 12F, em combinação com litotridores eletro-hidráulicos ou ultrassônicos.[4]

Com o desenvolvimento dos equipamentos e uma melhor compreensão do funcionamento das fibras ópticas, ocorreu a miniaturização dos endoscópios, possibilitando o surgimento de ureteroscópios finos, semirrígidos, de 7,5F, agora mais precisos e menos traumáticos.[5,6] Somado ao surgimento do Holmium-Yag Laser como opção de litotripsia para qualquer composição de cálculo urinário, ocorreu uma revolução nos protocolos e tratamento da urolitíase, consolidando de uma vez por todas a Endourologia como uma atraente modalidade de tratamento dos cálculos urinários.[7,8]

Indicações

Após ter sido diagnosticado um cálculo na porção inferior do trato urinário (ver capítulo 41), o urologista deverá avaliar se o paciente apresenta algum sinal clínico ou sintomas que demandem intervenção médica de urgência,[9-13] como:

- **a)** Febre (ITU)
- **b)** Dor forte refratária à medicação intravenosa
- **c)** Vômitos recidivantes
- **d)** Presença de cálculo em rim único (incluindo monorreno funcional)
- **e)** Cálculo ureteral bilateral
- **f)** Alteração da função renal (aguda)
- **g)** Rim transplantado
- **h)** Obstrução ou dificuldade miccional (cálculos uretrais ou vesicais)

Se algumas das condições supracitadas estiverem presentes, é recomendada a internação hospitalar para estabilização clínica e intervenção cirúrgica, endourológica sempre que factível, para resolução da obstrução urinária.[13] Vale enfatizar que nessas situações pode-se optar inicialmente pela drenagem da unidade renal comprometida (duplo J ou nefrostomia) e resolução *"a posteriori"* do cálculo obstrutivo.[10-12] O planejamento da estratégia de tratamento (definitivo *vs*. drenagem) a ser empregado dependerá da situação clínica do paciente, experiência do profissional e estrutura hospitalar disponível.

Trabalhos recentes já mostraram que a intervenção endourológica definitiva (ureteroscopia e litotripsia intracorpórea) é eficiente e segura nos pacientes em quadro agudo da obstrução urinária (cólica renal) refratária ao tratamento analgésico endovenoso.[14,15]

Tendo sido afastadas as situações emergenciais e estando o paciente em seguimento clínico ou em tratamento medicamentoso ativo (ver capítulo 42) indica-se o tratamento endourológico dos cálculos do trato urinário inferior nas seguintes ocasiões:[13]

- **a)** Dores recidivantes,
- **b)** Baixa probabilidade de passagem espontânea do cálculo (tamanho)
- **c)** Falha do tratamento medicamentoso ativo (> 4 semanas)
- **d)** Opção do paciente (profissional, lazer, etc.)
- **e)** Piora da função renal
- **f)** Piora da dilatação da unidade renal comprometida
- **g)** Baixa aderência do paciente ao seguimento clínico
- **h)** Comorbidades clínicas (piora ou descontrole)

O fator isolado mais objetivo para determinar se o cálculo ureteral distal passará espontaneamente é o seu tamanho. No *Guideline* de tratamento do cálculo ureteral da AUA de 2007 há descrição de que cálculos ureterais distais menores do que 5 mm apresentam 71 a 100% de eliminação espontânea, enquanto para cálculos maiores do que 5 mm essas taxas caem para 25 a 46%.[13,16]

Portanto, quando um paciente for portador de cálculo ureteral distal de 10 mm, por exemplo, deveremos orientá-lo de que suas chances de precisar de um tratamento endourológico são elevadas, mesmo com o advento do tratamento medicamentoso ativo;[13,17] entretanto, deveremos sempre respeitar os parâmetros clínicos, opção do paciente e as indicações de intervenção cirúrgica para decidir a conduta final.

Técnica

Preparo pré-operatório

Inicialmente é necessário o exame físico direcionado do paciente, a fim de que sejam detectadas alterações anatômicas que possam dificultar o posicionamento e até mesmo antever situações mais complexas à endoscopia urinária (variações anatômicas, sequelas de trauma, cirurgias, etc.).[13,18]

Quando indicada a ureteroscopia, se possível, descontinuar o uso de antiagregantes plaquetários e solicitar coagulograma, juntamente com urocultura e avaliação da função renal.[18,19] Deve-se lembrar que a litíase urinária é recorrente e não é infrequente o tratamento de pacientes com rim único ou déficit funcional grave. Completamos o preparo pré-operatório com dosagem de glicemia, eletrólitos e hemograma.[18]

Atualmente consideramos importante a obtenção de consentimento informado assinado pelo paciente anteriormente à internação hospitalar. Recomenda-se individualizar o texto do consentimento a cada paciente, de modo a tornar a explicação mais pessoal, compreensível e direta.

No planejamento cirúrgico deve-se avaliar as dimensões do cálculo, posição, tempo de obstrução e possibilidade de impactação. Esses dados são importantes no planejamento e escolha do tipo de ureteroscópio, litotridor e até mesmo materiais descartáveis. Essas informações foram coletadas pelos métodos diagnósticos de imagem (Ver capítulo 41).

Conforme o *Guideline* de tratamento da urolitíase revisado em 2012[3] está indicada a profilaxia antibiótica de curta duração para a manipulação endoscópica do trato urinário inferior, que deve ser iniciada na indução anestésica.

Materiais

Listaremos abaixo os materiais permanentes necessários para uma endoscopia do trato urinário inferior segura.

Cistoscópio

Material de extrema importância na avaliação inicial do trato urinário; é utilizado no primeiro e mais importante passo do procedimento ureteroscópico: a passagem do fio guia hidrofílico de segurança. Também se torna muito útil no final do procedimento durante a colocação do cateter duplo J. Geralmente é utilizado com camisa de 20F e óptica de 30 graus.

Ureteroscópio

Ureteroscópios semirrígidos mais modernos têm corpo mais fino na ponta e aumentam de volume na direção de sua extremidade proximal. O tamanho da ponta dos endoscópios analógicos (tradicionais) varia entre 6,0F a 8,0F, enquanto a extremidade proximal do ureteroscópio pode variar entre 7,5F a 11F de acordo com o fabricante e modelo.[5,6]

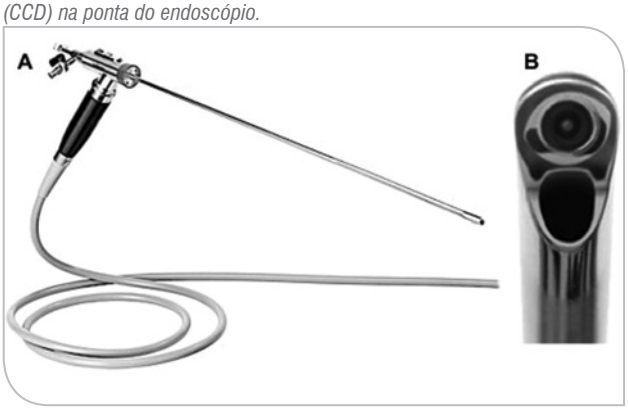
Há variações também no canal de trabalho, que pode ser em linha reta ou angulado, único ou duplicado. Os modelos com único canal para irrigação e trabalho podem apresentar diâmetros variados entre 4 a 5,4F, por exemplo. Aqueles com dois canais distintos para irrigação e trabalho apresentam diâmetros de 3,4 a 3,6F para trabalho e de 2,3 a 2,5F para irrigação. O conhecimento dessas especificações é importante para o planejamento cirúrgico e escolha dos instrumentos auxiliares como probes, guias, litotridores, etc. Influencia também na possibilidade de execução de manobras cirúrgicas, como a utilização do *basket* ou dispositivos antirretropulsão e da fibra de laser concomitantemente em canais separados para apreensão e litotripsia simultâneas.[20,21] Ureteroscópios mais finos, 7F, com óptica em linha reta e canal de trabalho angulado, podem ser usados em ureteres mais finos, como em crianças.[22]

Atualmente existem ureteroscópios semirrígidos digitais (CCD) que permitem melhor qualidade de imagem sem deterioração da qualidade de imagem com o tempo de uso (Figuras 3, 4 e 5).[23]

Figura 3. *Ureteroscópio semirrígido com óptica angulada.*

Figura 4. *Ureteroscópio semirrígido com canal de trabalho angulado.*

Figura 5. *A) Ureteroscópio semirrígido digital. B) Charged coupled device (CCD) na ponta do endoscópio.*



Acessórios descartáveis

a) Fio-guia

A introdução do fio-guia de segurança é essencial durante a realização da ureteroscopia,[8] pois mantém o acesso ao trato urinário superior e funciona como uma estrutura de apoio à manipulação do endoscópio dentro do ureter. Os modelos hidrofílicos facilitam o acesso, ultrapassando com maior facilidade cálculos impactados; já os guias teflonados têm menor risco de perda e angulação, bem como também facilitam a introdução de outros instrumentos no ureter.[24] Os guias híbridos tentam trazer as vantagens de ambos, tendo a extremidade hidrofílica para vencer a obstrução causada por cálculos impactados e o corpo do fio resistente a angulação.[24]

Atualmente existem grupos que advogam não ser necessário o uso do fio-guia de segurança em procedimentos ureteroscópicos;[25,26] porém sugerimos a colocação corriqueira do fio-guia a fim de aumentar a segurança do procedimento e possibilitar ações corretivas de possíveis iatrogenias.

b) Balão dilatador

Utilizado em meatos ureterais desfavoráveis, puntiformes ou muito estreitos em seu trajeto intramural e estenoses ureterais. Vários modelos estão disponíveis. Apresentam diâmetro de 6F, sendo introduzidos na porção do ureter durante a cistoscopia guiado por radioscopia. Quando insuflados atingem até 15F. Recomenda-se mantê-lo distendido na porção desejada por 1-2 minutos até que a "cintura" se retifique à fluoroscopia.[27] A incidência de meatos desfavoráveis que demandam ações para dilatação prévia à inserção do endoscópio gira em torno de 5 a 8%.[28]

c) Sondas de captura e apreensão - *basket*

Diversos são os modelos disponíveis no mercado. Podem ser confeccionados de aço ou nitinol, com tamanhos variados, geralmente entre 1,4 e 3,2F. O nitinol aumenta a flexibilidade e memória da sonda, facilitando a apreensão e diminuindo traumas ao urotélio.[29] Alguns não têm ponta, reduzindo o risco de lesão da via excretora. A maioria é confeccionada com 3 a 6 fios em diferentes configurações. As sondas helicoidais apresentam maior força radial, permitindo apreensão dos fragmentos com maior facilidade, porém dificultam a liberação do cálculo na via excretora em casos de reposicionamento para fragmentação.[29]

É muito importante ressaltar que está contraindicada a passagem da sonda de apreensão pelo cistoscópio sem a visualização direta do cálculo ureteral distal (*blind basketing*). Desde a revolução tecnológica apresentada pelos ureteroscópios, esta recomendação está amplamente divulgada nos consensos e *Guidelines* de tratamento de ureterolitíase.[6,13]

d) Sondas para oclusão ou prevenção de migração

A retropropulsão do cálculo ou fragmentos pode ser fator limitante na litotripsia intracorpórea, principalmente quando utilizada energia pneumática em cálculos mais proximais. Essas sondas são em formato de cesta multifilamentar, cone ou um filme que moldado impede a retropropulsão e migração dos fragmentos.[20,21] Atualmente outro dispositivo em forma de gel hidrossolúvel é aplicado à montante do cálculo ureteral bloqueando seus movimentos no ureter, sendo então lavado após fragmentação.[30,31] Recomendamos usar esses dispositivos quando há importante dilatação ureteral à montante do cálculo e não há Holmium-Yag Laser disponível para sua fragmentação.

Litotridor intracorpóreo

Existem quatro tipos de litotridores que podem ser utilizados durante a uretererolitotripsia intracorpórea, citados a seguir na ordem de recomendação: Holmium-Yag Laser, pneumático, ultrassônico e eletro-hidráulico.[32-35]

Os litotridores Holmium Yag Laser e eletro-hidráulicos são os únicos relacionados com a capacidade de desintegrar todos os tipos de cálculos independentemente de sua composição, porém a energia eletro-hidráulica se associa com maior risco de lesão urotelial, sendo praticamente abolida da prática atual após o advento e popularização do laser.[34]

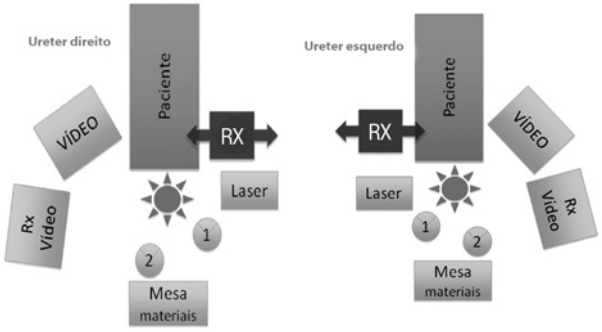
A energia pneumática (balística) também é amplamente difundida no tratamento do cálculo ureteral distal; porém possui o inconveniente de "empurrar" o cálculo para cima da parede ureteral e deslocá-lo para áreas proximais de maior dificuldade de acesso. Além disso, se relaciona com a capacidade de fragmentação inferior ao laser, dependendo da rigidez do cálculo.[33,13]

Equipamentos modernos combinam energia balística e ultrassônica com eficiência de fragmentação comparável ao Holmium-Yag Laser.[35] Atualmente a fragmentação com Holmium-Yag Laser tornou-se muito difundida em nosso meio, podendo ser utilizada em qualquer tipo de cálculo, e suas fibras de fino calibre que permitem utilização de endoscópios com canal de trabalho reduzido. Os únicos inconvenientes do sistema a laser são o custo elevado da fibra e o risco de lesão pelo endoscópio quando de um disparo inadvertido dentro do canal de trabalho.[13]

Como eu faço

O posicionamento do paciente e dos aparelhos em sala deve seguir as disposições ilustradas a seguir (Figura 6), de maneira a tornar o procedimento mais ergonômico e dinâmico.

Figura 6. *Disposição da sala operatória durante procedimentos endourológicos (ureteroscópicos). O cirurgião é representado pelo Sol e orbitam ao seu redor o auxiliar (1) e instrumentador (2).*



Anestesia

A manipulação endoscópica do trato urinário inferior pode ser realizada sob sedação, anestesia raquidiana ou anestesia geral. A indicação anestésica dependerá do qua-

dro clínico do paciente, da preferência do paciente, anestesista e cirurgião. Lembrando que na indução anestésica solicita-se a antibioticoprofilaxia.

Cistoscopia

Após o paciente ser anestesiado e cuidadosamente posicionado, são colocados os campos estéreis e conectados os materiais endoscópicos aos seus distintos aparelhos (vídeo, fonte de luz, irrigação, etc.) de maneira que não haja nenhuma restrição de movimento relacionada com cabos curtos. Procede-se então a cistoscopia:

e) Identificação dos meatos – checar morfologia meatal para antever a necessidade de dilatação ou manobras para adentrá-lo. Meatos puntiformes podem representar dificuldade na inserção do endoscópio, necessitando dilatação ativa diretamente com ureteroscópio semirrígido ou balão ureteral. Já em pacientes do sexo masculino com próstatas aumentadas (lobo mediano) os meatos ficam elevados e angulados dificultando seu acesso, dessa maneira ao inverter o ureteroscópio semirrígido (ponta-cabeça) podemos ter acesso mais direto a ele, sempre guiado pelos fios hidrofílicos.

f) Colocação dos fios-guia hidrofílicos – realizado sob visão endoscópia e fluoroscópica, sempre que necessário utiliza-se 2 fios para se conseguir um efeito de "trilho", que protegerá o ureter e ao mesmo tempo "abrirá" caminho para o endoscópio. Nos casos em que o cálculo é volumoso e muito perto do meato, a colocação de apenas o guia de segurança é recomendada, já que o trajeto até o cálculo é curto e impossibilita o efeito de trilho.

Ureteroscopia semirrígida

O endoscópio é avançado entre os dois fios-guia que funcionam como "trilho" protetor, usando fluxo de soro constante para abrir o meato. Caso o cálculo esteja na porção intramural do ureter (JUV) introduz-se o endoscópio cautelosamente somente sobre o guia de segurança (fora do canal de trabalho) e após identificado o cálculo, avalia-se a necessidade de fragmentação ou extração com *basket*.[36]

Os equipamentos modernos, finos, permitem introdução fácil no meato; a navegação pela porção distal do ureter com auxílio dos dois fios guia geralmente não traz grandes dificuldades. Durante a progressão do ureteroscópio na busca pelo cálculo ureteral, mantém-se o fluxo de soro constante, porém quando visualizado o cálculo, é prudente diminuir o fluxo de soro para não deslocá-lo para cima.[36,37]

Ocasionalmente, a progressão até o cálculo pode ser dificultada por curvaturas, estenoses e reação inflamatória por impactação. Frente a dificuldades que não permitam continuação segura do procedimento, é prudente manter o paciente com duplo J e retornar após 14 dias. Esse tempo permitirá uma dilatação do ureter e diminuição da inflamação.[38]

A fragmentação de cálculos do ureter distal pode ser realizada de três maneiras distintas: energia pneumática (balístico), ultrassônica e Holmium-Yag Laser. O uso do litotridor pneumático requer mais atenção à retropulsão do cálculo e além disso, está associada a maior injúria ureteral e menores taxas de sucesso.[32,33,35] Atualmente o uso do Holmium-Yag Laser é amplamente recomendado em razão da alta eficiência, segurança e resultados, tornando-se o método de escolha para litotripsia intracorpórea no *Guideline* de tratamento da urolitíase de 2012 (Figura 7).[13]

Figura 7. *Identificação de cálculo ureteral e fragmentação com laser. Note a presença do fio-guia de segurança colocado além do cálculo.*

Após a fragmentação até o tamanho adequado, os pequenos fragmentos são extraídos com sonda de apreensão (*basket*) com cuidado para prevenir qualquer risco de lesão mucosa. O *basket* deve ser aberto imediatamente além do fragmento de cálculo, manobrado com cautela para apreendê-lo e fechado anteriormente a sua retirada, impedindo assim abrasão extensa de mucosa quando por exemplo tracionado aberto por longos trajetos ureterais.[36,38]

Ao término da extração dos fragmentos deve ser feita a avaliação final do ureter. Se houver risco de fragmento residual, lesão mucosa, sangramento ou infecção em pacientes grávidas, recomendamos a colocação do cateter de duplo J mantendo-o por 7-14 dias. Atualmente não é necessária a utilização de cateter duplo J ao final das ureterolitotripsias sem agravantes.[39-41] Sempre que houver qualquer dúvida entre deixar ou não o duplo J, sugerimos optar pela colocação do cateter.

Complicações

O conhecimento da anatomia endoscópica do ureter, emprego de materiais adequados e manobras delicadas são os fundamentos da prevenção de complicações. Experiência com o método, como em qualquer cirurgia, reduz, mas não extingue o risco de complicações, como as listadas no quadro abaixo (Tabela 1):[8,42,43]

Tabela 1. Tabela com as principais complicações oriundas do procedimento ureteroscópico para o tratamento de cálculo ureteral.[42]

Complicações URC	
Intraoperatória	3,6%
Lesão mucosa	1,5%
Perfuração	1,7%
Sangramento	0,1%
Avulsão	0,1%
Perioperatória	**6,0%**
Febre ou sepse	1,1%
Hematúria persistente	2,0%
Cólica renal	2,2%
Tardias	**0,2%**
Estenose	0,1%
Refluxo persistente	0,1%

a) Perfuração – mais frequente em grandes angulações e tratamento de cálculos impactados. Geralmente ocorre na introdução forçada do fioguia. Pequenas perfurações geralmente são tratadas somente com drenagem com duplo J, com boa evolução e não impedem a continuação do procedimento. Raramente nefrostomia é necessária.[44,45] Lesões mais extensas podem evoluir para estenose, sendo necessários tratamentos futuros. O cirurgião deve estar atento para extrusão de fragmentos pela perfuração e alertar o paciente para interpretação correta dos exames de seguimento.[46]

b) Avulsão/intuscepção – complicação atualmente rara, ocorre geralmente em cálculos mais volumosos, impactados, localizados no 1/3 superior do ureter e que são retirados com sonda extratora sem fragmentação adequada. O tratamento cirúrgico imediato é mandatório, sendo a técnica utilizada dependentemente da condição do ureter lesado.[47]

c) Estenose – relacionada a lesões mucosas, perfuração, isquemia por lesão térmica ou procedimento prolongado com endoscópio calibroso. O tratamento depende da extensão e origem isquêmica ou não da lesão; endoureterotomia é empregada em lesões curtas não isquêmicas, sendo reservadas as reconstruções ureterais para lesões extensas isquêmicas.[8,45,46]

Resultados

Antes de iniciarmos a discussão sobre os resultados do tratamento endourológico para cálculos do trato urinário inferior, devemos citar outra modalidade urológica (não endoscópica) disponível para a mesma enfermidade. A litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) que tem ainda papel importante no tratamento dos cálculos ureterais distais.[48,49] Suas taxas de sucesso variam entre 74 a 86% conforme descrito no *Guideline* de tratamento da urolitíase da AUA 2012.[13] Essa variação está principalmente associada ao tamanho do cálculo ureteral distal, sendo mais eficiente quanto menor o tamanho do cálculo. Pacientes obesos, distúrbios de coagulação, infecção urinária, anomalias corporais, obstrução urinária distal ao cálculo, cálculos com densidade superior a 1000 Unidades Hounsfield (UH), são alguns dos fatores que contraindicam o tratamento por LEOC.[13,50-52]

O tratamento endourológico para cálculos ureterais distais é representado pela ureteroscopia (URC) semirrígida, e as taxas de sucesso descritas para esta modalidade de tratamento giram em torno de 93 a 97%.[13] O tamanho do cálculo ureteral não é tão determinante para o sucesso do método, cujas taxas pouco oscilam com o aumento do volume da pedra. Obesidade, distúrbios de coagulação e alta densidade do cálculo também não constituem contraindicações e nem mesmo atuam significativamente nas taxas de sucesso do método.[13,36]

Da mesma maneira que foram comparadas as taxas de sucesso da LECO contra URC, é importante pontuarmos as complicações associadas a essas modalidades de tratamento para a litíase ureteral distal. As taxas gerais de complicações relacionadas aos dois métodos são comparáveis, e orbitam em torno de 7%.[42] As complicações infecciosas são similares para a LEOC e URC (febre 5%, infecção urinária 3% e sepse 2%).[42,43] Porém, complicações ureterais apresentam peculiaridades entre as duas cirurgias. Lesão ureteral é documentada em cerca de 2% dos casos de URC, sendo que apenas 1% desenvolve estreitamento ureteral. Apesar de não ocorrer lesão ureteral com a LEOC, esta se relaciona com taxas de 4% de obstrução ureteral aguda imediatamente após o tratamento, demandando tratamentos subsequentes.[44,45]

Infelizmente, ainda hoje não existem trabalhos prospectivos randomizados com grande número de participantes comparando eficiência, complicações e repercussões de longo prazo entre LEOC *vs*. URC na abordagem do cálculo ureteral distal. No entanto, com base em dados da literatura mundial atual e na experiência dos conselheiros europeus e americanos, o tratamento ureteroscópico (URC) dos cálculos ureterais distais (independentemente de seu tamanho) é recomendado como primeira opção no *Guideline* de tratamento da urolitíase de 2012.[13]

Finalizando, podemos citar duas recomendações genéricas que poderão ser úteis para decidirmos qual modalidade terapêutica, quando estivermos diante de um caso de cálculo ureteral distal, necessitará intervenção cirúrgica:

a) Cálculos maiores demandam tratamentos mais invasivos (URC), pois modalidades menos intensas (LEOC) asssociam-se a piores resultados.

b) Cálculos mais duros (>1000 UH) também demandam tratamentos mais invasivos (URC), pois modalidades menos intensas (LEOC) asssociam-se a piores resultados.

Sempre que considerarmos necessário um procedimento endoscópico das vias urinárias deveremos ter uma sala operatória completa com materiais auxiliares e endoscópicos em boas condições, pois somente com bons materiais e treino o endourologista poderá desempenhar adequadamente seu procedimento.

Referências

1. Kaye KW, Goldberg ME. Applied anatomy of the kidney and ureter. Urol Clin North Am. 1982 Feb;9(1):3-13.
2. Roshani H, Dabhoiwala NF, Verbeek FJ, Kurth KH, Lamers WH. Anatomy of ureterovesical junction and distal ureter studied by endoluminal ultrasonography in vitro. J Urol. 1999 May;161(5):1614-9.
3. Lyon ES, Kyker JS, Schoenberg HW. Transurethral ureteroscopy in women: a ready addition to the urological armamentarium. J Urol. 1978 Jan;119(1):35-6.
4. Pérez-Castro Ellendt E, Martínez-Piñeiro JA, Beneitez M, Mora Durban M.[Transurethral ureter-renoscopy. Past, present and future]. Arch Esp Urol. 1984 Dec;37 Suppl 2:725-40.
5. Krambeck AE, Murat FJ, Gettman MT, Chow GK, Patterson DE, Segura JW. The evolution of ureteroscopy: a modern single-institution series. Mayo Clin Proc. 2006 Apr;81(4):468-73.
6. Gould DL. Holmium:YAG laser and its use in the treatment of urolithiasis: our first 160 cases. J Endourol. 1998 Feb;12(1):23-6
7. Jeon SS, Hyun JH, Lee KS. A comparison of holmium:YAG laser with Lithoclast lithotripsy in ureteral calculi fragmentation. Int J Urol. 2005 Jun;12(6):544-7.
8. Geavlete P, Georgescu D, Niță G, Mirciulescu V, Cauni V. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a single-center experience. J Endourol. 2006 Mar;20(3):179-85.
9. Varma G, Nair N, Salim A, Marickar YM. Investigations for recognizing urinary stone. Urol Res. 2009 Dec;37(6):349-52. Epub 2009 Oct 14.
10. Pearle MS, Pierce HL, Miller GL, Summa JA, Mutz JM, Petty BA, Roehrborn CG, Kryger JV, Nakada SY. Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi. J Urol. 1998 Oct;160(4):1260-4.
11. Klein LA, Koyle M, Berg S. The emergency management of patient with ureteral calculi and fever. J Urol. 1983 May;129(5):938-40.
12. Yoshimura K, Utsunomiya N, Ichioka K, Ueda N, Matsui Y, Terai A. Emergency drainage for urosepsis associated with upper urinary tract calculi. J Urol. 2005 Feb;173(2):458-62.
13. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M, Knoll T,Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Sarica K, Türk C, Wolf JS Jr; American Urological Association Education and Research, Inc; European Association of Urology. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. Eur Urol. 2007 Dec;52(6):1610-31.
14. Sarica K, Tanriverdi O, Aydin M, Koyuncu H, Miroglu C. Emergency ureteroscopic removal of ureteral calculi after first colic attack: is there any advantage? Urology. 2011 Sep;78(3):516-20. Epub 2011 May 23.
15. Youn JH, Kim SS, Yu JH, Sung LH, Noh CH, Chung JY. Efficacy and safety of emergency ureteroscopic management of ureteral calculi. Korean J Urol. 2012 Sep;53(9):632-5.
16. Coll DM, Varanelli MJ, Smith RC. Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. AJR Am J Roentgenol. 2002 Jan;178(1):101-3.
17. Pedro RN, Hinck B, Hendlin K, Feia K, Canales BK, Monga M. Alfuzosin stone expulsion therapy for distal ureteral calculi: a double-blind, placebo controlled study. J Urol. 2008 Jun;179(6):2244-7; discussion 2247.
18. Cybulski PA, Joo H, Honey RJ. Ureteroscopy: anesthetic considerations. Urol Clin North Am. 2004 Feb;31(1):43-7, viii. Review.
19. Watterson JD, Girvan AR, Cook AJ, Beiko DT, Nott L, Auge BK, Preminger GM,Denstedt JD. Safety and efficacy of holmium: YAG laser lithotripsy in patients with bleeding diatheses. J Urol. 2002 Aug;168(2):442-5.
20. Kesler SS, Pierre SA, Brison DI, Preminger GM, Munver R. Use of the Escape nitinol stone retrieval basket facilitates fragmentation and extraction of ureteral and renal calculi: a pilot study. J Endourol. 2008 Jun;22(6):1213-7.
21. Ahmed M, Pedro RN, Kieley S, Akornor JW, Durfee WK, Monga M. Systematic evaluation of ureteral occlusion devices: insertion, deployment, stone migration,and extraction. Urology. 2009 May;73(5):976-80.
22. Atar M, Sancaktutar AA, Penbegul N, Soylemez H, Bodakci MN, Hatipoglu NK, Bozkurt Y, Cakmakci S. Comparison of a 4.5 F semi-rigid ureteroscope with a 7.5 F rigid ureteroscope in the treatment of ureteral stones in preschool-age children. Urol Res. 2012 Dec;40(6):733-8.
23. Andonian S, Okeke Z, Smith AD. Digital ureteroscopy: the next step. J Endourol. 2008 Apr;22(4):603-6.
24. Sarkissian C, Korman E, Hendlin K, Monga M. Systematic evaluation of hybrid guidewires: shaft stiffness, lubricity, and tip configuration. Urology. 2012 Mar;79(3):513-7.
25. Dickstein RJ, Kreshover JE, Babayan RK, Wang DS. Is a safety wire necessary during routine flexible ureteroscopy? J Endourol. 2010 Oct;24(10):1589-92.
26. Eandi JA, Hu B, Low RK. Evaluation of the impact and need for use of a safety guidewire during ureteroscopy. J Endourol. 2008 Aug;22(8):1653-8.
27. Başeskioğlu B, Sofikerim M, Demirtaş A, Yenilmez A, Kaya C, Can C. Is ureteral stenting really necessary after ureteroscopic lithotripsy with balloon dilatation of ureteral orifice? A multi-institutional randomized controlled study. World J Urol. 2011 Dec;29(6):731-6.
28. Cetti RJ, Biers S, Keoghane SR. The difficult ureter: what is the incidence of pre-stenting? Ann R Coll Surg Engl. 2011 Jan;93(1):31-3. Epub 2010 Oct 8.
29. Pedro RN, Monga M. Update on ureteroscopy instrumentation. Indian J Urol. 2010 Jul;26(3):370-3.
30. Rane A, Bradoo A, Rao P, Shivde S, Elhilali M, Anidjar M, Pace K, D'A Honey JR. The use of a novel reverse thermosensitive polymer to prevent ureteral stone retropulsion during intracorporeal lithotripsy: a randomized, controlled trial. J Urol. 2010 Apr;183(4):1417-21.
31. Zehri AA, Ather MH, Siddiqui KM, Sulaiman MN. A randomized clinical trial of lidocaine jelly for prevention of inadvertent retrograde stone migration during pneumatic lithotripsy of ureteral stone. J Urol. 2008 Sep;180(3):966-8.
32. Michel MS, Köhrmann KU, Alken P. Update on contact lithotripsy. Curr Opin Urol. 2000 Nov;10(6):571-5. Review.
33. Garg S, Mandal AK, Singh SK, Naveen A, Ravimohan M, Aggarwal M, Mete UK, Santosh K. Ureteroscopic laser lithotripsy versus ballistic lithotripsy for treatment of ureteric stones: a prospective comparative study. Urol Int. 2009;82(3):341-5.
34. Teichman JM, Rao RD, Rogenes VJ, Harris JM. Ureteroscopic ma-

nagement of ureteral calculi: electrohydraulic versus holmium:YAG lithotripsy. J Urol. 1997 Oct;158(4):1357-61.

35. Manohar T, Ganpule A, Desai M. Comparative evaluation of Swiss LithoClast 2 and holmium:YAG laser lithotripsy for impacted upper -ureteral stones. J Endourol. 2008 Mar;22(3):443-6.
36. Monga M, Beeman WW. Advanced intrarenal ureteroscopic procedures. Urol ClinNorth Am. 2004 Feb;31(1):129-35, x. Review.
37. Marickar YM, Nair N, Varma G, Salim A. Retrieval methods for urinary stones.Urol Res. 2009 Dec;37(6):369-76.
38. Rubenstein RA, Zhao LC, Loeb S, Shore DM, Nadler RB. Prestenting improves ureteroscopic stone-free rates. J Endourol. 2007 Nov;21(11):1277-80.
39. Cevik I, Dillioglugil O, Akdas A, Siegel Y. Is stent placement necessary after uncomplicated ureteroscopy for removal of impacted ureteral stones? J Endourol. 2010 Aug;24(8):1263-7.
40. Pengfei S, Yutao L, Jie Y, Wuran W, Yi D, Hao Z, Jia W. The results of ureteral stenting after ureteroscopic lithotripsy for ureteral calculi: a systematic review and meta-analysis. J Urol. 2011 Nov;186(5):1904-9.
41. Djaladat H, Tajik P, Payandemehr P, Alehashemi S. Ureteral catheterization in uncomplicated ureterolithotripsy: a randomized, controlled trial. Eur Urol. 2007 Sep;52(3):836-41.
42. Taie K, Jasemi M, Khazaeli D, Fatholahi A. Prevalence and management of complications of ureteroscopy: a seven-year experience with introduction of a new maneuver to prevent ureteral avulsion. Urol J. 2012 Winter;9(1):356-60.
43. Serrano Pascual A, Fernández Fernández E, Burgos Revilla FJ, Platas Sancho A, Diez-Yanguas Iza J, Páramo de Santiago P, Lovaco Castellano F. [Therapeuticadvantages of rigid transurethral ureteroscopy in ureteral lithiasic pathology:retrospective study of 735 cases]. Arch Esp Urol. 2002 May;55(4):405-21;discussion 421-2. Review.
44. Taş S, Tuğcu V, Mutlu B, Karadağ S, Bitkin A, Yücel M, Taşçi AI. Incidence of ureteral stricture after ureterorenoscopic pneumatic lithotripsy for distal ureteral calculi. Arch Ital Urol Androl. 2011 Sep;83(3):141-6.
45. Isen K. Pneumatic ureteroscopic lithotripsy: is it still a reasonable treatment option for multiple ureteric stones? Urol Int. 2012;88(3):316-21.
46. Evans CP, Stoller ML. The fate of the iatrogenic retroperitoneal stone. J Urol. 1993 Sep;150(3):827-9. Review.
47. Ordon M, Schuler TD, Honey RJ. Ureteral avulsion during contemporary ureteroscopic stone management: “the scabbard avulsion”. J Endourol. 2011 Aug;25(8):1259-62.
48. Tiselius HG. How efficient is extracorporeal shockwave lithotripsy with modern lithotripters for removal of ureteral stones? J Endourol. 2008 Feb;22(2):249-55.
49. Tiselius HG. Removal of ureteral stones with extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopic procedures. What can we learn from the literature in terms of results and treatment efforts? Urol Res. 2005 Jun;33(3):185-90.
50. Shah K, Kurien A, Mishra S, Ganpule A, Muthu V, Sabnis RB, Desai M. Predicting effectiveness of extracorporeal shockwave lithotripsy by stone attenuation value. J Endourol. 2010 Jul;24(7):1169-73.
51. Joseph P, Mandal AK, Singh SK, Mandal P, Sankhwar SN, Sharma SK. Computerized tomography attenuation value of renal calculus: can it predict successful fragmentation of the calculus by extracorporeal shock wave lithotripsy? A preliminary study. J Urol. 2002 May;167(5):1968-71.
52. Madaan S, Joyce AD. Limitations of extracorporeal shock wave lithotripsy. Curr Opin Urol. 2007 Mar;17(2):109-13.

Capítulo 45

Dr. Alex Elton Meller
Dr. Rodrigo Perrella

Tratamento cirúrgico do cálculo urinário

Palavras-chave: cálculos renais, cálculo coraliforme, cirurgia aberta, litotripsia, rim, indicações cirúrgicas

Introdução

Desde o início dos anos 80 a cirurgia aberta para litíase urinária vem se tornando um procedimento de exceção. A partir da implantação da litotripsia extracorpórea (LECO) houve uma redução acentuada nas indicações de cirurgia aberta para cálculos renais. As indicações de cirurgia aberta foram reduzidas a 4 ou 5% dos casos de litíase do trato urinário superior.[1,2] Com o advento das técnicas endoscópicas e percutâneas, houve maior redução ainda nas indicações, provavelmente em torno de 1%[3-5] de todas cirurgias urológicas, o que levou os urologistas em formação nos centros acadêmicos atuais a raramente participarem de tais procedimentos.

No período anterior às cirurgias endoscópicas as indicações para cirurgia aberta eram muitas, sendo utilizadas para cálculos renais, ureterais e vesicais por aproximadamente 30 anos. Atualmente elas se restringem principalmente aos cálculos coraliformes como veremos abaixo. Em casos de exceção podemos utilizar para cálculos ureterais e vesicais em condições especiais.

Indicações

Cálculos renais

O cálculo coraliforme frequentemente é diagnosticado com grandes dimensões em função da ausência de sintomas, além de estar associado a infecção do trato urinário. Essas duas características tornam difícil sua erradicação e controle. Seu tratamento definitivo é quase sempre mandatório, visto que apresenta altas taxas de morbidade e mortalidade, conforme demonstrado por diversos autores[6-8], com mortalidade de até 28% em 10 anos.

Há uma grande variação nas dimensões iniciais do cálculo coraliforme, principalmente pelo grande uso da ultrassonografia como método de triagem. Porém, a maiorias dos pacientes apresenta grandes volumes de cálculo e a cirurgia aberta serve especialmente para os cálculos complexos (Figura 1) com ramificações calicinais numerosas, condição esta que dificulta sua abordagem percutânea, pois demandaria múltiplas punções, aumentando os riscos cirúrgicos. Conforme orientação do manual de diretrizes para o tratamento do cálculo coraliforme, publicado em 2004 pela *Associação Americana de Urologia*, devemos realizar esse tipo de tratamento nas condições acima ou se o paciente apresentar obesidade extrema que dificulte o procedimento percutâneo.

Figura 1. *Cálculo coraliforme complexo – radiografia simples.*

Arquivo pessoal.

A descrição inicial da técnica cirúrgica foi realizada por Smith e Boyce em 1968[9] e permanece praticamente inalterada até os dias atuais, exceto por pequenas modificações nas técnicas de isquemia como será demonstrado ao longo do capítulo.

Os objetivos da cirurgia são remover o maior volume de cálculos e seus fragmentos, melhorar a drenagem renal quando houver obstrução, preservar a função renal e prevenir recorrência do cálculo.

Cálculos renais com malformações associadas

Tanto os cálculos coraliformes como os de outras composições podem se associar a obstruções do sistema pielocalicial como estenose de junção ureteropiélica ou obstruções de infundíbulos calicinais. Tais condições favorecem a abordagem aberta para o tratamento concomitante do cálculo e das obstruções.

Outra condição suscetível à cirurgia aberta é a presença de cálculos em divertículos calicinais que tenham indicação de tratamento por dor ou infecção. Porém, trabalhos mais recentes preconizam a nefrolitotripsia percutânea como primeira opção no tratamento dessa patologia.[10] Adicionalmente, a via de acesso laparoscópica tem sido o método para tratamento cirúrgico do divertículo que não pode ser tratado por endourologia por dificuldade de acesso percutâneo ou endoscópico.[11]

Cálculos ureterais

Atualmente com o advento do Holmium-Yag Laser como fonte de litotripsia e o auxílio do ureterorrenoscópio flexível, praticamente todos os cálculos podem ser tratados por abordagem endourológica. Porém, em casos de falha no tratamento com a ureteroscopia ou necessidade de procedimentos cirúrgicos concomitantes, podemos realizar a retirada de cálculos ureterais por via aberta.

Cálculos vesicais

Os grande cálculos vesicais (maiores do que 2,0 cm) formados em pacientes com obstrução vesical (hiperplasia prostática, estenose de uretra) ou bexigas neurogênicas (paraplégicos, malformações vesicais ou neurológicas) podem ser tratados por cirurgia aberta; especialmente nos casos em que exista dificuldade de acesso uretral – caso das estenoses – ou pacientes em condições clínicas desfavoráveis, pois a cirurgia aberta pode ser realizada por pequena incisão, de forma rápida e, se necessário, com anestesia local.

Miscelânea

Outras indicações menos comuns para a cirurgia aberta seriam a falha de tratamento com outras técnicas endoscópicas, a obesidade mórbida, os cálculos localizados em regiões renais que apresentam perda de função ou condições clínicas que inviabilizem a cirurgia endoscópica ou percutânea.

A falha de tratamento corresponderia a 29% das indicações em estudo conduzido por Paik e cols. com 780 pacientes operados em 5 anos, porém a maioria dos trabalhos comparativos entre a técnica aberta e outras técnicas são da década de 90, período no qual a endourologia ainda estava em desenvolvimento. Acreditamos que as indicações por falha de tratamento atualmente são menores.

A obesidade mórbida corresponderia a 10% das indicações de cirurgia aberta, especialmente pela impossibilidade de realização de LECO e a dificuldade técnica para a realização da nefrolitotripsia percutânea (NLP).

O procedimento aberto também pode ser indicado em pacientes com cálculos renais localizados em polo inferior que apresentem exclusão funcional deste, sendo realizada a retirada do cálculo concomitantemente com a nefrectomia polar. Porém, com o avanço das técnicas laparoscópicas, esta via de acesso tem sido preferencial para a realização dessa cirurgia nos grandes centros de excelência.

Técnica cirúrgica

Ao longo das décadas de 80 e 90, as variadas técnicas de cirurgia aberta foram sendo menos utilizadas e, portanto, não treinadas pelos jovens urologistas. Entretanto com o grande desenvolvimento da via de acesso laparoscópica a partir da publicação do primeiro caso de nefrectomia por Clayman e cols. em 1991[12], houve um renascimento da técnica cirúrgica para acesso dos cálculos renais e ureterais. Excetuando-se a nefrolitotomia anatrófica, os outros procedimentos como pielolitotomia comum e ampliada, ureterolitotomia e nefrolitotomia radial passaram a ser executados com sucesso pela via laparoscópica. Contudo, os procedimentos descritos ainda são indicados em casos de exceção, por vezes concomitante ao uso da cirurgia laparoscópica para outra patologia associada.

Como não é a finalidade deste capítulo discutir a abordagem laparoscópica, descreveremos a técnica de três cirurgias que ainda são realizadas em nosso meio, apesar das exíguas indicações.

Nefrolitotomia anatrófica

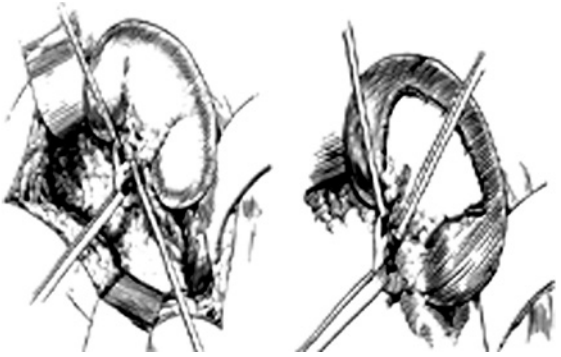
O procedimento costuma ser realizado sob anestesia geral e sondagem vesical prévia. Coloca-se o paciente em posição de lombotomia clássica, com posicionamento de coxim sob as costelas contralaterais para abertura do espaço entre o rebordo costal e a crista ilíaca do lado a ser operado. Nas mesas cirúrgicas atuais podemos utilizar a função de flexão para atingir o mesmo objetivo sem a necessidade do coxim. O paciente deve ser fixado à mesa com fita adesiva (esparadrapo) ou faixas fornecidas pelo fabricante da mesa cirúrgica.

Após o posicionamento, realizamos incisão de lombotomia entre a 11ª e 12ª costelas e dissecamos a cápsula de Gerota que pode estar aderida ao rim por processos infecciosos característicos do cálculo coraliforme. Em seguida devemos realizar incisão cefalocaudal da cápsula e retirada da gordura perirrenal para mobilização com-

pleta do rim e visualização do parênquima. Nessa etapa todo cuidado deve ser tomado para não ocorrer incisão e retirada acidental da cápsula, fato este que pode aumentar o sangramento intraoperatório. Após boa exposição e mobilização renal, devemos suspender o rim no campo cirúrgico utilizando-nos da colocação de compressas abaixo do rim ou utilizando dois drenos de penrose nº 1 como faixas que podem ser fixadas fora da incisão. Nesse ponto da cirurgia devemos realizar radiografia intraoperatória portátil para servir como controle para comparação após retirada dos cálculos.

Sequencialmente realizamos a dissecção cuidadosa do hilo renal e identificação da linha avascular de Brodel. A técnica clássica descrita por Smith e Boyce consiste em clampeamento com pinça de Satinsky do ramo posterior da artéria renal e injeção de 20 mL de azul de metileno na veia renal. Assim, ocorre um branqueamento da porção posterior do rim enquanto a porção anterior do rim se torna azulada. Com caneta cirúrgica delineamos a linha para posterior incisão (Figura 2). Alguns autores preconizam a incisão na região aproximada da linha avascular sem realizar o procedimento acima descrito para evitar a isquemia durante o clampeamento segmentar da artéria, porém sua correta identificação minimiza o sangramento e preserva a maior quantidade de parênquima possível.

Figura 2. *(A) Artéria renal e seus ramos isolados, (B) Ramo posterior da artéria ocluído e injeção de azul de metileno endovenoso delineando a linha de Brodel.*



Nesse momento aplicamos 25 g de manitol endovenoso para promover diurese e prevenir a formação de cristais após a reperfusão renal. Em seguida, clampeamos a artéria renal completamente com o uso de *bulldog* vascular e resfriamos o rim com a colocação de gelo ao redor. Para facilitar o posicionamento do gelo, prepara-se uma barreira em torno do rim, isolando os tecidos perirrenais com colocação de compressas, e coloca-se uma embalagem plástica de soro (embalagem flexível) aberta ao redor do rim (Figura 3). Outra opção seria a utilização de *drapes* cirúrgicos para isolamento do rim. O resfriamento renal deve manter o rim entre temperaturas de 5 a 20º C permitindo tempos de isquemia em torno de 60 minutos com segurança.

Figura 3. *Preparo com bolsa de soro do "leito" para colocação de gelo para isquemia.*

Finalmente podemos incisar o parênquima renal utilizando incisão a frio com bisturi e dissecção romba do parênquima até encontrar o sistema pielocalicial (Figuras 4 e 5). Durante a dissecção tentamos direcionar o bisturi à porção medial do hilo renal para permanecer na linha avascular e minimizar o sangramento. Qualquer sangramento por refluxo venoso pode ser controlado com suturas hemostáticas com fio de Catgut 4-0 ou 5-0.

Figura 4. *Incisão do parênquima na linha de Brodel.*

Figura 5. *Dissecção romba do parênquima com cabo do bisturi frio.*

Conforme direcionamos a incisão ao hilo renal encontramos o sistema pielocalicial idealmente no infundíbulo posterior, porém se o paciente apresentar um grande cálculo localizado em cálice posterior dilatado, poderemos incisar inicialmente esse cálice.

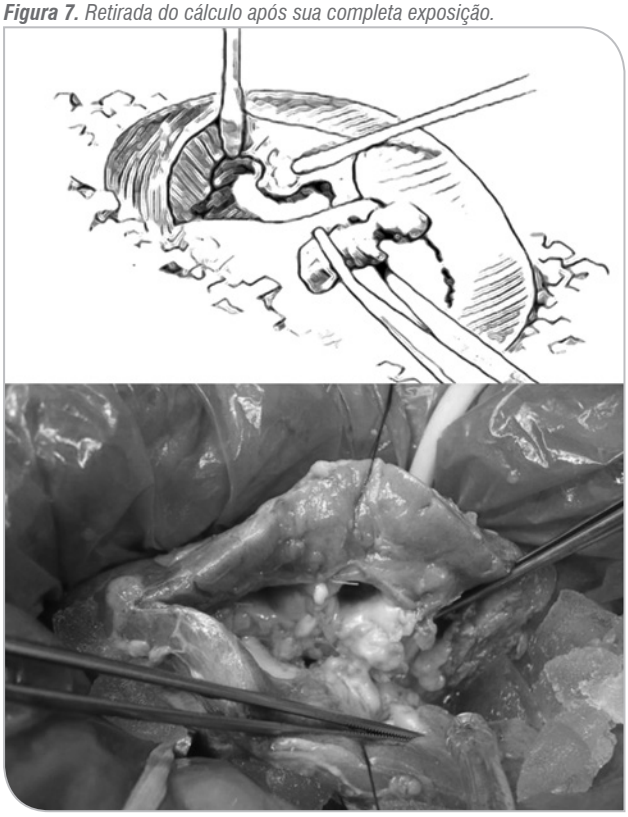
Se a incisão ocorrer no infundíbulo posterior, atingiremos a pelve e, sequencialmente incisamos todas as extensões calicinais que saem dela, expondo o maior número de cálices possível, evitando fragmentação do cálculo e, con-

sequentemente, fragmentos retidos em cálices não explorados (Figura 6). Nessa manobra podemos utilizar um *mixter* ou uma pinça extratora de cálculos biliares para servir como guia na abertura dos cálices.

Figura 6. *Abertura de cálices e infundíbulos com bisturi frio.*

A mobilização do cálculo coraliforme deve ser realizada após sua exposição completa, evitando sua fragmentação (Figura 7). Frequentemente essa manobra não é factível, obrigando minuciosa inspeção de todos os cálices acessíveis. Para minimizar o número de fragmentos residuais, irrigamos abundantemente a via calicinal com solução salina para mobilização de eventuais cálculos retidos. Nesse ponto realizamos nova radiografia intraoperatória para verificar se o sistema pielocalicial está sem cálculos.

Figura 7. *Retirada do cálculo após sua completa exposição.*



Após checagem da ausência de fragmentos, sugerimos a colocação de cateter duplo J para melhorar a drenagem renal, facilitar a cicatrização do sistema pielocalicial e prevenir cólica renal por migração de fragmentos. O cateter deverá ser retirado em quatro a seis semanas.

Sequencialmente iniciamos a reconstrução do sistema pielocalicial com a calicorrafia e a calicoplastia com fio Catgut 5-0 ou 6-0. Os cálices previamente incisados podem ser suturados adjacentes à pelve renal, suturando-se a margem incisada à margem da pelve renal. Essa manobra torna o cálice mais curto e amplo. Quando encontramos estenoses caliciais ou infundibulares realizamos a calicoplastia, suturando as margens de cálices adjacentes formando uma única estrutura. Quanto às estenoses infundibulares, realizamos a sutura no sentido oposto ao da incisão previa, como na técnica de Heinecke-Mickulicz, ampliando a luz do infundíbulo. As figuras 8 e 9 a seguir, ilustram as várias técnicas.

Figura 8. *Técnica de incisão longitudinal com reparo transversal e avanço do tecido pélvico.*

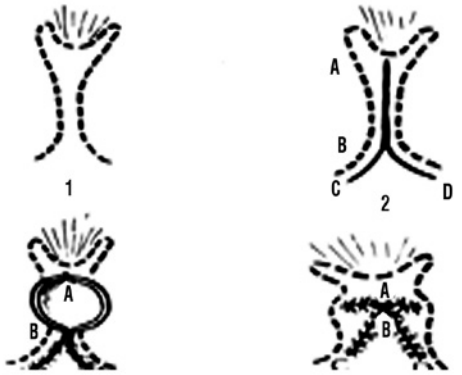
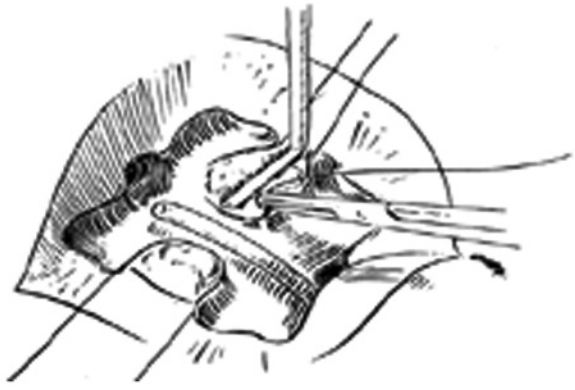


Figura 9. *Reparo das margens dos infundíbulos incisados tornando uma única estrutura.*



Nesse momento, suturamos a pelve renal com sutura contínua de Catgut cromado 5-0 ou PDS 5-0 (Figura 10) e fechamos a cápsula renal com pontos englobando pequena porção do parênquima para evitar áreas de isquemia muito extensas. Para esse fechamento podemos utilizar Catgut cromado 2-0 ou 3-0 (Figura 11).

Figura 10. *Sutura da pelve renal.*

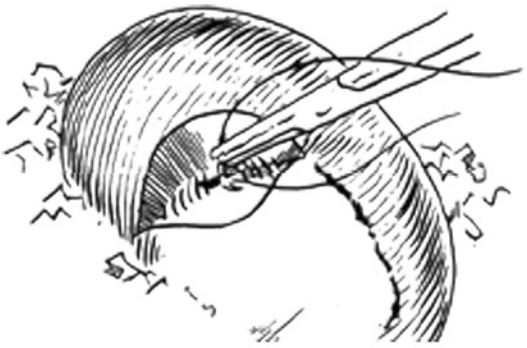


Figura 11*. Sutura da cápsula renal.*

Finalmente realizamos o fechamento da cápsula de Gerota quando possível ou utilizamos a colocação de parte do omento sobre a sutura renal para minimizar sangramento e extravasamento.

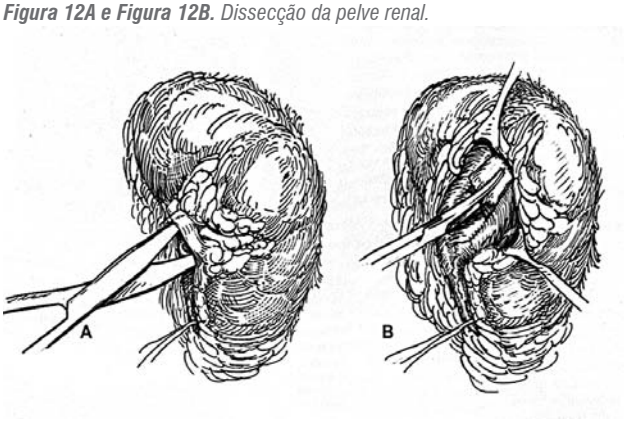
Rotineiramente utilizamos um dreno aspirativo que deverá ser mantido por 3 a 4 dias dependendo do débito diário. O restante dos cuidados pós-operatórios segue as mesmas recomendações de cirurgias abdominais de grande porte.

Pielolitotomia ampliada (Técnica de Gil-Vernet)

A técnica descrita por Gil-Vernet em 1965 foi bastante utilizada na Europa para cálculos coraliformes pouco complexos, preenchendo a pelve renal e com ramificação para um ou dois infundíbulos calicinais. Nos casos selecionados podemos realizar o procedimento por via laparoscópica, principalmente se o paciente apresentar outra indicação para laparoscopia. Obviamente indicamos este procedimento apenas em casos de exceção, visto que as técnicas minimamente invasivas são a indicação preferencial para o tratamento desse tipo de cálculo.

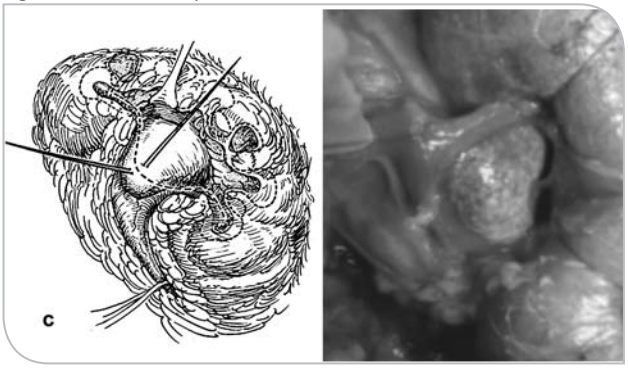
O preparo do paciente costuma ser semelhante à nefrolitotomia anatrófica, porém mobilizamos menos o rim. Após abertura da fáscia de Gerota, identificamos o ureter posteriormente ao rim, dissecando-o cranialmente até atingir a pelve renal. Devemos mobilizar o rim apenas o suficiente para exposição da pelve renal. Nesse ponto realizamos a dissecção do espaço entre a pelve renal e a gordura peripiélica (Figura 12A e Figura 12B). Para melhor exposição da pelve renal e suas extensões infundibulares, utilizamos retratores de veia para elevar a borda posterior do parênquima e realizar dissecção romba com gaze do seio renal.

Figura 12A e Figura 12B. *Dissecção da pelve renal.*



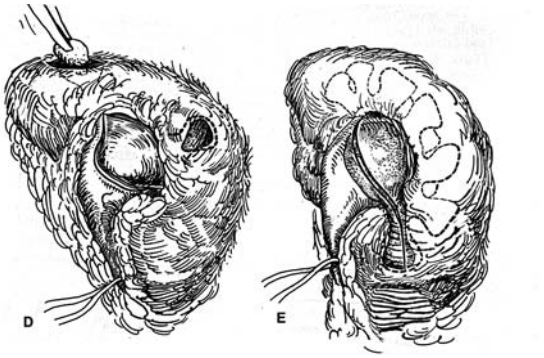
Sequencialmente realizamos abertura da pelve com incisão transversal curvilínea, com extensão para os infundíbulos calicinais superior e inferior. Para auxiliar o fechamento devemos colocar pontos de reparo ao longo da incisão e manter boa distância da JUP. Assim produzimos um *flap* da parede posterior da pelve renal permitindo a retirada dos cálculos nessa localização. A seguir, utilizamos pinças de Randall para retirar os cálculos localizados na porção infundibular, dilatando possíveis estenoses de infundíbulo (Figura 12C).

Figura 12C. *Incisão da pelve renal.*



Nos casos de cálculos caliciais superiores e médios, podemos realizar nefrotomias segmentares para a retirada destes. No caso de cálculos caliciais inferiores podemos estender a incisão inferior do infundíbulo incisando o parênquima conjuntamente. Essa infundibulonefrotomia pode ser realizada em plano avascular segundo a linha de Brodel (Figura 12D e Figura 12E).

Figura 12D e Figura 12E. *Técnicas para retirar os cálculos calicinais.*



Após retirada de todos os fragmentos, colocamos cateter de forma anterógrada no ureter e irrigamos copiosamente para limpeza do trajeto ureteral de possíveis fragmentos de cálculo. Antes do fechamento da pelve, checamos a presença de cálculos residuais com radiografia intraoperatória e colocamos cateter duplo J que deverá ser retirado em 4 semanas. A sutura da pelve pode ser realizada com fio Catgut cromado 4-0 ou PDS 4-0 de forma contínua. Finalmente colocamos dreno de penrose nº 1 ou drenos de sucção.

Cistolitomia aberta

Posicionamos o paciente em decúbito dorsal e sob anestesia regional, realizamos incisão de Pfannenstiel, dissecção do espaço de Retzius e exposição da parede anterior da bexiga.

Realizamos incisão transversa na parede anterior da bexiga, geralmente na extensão que permita a retirada do cálculo vesical. Retiramos os cálculos intravesicais com manobras digitais ou utilizando pinças de apreensão.

Após nos certificarmos de que não existem fragmentos residuais, irrigamos copiosamente o interior da bexiga e suturamos a parede anterior em dois planos (mucosa e muscular), com fio Catgut cromado 2-0 de forma contínua.

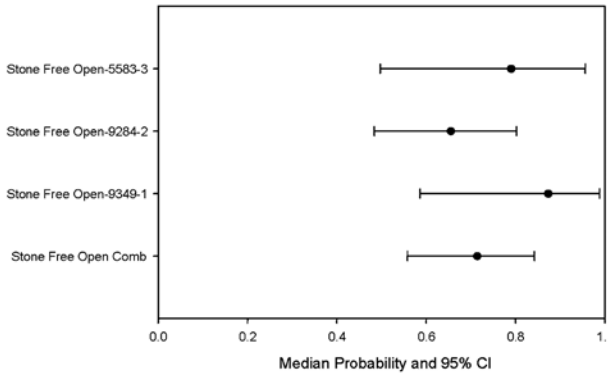
Posteriormente procedemos o fechamento da parede abdominal e, raramente, deixamos drenos laminares no espaço de Retzius.

Resultados

Atualmente temos poucos trabalhos disponíveis comparando os resultados de cirurgia aberta com outros procedimentos, visto que o número de casos realizados ao redor do mundo é muito escasso. Conforme o último *guideline* para o tratamento do cálculo coraliforme, publicado em 2004 pela *Associação Americana de Urologia*, na revisão dos trabalhos publicados de julho de 1992 a julho de 2003, foram incluídos apenas três grupos de pacientes, que somados foram 51 casos de cálculo coraliforme operados pela via aberta.

Os dados encontrados mostraram taxas de retirada completa do cálculo (*stone free rate – SFR)* inferiores aos trabalhos compilados no *guideline* anterior, 71% *versus* 82% (*guideline* 1994), provavelmente por seleção de casos mais complexos para a via aberta (Gráfico 1).

Gráfico 1. *Taxas de stone free dos estudos avaliados no guideline.*



Quando comparamos taxas de complicação entre a cirurgia aberta e a cirurgia percutânea, houve semelhança estatística (15% *versus* 13% - 95% IC) (Tabela 1).

Tabela 1. *Comparação entre cirurgia percutânea e aberta – taxas de stone free e complicações agudas.*

	PNL		Open Surgery	
	Grps Pts	**Med Prob (95% CI)**	**Grps Pts**	**Med Prob (95% CI)**
Stone-free rate	12 776	78% (74-83%)	3 51	71% (56-84%)
Procedures per Patient	**Grps Pts**	**Weighted Mean**	**Grps Pts**	**Weighted Mean**
Primary	8 462	1.3	1 32	1.0
Secondary	5 296	0.4	1 32	0.2
Adjunctive	3 218	0.2	1 32	0.2
Acute Complications	**Grps Pts**	**Med Prob (95% CI)**	**Grps Pts**	**Med Prob (95% CI)**
Transfusion	6 282	18% (14-24%)	-	Insufficient data
Death	4 210	0% (0-1%)	-	Insufficient data
Overall Sig Compl	6 358	15% (7-27%)	1 32	13% (4-27)%)

Dispomos de poucos trabalhos recentes e comparativos entre a cirurgia aberta e a técnica percutânea. O autor Al-Kohlani publicou em 2004 estudo conduzido no Egito comparando as técnicas em trabalho prospectivo e randomizado, selecionando cálculos coraliformes complexos que ocupassem o mínimo de 80% do sistema coletor. Foram selecionados pacientes para cirurgia aberta e percutânea, 43 e 45 respectivamente. Os resultados confirmam os dados do *guideline* em termos de SFR, 74% *versus* 82% na comparação entre a percutânea e aberta, não sendo estatisticamente significativo (Tabela 2). Porém, ao comparamos tempo de cirurgia, tempo de internação e tempo de retorno ao trabalho, todos os dados foram favoráveis à técnica percutânea.[13]

Tabela 2. Comparação da SFR no seguimento imediato e tardio.

Stone clearance	PCNL	Open	p Value
Nº kidneys at discharge home (%)			**0.238**
Stone free	21 (48.8)	30 (66.7)	
Insignificant residuals	12 (27.9)	8 (17.8)	
Significant residuals	10 (23.3)	7 (15.5)	
N° Kidneys at followup (%)			**0.284**
Stone free	32 (74.4)	37 (82.2)	
Insignificant residuals	9 (20.9)	5 (11.2)	
Significant residuals	0	2 (4.4)	
Recurrence	2 (4.7)	1 (2.2)	

Conclusão

Concluímos que a cirurgia aberta apresenta indicações específicas, porém reduzidas. Considerando-se sua maior morbidade para retorno do paciente às suas atividades, o procedimento percutâneo sempre deve ser preferencial.

Devemos nos lembrar de que o procedimento aberto acarreta perda de função renal maior que o procedimento percutâneo, porém, nos serviços de residência pelo país, o treinamento da técnica cirúrgica é altamente recomendável para os jovens urologistas.

Referências

1. Assimos DG, Boyce WH, Harrison LH, McCuloough DL, Kroovand RL, Sweat KR. The role of stone surgery since extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol. 1989;142(2 Pt 1):263-7.
2. Paik ML, Wainstein MA, Spirnak PL, Hampel N, Resnick MI. Current indications for open stone surgery in the treatment of renal and ureteral calculi. J Urol. 1998;159(2):374-8; discussion 378-9.
3. Pahira JJ, Pevzner M. Nephrolithiasis. Hanno P, Malkowicz B, Wein A. Penn Clinical Manual of Urology, Saunders. Philadelphia: Elsevier; 2007. p. 244-257.
4. Kerbl K, Rehman J, Landman J, Lee D, Sundaram C, Clayman RV. Current management of urolithiasis: progress or regress? J Endourol. 2002;16:281.
5. Matlaga BR, Assimos DG. Changing indications of open stone surgery. Urology. 2002;59(4):490-3;discussion 493-4.
6. Blandy JP, Singh M. The case for a more aggressive approach to staghorn stones. J Urol. 1976;115:505-506.
7. Rous SN, Turner WR. Retrospective study of 95 patients with staghorn calculus disease. J Urol. 1977,118:902.
8. Koga S, Arakaki Y, Matsuoka M, Ohyama C. Staghorn calculi long-term results of management. Br J Urol. 1991,68:122.
9. Smith MJV, Boyce WH. Anatrophic nephrotomy and plastic calyrhaphy. J Urol. 1968; 99:521-527.
10. Auge BK, Munver R, Kourambas J, Newman GE, Preminger GM. Endoscopic management of symptomatic caliceal diverticula: a retrospective comparison of percutaneous nephrolithotripsy and ureteroscopy. J Endourol. 2002; 6(8):557-63.
11. Ramakumar S, Segura JW. Laparoscopic surgery for renal urolithiasis: pyelolithotomy, caliceal diverticulectomy, and treatment of stones in a pelvic kidney. J Endourol. 2000;14(10):829-32.
12. Clayman RV, Kavoussi LR, Figenshau RS, Chandhoke PS, Albala DM. Laparoscopic nephroureterectomy: initial clinical case report. J Laparoendosc Surg. 1991;1(6):343-9.
13. Al-Kohlany KM, Shokeir AA, Mosbah A, Mohsen T, Shoma AM, Eraky I, Kenawy ME, El-Kappany HA. Treatment of complete staghorn stones: a prospective randomized comparison of open surgery versus percutaneous nephrolithotomy. J Urol. 2005;173(2):469-473.

Urologia Brasil

Seção VII

Disfunções de armazenamento e esvaziamento do trato urinário inferior

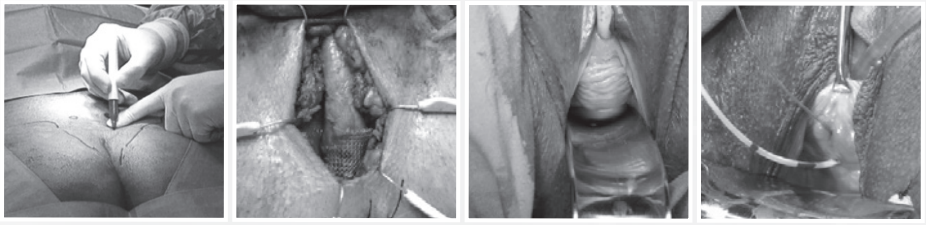
CAPÍTULO 46
Disfunção neuromuscular do trato urinário inferior 474
Dr. Márcio Augusto Averbeck, Dr. Jose Ailton Fernandes Silva e Dr. Francisco Ricardo Nogueira de Azeredo Coutinho

CAPÍTULO 47
Tratamento farmacológico da insuficiência de armazenamento e de esvaziamento do trato urinário inferior.....491
Dr. Jorge Antonio Pastro Noronha, Dra. Karin Marise Jaeger Anzolch e Dr. Leocácio Barroso

CAPÍTULO 48
Tratamento não farmacológico da insuficiência de armazenamento e esvaziamento do trato urinário inferior.....500
Dr. João Luiz Amaro, Dr. Luís Felipe Orsi Gameiro e Dra. Mônica Gameiro

CAPÍTULO 49
Incontinência urinária feminina e prolapso pélvico – epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico.....506
Dr. Marcio Josbete Prado e Dr. Rogério Matos Araujo

CAPÍTULO 50
Tratamento conservador da incontinência urinária feminina (I.U).....515
Dr. Luis Augusto Seabra Rios, Dr. Pedro Cortado e Dr. Wagner A. França



CAPÍTULO 51
Tratamento cirúrgico da incontinência urinária de esforço e dos prolapsos da vagina.....521
Dr. Carlos Alberto Bezerra, Dr. Alexandre Oliveira Rodrigues e Dr. Caio Cesar Cintra

CAPÍTULO 52
Estimulação elétrica e neuromodulação na insuficiência de armazenamento e esvaziamento vesical.....535
Dr. Fernando Gonçalves de Almeida e Dr. João Paulo Zambon

CAPÍTULO 53
Incontinência urinária feminina e prolapso pélvico: tratamento das complicações da cirurgia 543
Dr. Júlio Resplande de Araújo Filho e Dr. Carlos Alberto Ricetto Sacomani

CAPÍTULO 54
Bexiga hiperativa 552
Dr. Carlos Arturo Levi D'Ancona e Dr. Juliano Cesar Moro

CAPÍTULO 55
Incontinência urinária em homens.....560
Dr. Cristiano Mendes Gomes, Dr. Carlos Henrique Suzuki Bellucci e Dr. Thiago Souto Hemerly

CAPÍTULO 56
Divertículos da bexiga e uretra feminina 566
Dr. Geraldo de Aguiar Cavalcanti

Capítulo 46

Dr. Márcio Augusto Averbeck
Dr. Francisco Ricardo Nogueira de Azeredo Coutinho
Dr. Jose Ailton Fernandes Silva

Disfunção neuromuscular do trato urinário inferior

Palavras-chave: bexiga neurogênica, incontinência urinária, hiperatividade detrusora, urodinâmica, anti-muscarínicos, toxina botulínica

Introdução

As funções do trato urinário inferior se caracterizam pelo armazenamento de urina sob baixas pressões e pelo processo de micção, que depende da contração efetiva do músculo detrusor e do relaxamento sinérgico do esfíncter estriado externo. Esta atividade é controlada pelo sistema nervoso autônomo simpático, parassimpático e somático eferente. Lesões neurológicas geralmente afetam as fases de armazenamento e esvaziamento do trato urinário inferior de forma relativamente consistente. Essa forma de comprometimento depende da área do sistema nervoso afetada, da função fisiológica dessa área e se a lesão, ou o processo neurológico é destrutivo, inflamatório ou irritativo. A disfunção produzida por uma lesão neurológica aguda pode também diferir da produzida por uma lesão crônica.

Dessa forma, as manifestações da disfunção do trato urinário inferior podem produzir uma variedade de problemas urológicos. Lesões cerebrais podem causar hiperatividade detrusora (HD) com atividade coordenada do esfíncter estriado externo causando incontinência urinária, enquanto lesões da medula espinhal suprassacral podem causar elevações sustentadas da pressão intravesical, em decorrência de uma combinação de hiperatividade detrusora e dissinergia detrusor-esfincteriana.[1] A alta pressão intravesical leva a redução da capacidade da bexiga e incontinência urinária, bem como danos estruturais à parede da bexiga e risco de deterioração do trato urinário superior. Uma das complicações mais temidas é a insuficiência renal pós-renal[2], sendo que infecções urinárias, incontinência urinária, formação de cálculos e hidronefrose são as principais complicações da disfunção do trato urinário inferior.

No entanto, é importante lembrar que os sintomas do trato urinário inferior (do inglês: Lower urinary tract symptoms, ou "LUTS") e as complicações secundárias à disfunção neurogênica da bexiga nem sempre se correlacionam.[3] Nesse contexto, a realização do estudo urodinâmico é fundamental para estabelecer que risco o paciente com doença neurológica tem para desenvolver complicações urológicas.

A qualidade de vida do paciente está diretamente relacionada à abordagem adequada da bexiga neurogênica e introdução de medidas que proporcionem baixa pressão de armazenamento e esvaziamento adequado, evitando complicações do trato urinário alto. Nos pacientes com doenças neurológicas de alto risco, como lesão medular e mielodisplasia, esta abordagem deve se iniciar de forma precoce. Com os avanços tecnológicos e a melhor orientação realizadada pelos programas de reabilitação, esses pacientes estão vivendo mais tempo e com menor morbidade renal e mortalidade do que no passado.[4]

As opções atuais de tratamento da DNTUI consistem em proporcionar armazenamento de baixa pressão e esvaziamento efetivo da bexiga por meio de tratamento comportamental, medicação antimuscarínica e cateterismo intermitente limpo (CIL) ou asséptico (técnica "*no touch*"). Em caso de ineficácia ou efeitos colaterais graves dos agentes antimuscarínicos, tratamentos invasivos como injeção de toxina botulínica no detrusor, ampliação vesical e derivação urinária, podem ser uma solução eficaz em longo prazo para muitos pacientes.[5,6] Entretanto, como são procedimentos invasivos, deverão ser considerados apenas quando hou-

ver falha do tratamento conservador ou quando este não for bem tolerado. O objetivo é sempre proporcionar uma vida mais saudável com baixa morbidade e com mínima influência nas atividades da vida diária.

Fisiopatologia do trato urinário inferior

As fases de enchimento e esvaziamento da bexiga são controladas por meio da interação entre os sistemas nervoso autônomo simpático, parassimpático e somático eferente, incluindo a modulação pelo sistema nervoso central (Figura 1).

O enchimento passivo da bexiga é função do sistema nervoso simpático. Os nervos simpáticos originam-se na medula espinhal dos segmentos de T10 a L2, fazem sinapse na cadeia ganglionar simpática, e através dos nervos hipogástrico e plexo pélvico inervam a bexiga. Esses nervos conduzem impulsos que estimulam receptores alfa e beta adrenérgicos localizados no colo vesical/uretra proximal e bexiga, respectivamente. A estimulação simpática eferente facilita o armazenamento vesical. Isso ocorre em função da localização estratégica dos receptores adrenérgicos. A estimulação dos receptores beta-adrenérgicos, localizados predominantemente na porção superior da bexiga (corpo da bexiga), causa o relaxamento da musculatura lisa e como consequência o relaxamento da parede vesical. Por outro lado, no homem, os receptores alfa-adrenérgicos estão densamente localizados na base da bexiga (trígono vesical) e uretra prostática. A estimulação desses receptores causa contração do esfíncter interno localizado no colo vesical e ao mesmo tempo contração da musculatura lisa da próstata promovendo elevação da resistência do colo vesical e uretra prostática, de forma que a ativação do sistema nervoso autônomo simpático estimula o fechamento da uretra (receptores alfa) para evitar perdas urinárias durante o enchimento passivo e simultaneamente o relaxamento da parede da bexiga (receptores beta) para facilitar o enchimento sob baixa pressão. O neurotransmissor pós-ganglionar primário para o sistema nervoso autônomo simpático é a norepinefrina.

O sistema nervoso autônomo parassimpático é o principal suprimento nervoso da bexiga e é feito pelos nervos pélvicos (via excitatória). Esses nervos pélvicos se conectam à medula espinhal pelo plexo sacral, principalmente pelos segmentos medulares S2 e S3. Neurônios pré-ganglionares, localizados na região intermédio-lateral da medula sacral, enviam axônios para as células ganglionares do plexo pélvico e parede da bexiga. Esses nervos contêm fibras sensoriais e motoras. As fibras sensoriais detectam o grau de distensão da parede vesical e as motoras terminam em células ganglionares localizadas na parede da bexiga e são responsáveis pelas contrações do músculo detrusor. O sistema nervoso autônomo parassimpático é responsável pelo esvaziamento vesical. Quando ativado pelo comando central causa contração do músculo detrusor provocando eliminação de urina pela uretra. O neurotransmissor principal para ambas as fibras, pré e pós-ganglionar parassimpático, é a acetilcolina.

O sistema nervoso somático é formado por nervos ganglionares eferentes originados dos segmentos sacrais de S2 a S4 na região do corno anterior da medula espinhal. Através do nervo pudendo, esses nervos emitem impulsos para o esfíncter uretral externo e a musculatura do assoalho pélvico, modulando a contração dessas estruturas.[7]

A inervação aferente também é importante. Essas fibras nervosas conduzem informação da bexiga até a medula espinhal através dos nervos periféricos pélvico, hipogástrico e pudendo. Esse sistema, sob condições normais, monitora a pressão vesical e a amplitude das contrações da bexiga. Dois tipos de fibras aferentes têm sido identificados, as mielinizadas A delta e as fibras não mielinizadas C (Figura 2). As fibras A delta são ativadas pela distensão normal da bexiga e parecem ser o principal mecanismo aferente de ativação durante a micção. Por outro lado, as fibras C são polimodais e respondem aos estímulos mecânicos, térmicos e químicos (nocicepção) sendo que a maioria dessas fibras é inativa durante a micção normal.[8,9] Entretanto, durante certos estados patológicos, como por exemplo, inflamação, lesão da medula espinhal suprassacral, o reflexo medular mediado por essas fibras parece desempenhar um papel importante na patogênese da bexiga neurogênica.[10]

Figura 1. *Controle neural do trato urinário inferior.*

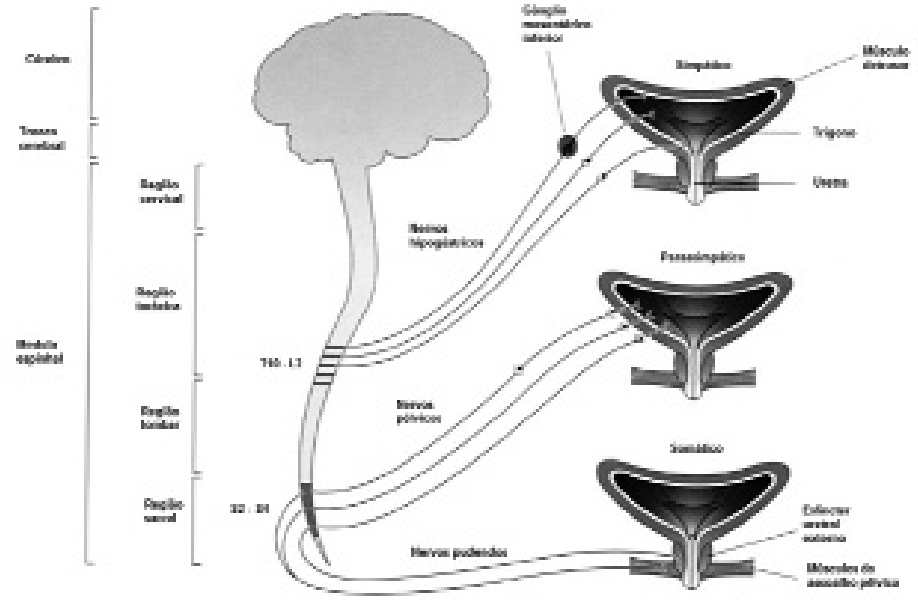
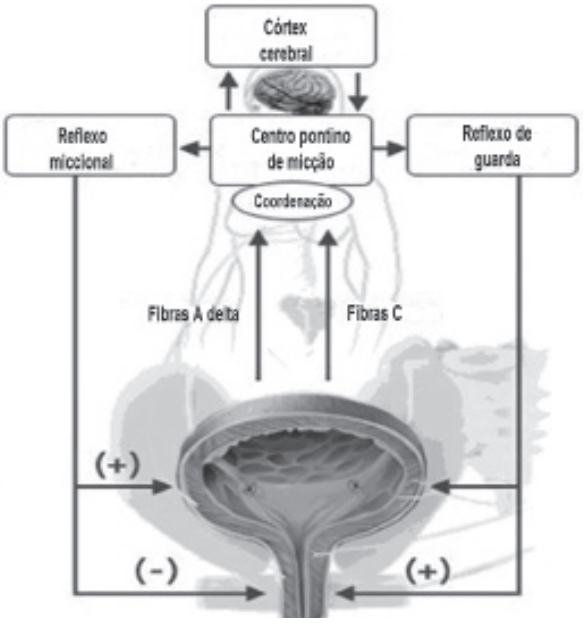


Figura 2. Centro pontino de micção e fibras aferentes.



A inibição e a facilitação da micção estão sob o comando de três centros importantes: centro sacral de micção, centro pontino de micção e os centros superiores (córtex cerebral).

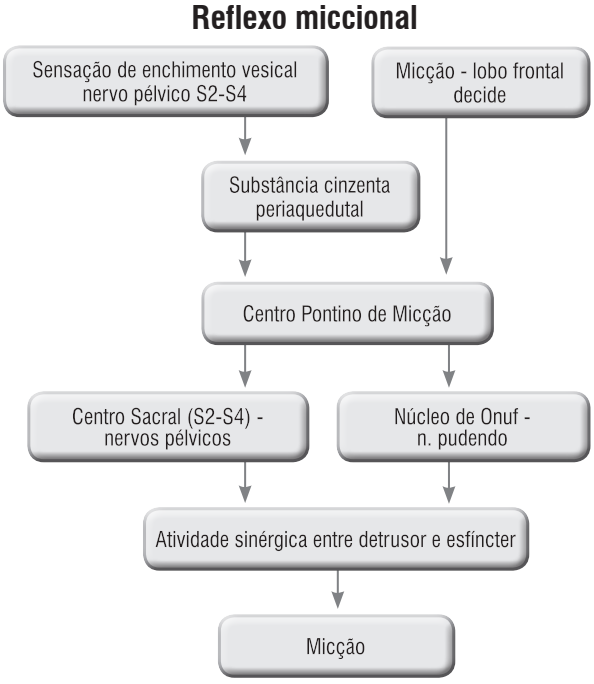
O centro sacral de micção (S2 – S4) é primariamente um reflexo central no qual os impulsos eferentes do parassimpático para a bexiga causam a contração vesical e os impulsos aferentes do centro sacral proporcionam informações referentes à sensação vesical de enchimento.

O centro pontino de micção por sua vez é o responsável pelo relaxamento coordenado do esfíncter urinário (esfíncter uretral externo) durante a contração da bexiga. A lesão suprassacral da medula espinhal interrompe os sinais do centro pontino de micção, razão pela qual é comum a DVE (o esfíncter uretral externo que deveria estar relaxado durante a contração vesical, permanece contraído) nos pacientes com lesão medular suprassacral. Como consequência também desta interrupção de impulsos do córtex cerebral para o centro sacral, frequentemente se observa nesses pacientes bexigas de baixa capacidade e presença de contrações vesicais (detrusor) involuntárias.

Reflexo miccional

Micção é o processo pelo qual a bexiga se esvazia quando está cheia. Isso envolve dois passos principais: primeiro, a bexiga se enche progressivamente até que a tensão na parede atinge um nível limiar; isso dá origem ao segundo passo, que é um reflexo nervoso chamado reflexo da micção, que esvazia a bexiga ou, se isso falha, ao menos causa um desejo consciente de urinar. Embora o reflexo da micção seja um reflexo autônomo da medula espinhal, ele também pode ser inibido ou facilitado por centros no córtex ou tronco cerebrais (Figura 3). A distensão da bexiga ativa fibras aferentes, que através do nervo pélvico, se projeta até a medula espinhal e ascende pela substância cinzenta periaquedutal até o centro pontino de micção que integra impulsos de centros cerebrais (córtex e hipotálamo) para determinar o momento apropriado para micção. Se a micção é apropriada, estímulos do centro pontino de micção descendem da ponte e ativam os neurônios do parassimpático que estimulam a liberação de acetilcolina pelos neurônios pós-ganglionares parassimpáticos causando a contração da bexiga, por meio da estimulação dos receptores colinérgicos muscarínicos (M2 ou M3). Quando o reflexo miccional é iniciado, o sistema nervoso central estimula o relaxamento coordenado da uretra pela inibição de ambos os reflexos, simpático e somático eferente.[11] A manutenção do reflexo miccional é um fenômeno complexo mediado pela via de comunicação entre a medula espinhal e o tronco cerebral (reflexo bulboespinhal), com o envolvimento das estruturas mesencefálicas tais como a substância cinzenta periaquedutal.[12]

Figura 3. Reflexo miccional.



Classificação da disfunção do trato urinário inferior

Lesão suprapontina

Qualquer lesão suprapontina pode afetar a micção. As lesões podem resultar de doença cerebrovascular, hidrocefalia, neoplasias intracranianas, lesão traumática

cerebral, doença de Parkinson, e a esclerose múltipla. O achado urodinâmico esperado é hiperatividade detrusora (bexiga hiperativa) sem dissinergia vesicoesfincteriana (DVE). É importante notar que a disfunção do trato urinário inferior pode ser muito diferente da esperada, o que se atribui a vários fatores como uso de medicamentos, obstrução infravesical (ex., hiperplasia prostática) e bexiga com possível função normal, mas com comprometimento cognitivo importante.

Lesão medular suprassacral

Lesão medular traumática suprassacral resulta a princípio num período incial de choque medular durante o qual não há contração vesical (arreflexia detrusora). A neurofisiologia da fase de choque medular e sua recuperação não são bem conhecidas. A recuperação da função vesical se dá por meio de contrações involuntárias que surgem gradualmente após 6 a 8 semanas, geralmente após a recuperação dos reflexos da musculatura esquelética. Clinicamente, o paciente com lesão medular traumática suprassacral pode começar com episódios de incontinência urinária e várias sensações viscerais, como formigamento, vermelhidão, aumento dos espasmos das extremidades inferiores ou disreflexia autonômica como início das contrações vesicais involuntárias.

A DVE é comum após lesões suprassacrais. Além da DVE, a dissinergia do esfíncter interno (colo vesical) também tem sido relatada, ocorrendo geralmente ao mesmo tempo que a DVE externa (esfíncter uretral externo). As altas pressões de micção, a duração prolongada das contrações da bexiga e a DVE podem causar hidronefrose, refluxo vesicoureteral e deterioração renal. O estudo urodinâmico é fundamental para determinar esses parâmetros miccionais.

Lesão medular sacral

Lesão que acomete a medula sacral ou as raízes medulares sacrais geralmente resultando em bexiga acontrátil e de alta complacência. Entretanto, em pacientes com lesão incompleta, a arreflexia pode estar acompanhada de elevação progressiva da pressão vesical durante o enchimento resultando em diminuição da complacência.

O comprometimento do esfíncter uretral externo pode não ter a mesma extensão que o detrusor. Isto porque a inervação da bexiga usualmente se dá por um segmento acima da inervação do esfíncter. Além disso, os núcleos dos neurônios estão localizados em porções diferentes da medula sacral, com o núcleo do músculo detrusor localizado na coluna intermediolateral e o núcleo do nervo pudendo localizado na região ventral da substância cinzenta (corno anterior). A combinação de bexiga arreflexa com esfíncter competente (intacto) contribui para distensão da bexiga e descompensação.

Epidemiologia / comportamento vesical

Não há estimativas sobre a prevalência geral da disfunção neurogênica do trato urinário inferior (DNTUI) na população geral. Contudo, há dados sobre a prevalência de doenças do sistema nervoso e o risco relativo para a ocorrência dessa condição.

Doenças acima do tronco cerebral

Acidente vascular cerebral

O acidente vascular cerebral é uma causa comum de morte e uma das causas mais comuns de incapacidade em todo o mundo. É a doença cerebrovascular mais devastadora com prevalência de 60 por 1000 no grupo de pessoas acima de 65 anos e de 95 por 1000 no grupo de pessoas acima de 75 anos.[13] Além dos déficits somáticos (motores e sensitivos), a doença cerebrovascular pode estar acompanhada de DNTUI em 20% a 50% dos pacientes.[14-16] Após a lesão aguda, retenção urinária decorrente de arreflexia detrusora pode ocorrer. Essa arreflexia ou a hipocontratilidade detrusora podem persistir mesmo na fase crônica. No entanto, o achado urodinâmico mais comum é hiperatividade detrusora com sinergia detrusor-esfincteriana[17,18], causando incontinência urinária.

Demência

Demência é um complexo de doenças pouco entendidas envolvendo as substâncias branca e cinzenta do cérebro, particularmente na região dos lobos frontais. Não é fácil distinguir entre a disfunção do trato urinário causada por demência e a disfunção causada por outras doenças concomitantes, em especial nos pacientes idosos. Dessa forma, a real incidência de incontinência urinária causada por demência é desconhecida. Entretanto, ficou demonstrado que a incontinência urinária é muito mais frequente em pacientes geriátricos com demência do que naqueles sem demência.[19,20] Outro fator que influencia na continência urinária desses pacientes é a presença de alterações cognitivas associadas. O retardo mental, como quadro isolado, também é uma causa frequente de DNTUI.[21]

Trauma cranioencefálico

Assim como o acidente vascular cerebral, o trauma cranioencefálico pode causar arreflexia na fase inicial. As lesões localizadas acima do centro pontino de micção se manifestam com contrações involuntárias do detrusor e a coordenação esfincteriana é a regra. Por outro lado, nos pacientes que apresentam mais lesões isoladas localizadas abaixo do centro pontino de micção, a dissinergia detrusor esfíncter pode ocorrer.

Tumores cerebrais

Os tumores cerebrais podem causar disfunção neurogênica do trato urinário inferior em 24% dos pacientes.[22] Quando essa disfunção ocorre, geralmente con-

siste em hiperatividade detrusora, com coordenação esfincteriana e incontinência urinária.

Paralisia cerebral

É uma doença não progressiva que afeta o cérebro no período pré-natal, perinatal e pós-natal (durante os dois primeiros anos de idade), causando incapacidade motora. DNTUI ocorre em cerca de 30% a 40% dos pacientes e os sintomas mais frequentes são incontinência, aumento de frequência e infecções urinárias.[23-25]

Doença de Parkinson

Doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurodegenerativa progressiva do movimento de causa desconhecida que afeta primariamente os neurônios dopaminérgicos nos gânglios da base, mas também populações de neurônios heterogêneos localizados em outros lugares.[26] Sintomas do trato urinário inferior ocorrem em 35% a 70% dos pacientes com DP. Os sintomas mais frequentes são urgência, aumento de frequência, noctúria e incontinência de urgência. A hiperatividade detrusora é o achado urodinâmico mais comum. A fisiopatologia da hiperatividade detrusora mais aceita é a de que os gânglios da base, que normalmente exercem um efeito inibitório no reflexo miccional, são abolidos pela perda das células da substância negra.[27] A atividade esfincteriana é sinérgica. Pseudodissinergia pode ocorrer, assim como um atraso do relaxamento do esfíncter uretral externo (bradicinesia) durante a micção e ambas as situações urodinâmicas podem ser equivocadamente interpretadas como dissinergia verdadeira. Hipocontratilidade detrusora pode ocorrer na forma de contrações não sustentadas e de baixa amplitude. Arreflexia detrusora é relativamente incomum.[28] É bom lembrar que outras doenças também afetam os gânglios da base como Doença de Parkinson, Doença de Huntington, Síndrome de Shy-Drager, etc, que também podem causar DNTUI.

Atrofia de múltiplos sistemas

É uma doença neurodegenerativa progressiva de etiologia desconhecida. Os sintomas envolvem parkinsonismo, alterações de equilíbrio, funções autonômicas (incluindo a bexiga e a função sexual) e disfunção piramidal cortical em várias combinações. Os sintomas urinários iniciais são urgência, aumento de frequência e incontinência de urgência, ocorrendo até quatro anos antes de o diagnóstico da patologia ser feito. O mesmo ocorre com a função erétil. Hiperatividade detrusora é o principal achado urodinâmico, no entanto, baixa complacência pode ocorrer como consequência do envolvimento dos corpos dos neurônios motores da medula espinhal que inervam o trato urinário inferior. Com a evolução da doença, dificuldade miccional pode ocorrer, provavelmente pela presença de lesões pontinas e sacrais, o que está associado a mal prognóstico.[28]

Doenças envolvendo a medula espinhal

Lesão medular traumática

A lesão medular traumática se apresenta como um grande problema de saúde pública no Brasil, com prevalência de 8,6%, sendo a maioria pacientes jovens com idade média de 30,3±1,1 anos, no auge de sua produtividade, e com predomínio do sexo masculino em relação ao feminino (3,9:1).[29] Em nível mundial, estudos têm mostrado incidência entre 10,4 a 83 por 1.000.000 de pessoas ao ano com idade média de 33 anos e distribuição de sexo (homem/mulher) de 3,8:1.[30] As causas mais frequentes em nosso meio são violência urbana (acidentes de trânsito e projétil por arma de fogo), quedas de altura e mergulho em águas rasas.

Na fase de choque medular há uma ausência de atividade reflexa somática e autonômica abaixo do nível da lesão com consequente paralisia muscular flácida e a bexiga se apresentando acontrátil e arreflexa. Esta fase geralmente dura de seis a 12 semanas nas lesões suprassacrais completas, mas essa duração pode atingir até um a dois anos. A grande maioria dos pacientes com lesão medular traumática apresenta disfunção neurogênica do trato urinário inferior (DNTUI).

Nas lesões suprassacrais completas, a hiperatividade detrusora associada a dissinergia do esfíncter uretral externo é a principal combinação observada no estudo urodinâmico.[31] Essa dissinergia do esfíncter uretral externo causa uma obstrução funcional com alta pressão detrusora e esvaziamento vesical precário. A persistência deste cenário em longo prazo causa danos estruturais à parede da bexiga com consequente risco de complicações do trato urinário superior.

Nas lesões medulares localizadas na região sacral, após a fase de choque medular, os achados urodinâmicos iniciais são arreflexia detrusora com alta complacência, porém a diminuição da complacência pode ocorrer ao longo do tempo. O esfíncter uretral externo apresenta algum tônus, mas não responde ao comando voluntário. Embora geralmente correta, a correlação entre lesão somática e achados urodinâmicos na lesão sacral e suprassacral não é exata. Por conta disso, o manejo do trato urinário nesses pacientes devem se basear nos achados urodinâmicos e não nas inferências da história clínica e neurológica.

Devemos ter atenção especial em relação à hiperreflexia autonômica, que representa uma desordem autonômica (primariamente simpática) em resposta a estímulos específicos abaixo da lesão em pacientes com lesão medular traumática acima do nível T6-T8, sendo mais comum nas lesões cervicais (60%) do que nas lesões torácicas (20%). Os sintomas observados são cefaleia, hipertensão arterial, rubor acima do nível da lesão e sudorese. Bradicardia está frequentemente associada, embora taquicardia ou arritmia possa estar presente. Os

estímulos que precipitam o quadro comumente se originam da bexiga ou do reto e geralmente envolvem distensão. Instrumentação do trato urinário inferior, uso de cateteres, obstrução de cateteres, cálculos e infecções urinárias são causas frequentes.[28]

Esclerose múltipla

Esclerose múltipla é uma doença autoimune caracterizada por desmielinização neural, geralmente poupando os axônios, no cérebro, e medula espinal. Afeta principalmente adultos jovens com predileção pelas mulheres.[32] Outra característica da doença é a presença de eventos de remissão e exacerbação.

Hiperatividade detrusora é o achado urodinâmico mais comum, sendo que em 30% a 65% dos casos há coexistência de dissinergia do esfíncter uretral externo[33], o que torna importante o manejo vesical longitudinal.

Disrafismo medular

Disrafismo medular refere-se a malformação dos arcos vertebrais comumente associada à malformação do tubo neural. O termo inclui espinha bífida oculta, com envolvimento apenas dos arcos do corpo vertebral e espinha bífida cística (aberta), que envolve defeitos nos arcos vertebrais e no tubo neural (medula espinhal). A espinha bífida cística é subdividida em duas classes, a mielomeningocele (medula espinhal e raízes nervosas exteriorizadas pelo defeito dos corpos vertebrais) e a meningocele (herniação apenas das meninges).

A mielomeningocele ocorre em mais de 90% das espinhas bífidas císticas e é extremamente devastadora em termos de sequela. A medula lombossacral é a região mais afetada (Tabela 1) e o nível da lesão tem baixa correlação com os achados urodinâmicos.[34] A incidência de mielomeningocele é de 1 para 1000 nascidos vivos, sendo que mais de 90% dos casos apresentam disfunção do trato urinário inferior. Na mielomeningocele típica, o paciente apresenta arreflexia detrusora com colo vesical aberto. O enchimento vesical ocorre até a pressão detrusora atingir a pressão do tônus do esfíncter uretral externo, quando ocorrem as perdas urinárias. O nível dessa pressão é determinante. A incontinência urinária de esforço também ocorre em função da pressão intra-abdominal. Somente 10% a 15% dos pacientes apresentam dissinergia do esfíncter estriado externo.[35] Os três primeiros anos de vida merecem vigilância constante. Quinze a 20% d'os recém-nascidos têm alteração radiológica na primeira avaliação e 63% apresentam hiperatividade detrusora na avaliação urodinâmica.[36] Nesse período, o comportamento urodinâmico do trato urinário inferior é classificado em três categorias: sinérgico (26%), dissinérgico com ou sem perda de complacência (37%), e denervação completa (36%). Dos recém-nascidos que apresentam dissinergia detrusor-esfincteriana, 71% terão deterioração do trato urinário alto nos três primeiros anos de vida.[37] Complacência diminuída tem um papel crucial nesta gênese, especialmente quando a pressão detrusora de perda é superior a 40 cmH2O.[38] Dessa forma, a categorização da disfunção do trato urinário inferior é essencial para identificar as crianças que apresentam risco para o trato urinário alto e que necessitam tratamento profilático e acompanhamento longitudinal em intervalos mais curtos. No mesmo sentido, atenção às complicações neurológicas que podem ocorrer durante o crescimento da criança, como medula presa e siringomielia, situações que, invariavelmente, interferem no comportamento vesical.

Tabela 1. Localização da mielomeningocele.

Localização	Incidência (%)
Cervical	2
Torácica	5
Lombar	26
Lombossacra	47
Sacral	20

Na espinha bífida oculta, os sintomas do trato urinário inferior podem estar ausentes durante a infância e se manifestar na fase adulta por meio de incontinência e infecções urinárias.

Doenças envolvendo raízes medulares

Hérnia de disco

No adulto, os segmentos sacrais da medula espinhal originam-se no nível dos corpos vertebrais L1 e L2 e percorrem os corpos vertebrais lombares até sua exteriorização pelo canal espinhal formando uma estrutura chamada cauda equina. A maioria das protrusões discais comprime raízes espinhais do espaço intervertebral L4-L5 ou L5-S1. A incidência dos sintomas do trato urinário inferior variam de 27% a 92%.[39] A arreflexia detrusora é um achado urodinâmico frequente com os pacientes relatando dificuldade miccional.[40]

Síndrome de Guillain-Barré

Caracteriza-se por uma desordem inflamatória com desmielinização do sistema nervoso autônomo e somático periférico. Esta resposta imune aberrante dirigida contra os componentes do sistema nervoso pode ser precedida de infecções virais e bacterianas.[41] Neuropatia autonômica é uma complicação comum. A prevalência de sintomas do trato urinário inferior varia de 25% a 80%. Retenção urinária, urgência, noctúria e incontinência de urgência são os sintomas mais comuns.[33]

Diabetes *mellitus*

Esta doença metabólica pode permanecer subclínica por muitos anos antes do diagnóstico. Não há critérios específicos para a neuropatia associada ao diabetes *melli-*

tus. Estima-se que cerca de 50% dos pacientes desenvolverão algum grau de neuropatia periférica; destes, 75% a 100% desenvolverão DNTUI.[42,43] Os achados urodinâmicos típicos incluem diminuição da sensibilidade vesical, aumento da capacidade cistométrica, hipocontratilidade detrusora, baixo fluxo e resíduo urinário elevado.[28] Os pacientes diabéticos sofrem de várias polineuropatias, sendo que a "cistopatia diabética" é relatada em 43% a 87% dos pacientes insulino-dependentes. A cistopatia também é descrita em cerca de 25% dos pacientes em vigência de tratamento com hipoglicemiantes via oral.[44]

Miscelânea de doenças que causam DNTUI

Síndrome da imunodeficiência humana

Os sintomas do trato urinário inferior ocorrem em 12% dos pacientes infectados pelo vírus HIV. A prevalência de DNTUI ocorre mais frequentemente nos casos avançados da doença.[45.46]

Paraparesia espástica tropical

É primariamente uma mielopatia causada pelo vírus T-linfotrópico humano tipo I (HTLV-1). A maioria dos pacientes infectados não desenvolve a doença. Fraqueza progressiva em membros inferiores e dor na região lombar são as queixas clínicas mais comuns. DNTUI é altamente prevalente (60% dos pacientes afetados). Os achados urodinâmicos são diversos, desde arreflexia detrusora até hiperatividade associada a dissinergia esfincteriana.[47]

Paraparesia espástica hereditária

É uma doença genética de transmissão geralmente autossômica dominante, menos comumente de transmissão autossômica recessiva e raramente ligada ao sexo. Há um padrão de desmielinização central com perda de axônios e espasticidade progressiva dos membros inferiores geralmente com fraqueza muscular. Urgência, aumento de frequência e incontinência de urgência são os sintomas urinários predominantes. A hiperatividade detrusora é o achado urodinâmico mais frequente, no entanto detrusor hipocontrátil também pode ser encontrado nesses pacientes.[48]

Mielopatia por esquistossomose

As manifestações típicas são as de uma mielite transversa aguda, com neuropatia de membros inferiores de início súbito associada a disfunção vesical e intestinal. Dificuldade de esvaziamento vesical e retenção urinária têm sido relatadas, mas urgência e incontinência também podem ocorrer. Os achados urodinâmicos são variáveis, desde arreflexia até hiperatividade detrusora associada a dissinergia esfincteriana.[49]

Diagnóstico

O diagnóstico de bexiga neurogênica baseia-se na história clínica que evidencia um quadro de disfunção de armazenamento e/ou esvaziamento vesical associado com a presença de patologia neurológica ou de sinais e sintomas aparentemente não definidos pelo paciente, como parestesias, redução de força em membros inferiores (MMII) e outros.

A presença de LUTS e as complicações secundárias à disfunção neurogênica da bexiga nem sempre se correlacionam.[50] Uma das complicações mais temidas é a insuficiência renal pós-renal, que ocorre como consequência de elevadas pressões intravesicais.[51] Sob condições normais, a drenagem de urina do ureter para a bexiga é facilitada pela baixa pressão da bexiga, o que evita a dilatação ureteral. Portanto, em bexigas com baixa complacência, situação frequente em pacientes com bexiga neurogênica, pequenos aumentos de volume resultam num grande aumento da pressão do detrusor causando dificuldade à drengem ureteral. Neste contexto, a abordagem diagnóstica é fundamental para estabelecer qual o risco que um paciente com doença neurológica tem para desenvolver complicações, visto que pacientes assintomáticos podem apresentar elevado risco de complicações em longo prazo e alterações irreversíveis podem ocorrer no trato urinário, mesmo em naqueles com reflexos neurológicos normais.[52]

O exame neurológico, com a avaliação da marcha, sensibilidade (dermátomos) e reflexos (bulbocavernoso, perianal, cremastérico e sinal de Babinski), juntamente com a avaliação do tônus do esfíncter anal, dos músculos do assoalho pélvico, auxiliam no diagnóstico de patologia neurológica oculta e orientam quanto a um possível padrão de comportamento vesicoesfincteriano de acordo com o nível e grau de comprometimento medular.[53]

Os exames complementares no paciente com diagnóstico de bexiga neurogênica visam definir o tipo de comportamento vesicoesfincteriano, por meio de exame urodinâmico e de possíveis complicações já estabelecidas, como refluxo vesicoureteral, cálculos, hidronefrose, ITU, fístulas e outras, por meio de exame qualitativo de urina e cultural (EAS/cultura), ultrassom de vias urinárias (USG), uretrocistografia, urografia excretora e tomografia computadorizada (Uro-TC).

Na avaliação inicial de paciente com bexiga neurogênica (BN), devem ser incluídos: exames de urina (EAS/Cultura), USG das vias urinárias e estudo urodinâmico. Dessa forma é possível ter uma noção de eventuais complicações, além de um padrão de comportamento vesicoesfincteriano que norteará o tratamento.

O diário miccional pode ser realizado e disponibilizará informações sobre o número de micções em 24 horas, volume urinado, incontinência urinária associada e episódios de urgência miccional.[54] O diário miccional também é extremamente útil em pacientes que

realizam cateterismo vesical intermitente limpo.[55]

O hábito intestinal também é importante e deve ser avaliado, pois a bexiga urinária e o reto compartilham da mesma origem embriológica. Além disso, a inervação tem similaridades e a disfunção de um órgão também pode influenciar mecanicamente a função do outro.[56]

Outro aspecto que deve ser considerado é a função sexual, pois doenças neurológicas podem causar prejuízo tanto na função do trato urinário inferior quanto na sexualidade.[57]

Além disso, sinais e sintomas de alerta incluem: dor, hematúria, disúria e febre. A ocorrência desses sintomas pode sugerir infecção do trato urinário, com necessidade de avaliação complementar.[58]

Na suspeita de fístula uretro-cutânea e refluxo vesicoureteral, ou quando facilmente disponível, a uretrocistografia será de grande valia.

Os estudos radiológicos, como UGE e Uro-TC devem ser reservados para casos em que se suspeitar de comprometimento mais complexo do trato urinário superior (TUS), por presença de cálculos, hidronefrose e/ou abscessos.

A videourodinâmica é o "padrão ouro" de investigação funcional da bexiga, pois fornece importantes informações em pacientes com DNTUI.[59] O exame é uma combinação simultânea da urodinâmica convencional com imagem. Permite avaliar anormalidades anatômicas do trato urinário inferior, presença de refluxo vesicoureteral e o estado do colo vesical (e esfíncter uretral externo) durante a contração detrusora.

Deve-se atentar para algumas considerações ao solicitar os exames diagnósticos, como o tratamento prévio da ITU em pacientes que serão submetidos à uretrocistografia e ao estudo urodinâmico. Além disso, nos pacientes com lesão medular recente, a avaliação urodinâmica deve ser solicitada após o período de choque medular, que costuma variar de 4 a 16 semanas, podendo se estender por vários meses.

Os achados urodinâmicos devem ser descritos detalhadamente e o exame deve seguir as orientações de boas práticas urodinâmicas da Sociedade Internacional de Continência[60] e auxiliará na definição do padrão de comportamento vesicoesfincteriano, os quais basicamente se traduzem por: hiper-reflexia detrusora com esfíncter sinérgico (Figura 4), nas patologias supraspontinas; hiperreflexia detrusora com dissinergia vesicoesfincteriana (Figura 5), comum nas lesões medulares cervicais e torácicas altas; hiperreflexia detrusora com hipocontratilidade (Figura 6), frequentemente observadas nas PET = Paraparesia Espástica Tropical HAM = Mielopatia associada ao HTLV-1 arreflexia detrusora (Figura 7), nas lesões de cone medular e periféricas, além da fase de choque medular; alterações de complacência vesical.

Figura 4. *Hiper-reflexia detrusora com esfíncter sinérgico.*

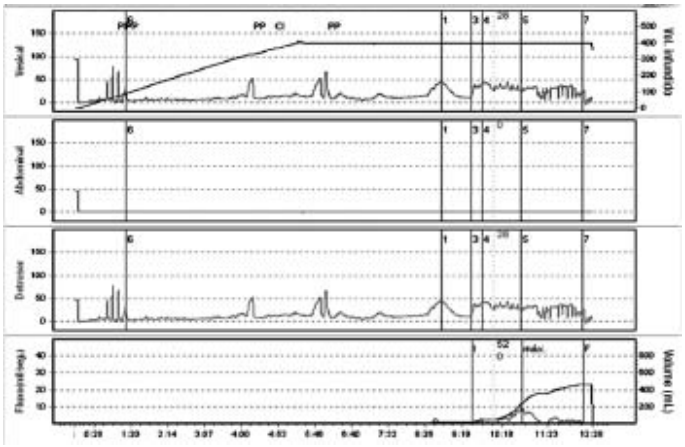


Figura 5. *Hiper-reflexia detrusora com dissinergia vesicoesfincteriana.*

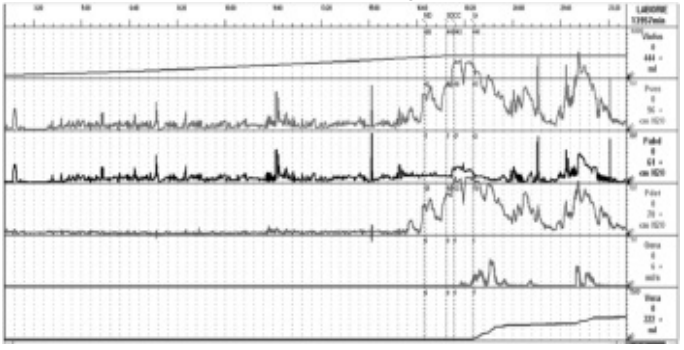


Figura 6. *Hiper-reflexia detrusora com hipocontratilidade.*

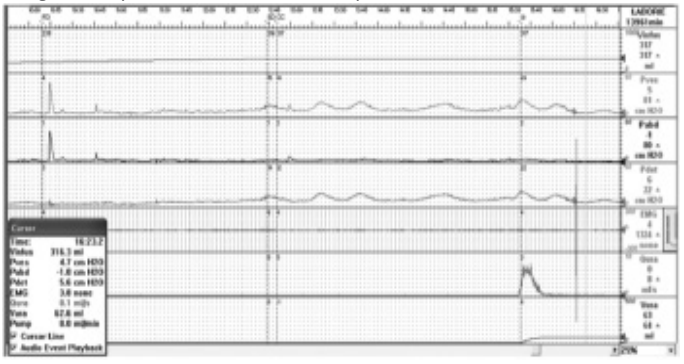
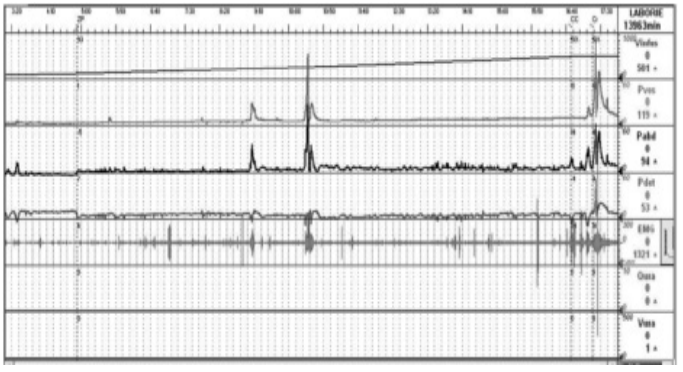


Figura 7*. Arreflexia detrusora.*



Um dos principais parâmetros avaliados no estudo urodinâmico é a "pressão de perda do detrusor (PPD), definida como a pressão detrusora mais baixa na qual ocorre incontinência urinária, quando não há contração detrusora ou aumento de pressão intra-abdominal concomitante. Pressões de perda do detrusor elevadas correlacionam-se com um maior risco de deterioração do trato urinário superior.[61] Por isso a grande importância em pacientes com DNTUI, com vistas a evitar alterações irreversíveis.

Em pacientes com lesões de medula espinhal superiores aos segmentos T5 e T6, é importante avaliar a pressão arterial sistêmica durante o enchimento vesical, pois pode ocorrer disreflexia autonômica. Esta condição se caracteriza por uma resposta autonômica exagerada, que pode causar hipertensão arterial e risco de vida se não for prontamente identificada e tratada.[62]

Tratamento

Os objetivos do tratamento do paciente com DNTUI incluem a preservação da função renal, o controle da incontinência urinária e a melhora na qualidade de vida.

Em pacientes que apresentam altas pressões detrusoras durante a cistometria ou durante a micção, o tratamento deve ser voltado para transformar uma bexiga de alta pressão em um reservatório de baixa pressão.

O tratamento da BN deve ser dividido em 2 fases: tratamento na fase inicial e tratamento após lesão estabelecida.

Na fase inicial, quando o paciente desenvolve o quadro de BN, frequentemente o faz com arreflexia vesical e consequentemente retenção urinária. Esse paciente, principalmente no período de instabilidade clínica, poderá fazer uso de sonda vesical de demora, atentando para a escolha de materiais mais adequados (silicone), baixo calibre (14-16 Fr), trocas frequentes, fixação abdominal para evitar a formação de divertículos e fístulas uretrocutâneas e finalmente a brevidade em substituí-lo, assim que possível, pelo cateterismo intermitente limpo, treinando inicialmente familiares e acompanhantes e posteriormente o próprio paciente. O tratamento precoce, com a introdução do cateterismo vesical intermitente limpo, pode prevenir a deterioração irreversível do trato urinário superior.[63]

Assim sendo, o tratamento visa criar condições para um adequado reservatório vesical, com boa capacidade e baixa pressão de armazenamento, impedindo a deterioração da função renal, promovendo um padrão de continência que terá grande impacto na qualidade de vida desses pacientes.

Um reservatório vesical seguro e eficiente, em paciente com hiper-reflexia detrusora, poderá ser obtido com a administração de drogas antimuscarínicas, por via oral, dérmica ou intravesical, isolados ou em combinações com outras medicações que não fazem parte da classe de antimuscarínicos, como antidepressivos tricíclicos e alfabloqueadores.

Os medicamentos antimuscarínicos representam a primeira linha de tratamento para a hiperatividade detrusora neurogênica.[64] Os pacientes neurogênicos costumam necessitar de doses maiores do que pacientes com hiperatividade detrusora idiopática.[65] Contudo, os efeitos adversos secundários às altas doses de antimuscarínicos podem causar a suspensão do tratamento.[66]

Como os antimuscarínicos podem ocasionar alguns efeitos colaterais, outras vias de administração têm sido avaliadas com o objetivo de reduzir a chance de efeitos adversos. A via transdérmica e a via intravesical foram avaliadas para administração de oxibutinina, com tolerância e efetividade demonstradas.[67,68]

Os antagonistas muscarínicos, também chamados anticolinérgicos, atuam nos receptores muscarínicos pós-sinápticos (M2/M3 na bexiga) saturando-os e dificultando a ação da acetilcolina liberada na fenda sináptica. As drogas desSa categoria são: oxibutinina, tolteronina, darifenacina, solifenacina, trospium e propiverina. Esses medicamentos têm efetividade e segurança documentada no tratamento de pacientes com DNTUI e representam a primeira linha de tratamento para a hiperatividade detrusora.[64] Essas drogas conseguem uma redução de 40 a 70% nos episódios de urge-incontinência de pacientes portadores de bexiga hiperativa idiopática, entretanto, um bloqueio completo da atividade detrusora, ideal nas bexigas hiperativas neurogênicas, dificilmente é obtido com as medicações orais[65], necessitando de elevadas doses com potenciais efeitos colaterais, como boca seca (xerostomia), constipação intestinal, visão turva, perda de memória e sonolência, que impedem a continuidade do tratamento em muitos casos.[69] Além disso, essas drogas são formalmente contraindicadas em pacientes portadores de glaucoma de ângulo estreito e com sintomas cognitivos prévios.

Drogas orais

Antimuscarínicos

Oxibutinina

A oxibutinina é uma amina terciária de ação mista não específica aos receptores muscarínicos (M1 e M3). Essa droga tem meia vida curta (2-3 horas) e sofre metabolização hepática, transformando-se em seu metabólito N-desetiloxibutinina (N-DEO) principal responsável pelos efeitos colaterais. A dose usual é de 5-20 mg/dia, porém, embora mais acessível economicamente, sua taxa de abandono é elevada em consequência dos efeitos colaterais.[70]

A oxibutinina de liberação lenta (10 mg) apresenta uma redução, ainda que discreta, das reações adversas (RA). Outras vias de administração também foram propostas na tentativa de redução da formação do metabólito (N-DEO) e consequentemente das RA. São elas: via transdérmica, que impede picos séricos e mantém níveis

plasmáticos mais estáveis e com menos efeitos colaterais. A via intravesical, na dose de 0,2 mg/kg, manipulados em solução aquosa e introduzidos no término do cateterismo vesical, também se apresenta como alternativa para pacientes responsivos porém com intolerância aos efeitos colaterais.

Tolterodina

Também uma amina terciária, porém com muito maior afinidade pela bexiga, reduzindo a ação nas glândulas salivares e, portanto, com menor incidência de xerostomia. A dose varia de 2-4 mg e também tem apresentação com liberação lenta de 4 mg.[64]

Darifenacina

Esta droga antimuscarínica é seletiva aos receptores M3, reduzindo assim a ação sobre receptores M1 e M2. A incidência de xerostomia é 3 vezes menor do que com a oxibutinina. Por ser uma droga mais seletiva e com menor penetração no sistema nervoso central, apresenta incidência menor de sintomas cognitivos, sendo uma boa opção para pacientes idosos e em pacientes cardiopatas. A apresentação é de 7,5 e 15 mg, em dose única diária.[71]

Solifenacina

Um potente antimuscarínico, com seletividade M2 e M3 que apresenta meia-vida longa e também com menor penetração no SNC, reduzindo os sintomas cognitivos em pacientes idosos. Foi recentemente lançada no Brasil, e vem sendo uma opção a mais na terapia anticolinérgica. Apresenta duas formulações, 5 e 10 mg, sendo esta última a mais recomendada nas disfunções neurogênicas.[72]

Trospium

Medicação ainda indisponível no Brasil; entretanto trata-se de uma amina quartenária e a única que não atravessa a barreira hematoencefálica, sendo portanto segura para pacientes idosos. Atua nos receptores M1 e M3 e a dose recomendada é de 20 mg duas vezes ao dia.[64]

Propiverina

Droga de ação mista semelhante a oxibutinina, com aplicação também na população pediátrica, porém não comercializada no Brasil.[70]

Toxina botulínica

A toxina botulínica revolucionou a abordagem da BN, pois se trata de uma droga com elevado poder para bloquear efetivamente a atividade detrusora, obtendo um excelente reservatório vesical, sem efeitos adversos importantes e com grande capacidade de continência vesical.

Mecanismo de ação da toxina botulínica

A toxina botulínica (TB) é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* e representa um complexo de proteínas que contém uma fração neurotóxica associada com compostos não tóxicos. A TB se sintetiza como uma cadeia polipeptídica simples, relativamente inativa, que se ativa por meio de sua quebra proteolítica seletiva que gera cadeias pesadas e leves unidas. Essa toxina age inibindo a liberação de acetilcolina, adenosina trifosfato e substância P no urotélio, mediadores envolvidos na gênese da bexiga hiperativa (BH). Adicionalmente age nas fibras aferentes reduzindo a sensação de urgência.[73,74]

Existem sete sorotipos de TB (A, B, C, D, E, F, G).[75] O tipo A é o mais estudado, com boa aplicação terapêutica. O tipo B vem sendo comercializado recentemente, mas tem efeitos menos duradouros e, portanto, requer doses mais altas.[76]

Sabe-se que as vesículas contendo acetilcolina (Ach) no interior nas terminações axônicas são liberadas mediante exocitose regulada pelo cálcio, em processo no qual participam várias proteínas (SNAP-25, VAMP e Syntaxin), denominadas coletivamente de SNARE (*soluble n-ethylmaleinide-sensitive factor attachment protein receptor*). Ao alcançar a membrana pós-sináptica, a Ach se une aos receptores colinérgicos e desencadeia contração do detrusor.

A TB se une ao receptor pré-sináptico por meio de sua cadeia pesada, sendo então internalizado pelo processo de endocitose, formando uma vesícula. A fração ativa da toxina (cadeia leve) sai da vesícula de TB e por intermédio de sua atividade de protease, fragmenta uma das proteínas SNARE (responsáveis pela fusão da vesícula de Ach à membrana), impedindo a exocitose e liberação da Ach na fenda sináptica.[77]

O bloqueio da liberação de Ach ocasiona o crescimento de colaterais axônicos (*"sprouting"*) o que leva a formação de sinapses funcionais localizadas além dos limites da placa motora original. Com o decorrer do tempo e recuperação da atividade de exocitose das terminações nervosas primárias, ocorre uma retração dos colaterais axônicos e se restitui a conformação da placa motora original.[78]

No contexto da DNTUI, existem dois subtipos de TB A mais estudados: a onabotulinum toxina (BOTOX®) e abobotulinum toxina (DYSPORT®). Contudo, não existem estudos randomizados comparando-as diretamente quanto à correlação de doses, eficácia ou segurança.[79]

Técnica de aplicação

A toxina botulínica é injetada em vários pontos da parede vesical, via cistoscópio, sob anestesia geral ou raquidiana e existem relatos da possibilidade de realização com anestesia local.[80]

Embora possa ser realizada com cistoscópio flexível, esta não é a realidade em nosso país; portanto o procedimento costuma ser realizado com o cistoscópio rígido 19 Fr que permite a passagem de agulha apropriada para injeção endoscópica[80]) (Figuras 8 e 9).

Nos pacientes neurogênicos, reconhecidamente portadores de bacteriúria crônica, o ideal é iniciar antibioticoterapia 5 dias antes do procedimento, de acordo com

exame cultural de urina recente. Os índices de infecção urinária em pacientes tanto neurogênicos quanto idiopáticos variam de 3,6% - 44% e elevam-se com o aumento das doses.[81]

Figura 8. *Instrumental para aplicação da toxina botulínica (cistoscópio).*

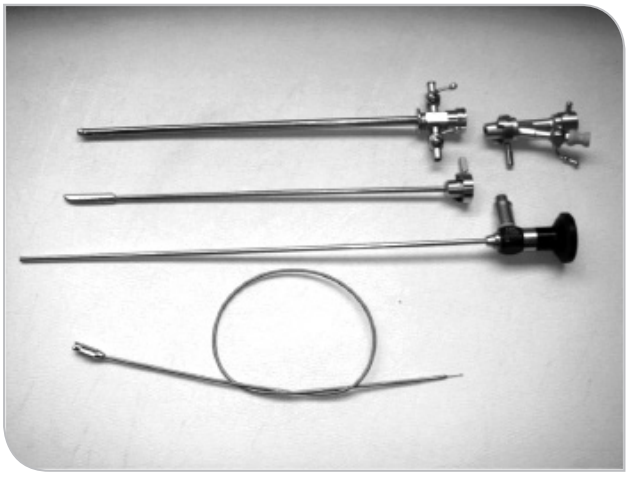


Figura 9. *Detalhe da extremidade da agulha endoscópica.*

Sugere-se que nos pacientes com BHN utilize-se a dosagem de 200 U de TB A (BOTOX®) enquanto no grupo de BHI a dose aparentemente eficaz e sem maiores riscos de retenção urinária seja de 100 U de TB A (BOTOX®). Um aumento do resíduo pós-miccional pode ser visto em até 72% dos pacientes, ainda que em grande parte deles não seja significativo.[81,82]

A diluição ideal da TB A e os locais de aplicação também não foram definitivamente determinados, embora a maioria dos estudos prefira diluir a toxina em soro fisiológico 0,9% para aplicação em 20-30 diferentes pontos de 1 mL / cada nas paredes posterior e laterais, evitando a aplicação na cúpula vesical e trígono. Embora o trígono seja evitado sob a hipotética possibilidade de determinar refluxo vesicoureteral, tal acontecimento não foi observado nas séries em que foi aplicado, podendo inclusive no futuro vir a empregar esse ponto único para o tratamento das condições de dor e hipersensibilidade isolada.[82] A injeção suburotelial tem os mesmos efeitos benéficos e provavelmente também efeitos colaterais semelhantes à injeção intradetrusora.

Em relação ao número de pontos de aplicação, a comparação de 10 *versus* 30 pontos, para uma dose de 300 UI, não demonstrou diferenças nos resultados subjetivos e objetivos, exceto por dor mais intensa no grupo de 10 pontos.[79]

Portanto recomenda-se diluir bem a medicação e observar cuidados na aplicação, como por exemplo, procurar áreas de trabécula, angular a agulha e evitar hiperdistensão vesical.

Complicações após aplicação de TB

Aproximadamente 54% dos pacientes tratados relatam ao menos um efeito colateral, que além dos relacionados ao esvaziamento incompleto podem ser: hematúria macroscópica (17,9%), boca seca (7,1%) e fraqueza do tronco (5,4%).[83] A TB deve ser evitada em pacientes com doenças neuromusculares, como miastenia gravis e em uso de aminoglicosídeos, que podem potencializar a fraqueza neuromuscular.

Eventos sistêmicos podem ocorrer caso a TB migre para fora da musculatura detrusora. Grosse e col. relataram 6 % de perda transitória da força muscular de tronco e membros em pacientes submetidos à aplicação de DYSPORT®.[84] Outros autores também relataram incidência de 5% de astenia e diminuição da força muscular, os quais relacionaram com a dose empregada.[85]

O uso contínuo da TB em repetidas injeções gera algum grau de preocupação quanto à possibilidade do desenvolvimento de anticorpos antitoxina com subsequente resistência a essa substância. Grosse e col. estudaram 66 pacientes que receberam repetidas doses de BOTOX® e DYSPORT® para tratamento da BHN sem observar diferença de resposta entre a aplicação inicial e as subsequentes.[84] Outro autor, Smith, observando os efeitos das injeções repetidas constatou que muitos pacientes necessitaram de novas aplicações em intervalos maiores do que o inicial.[86]

Em resumo, a toxina A é o subtipo mais usado, mas a toxina B também é efetiva, porém estudos sobre doses e equivalência são escassos.[87] A onabotulinumtoxina (BOTOX®) e abobotulinumtoxina (DYSPORT®) são os tipos mais estudados, e não existem estudos randomizados comparando-as diretamente quanto à correlação de doses, eficácia ou segurança.[79] A onabotulinumtoxina tem aprovação da ANVISA para utilização em bexiga hiperativa neurogênica desde 2009, sendo o uso em bexiga hiperativa idiopática considerado *"off-label"* no Brasil.

Deve-se relembrar que todos os estudos foram conduzidos em pacientes com falha aos tratamentos de primeira e segunda linha, não havendo evidência para indicação em outras situações.

Outras drogas por via intravesical

Os agentes vaniloides, capsaicina e resiniferatoxina, atuam sobre as fibras "C", reduzindo a hiperatividade detrusora pelo período de poucos meses. Estudos clínicos mostraram que esses agentes têm eficácia limitada quando comparados à toxina botulínica A.[88]

Esvaziamento vesical

Além de um reservatório adequado, o portador de BN necessita de um método eficaz de drenagem urinária que evite a formação de cálculos, hidronefrose e ITUs. Estas podem variar de simples bacteriúrias assintomáticas a graves sépsis urinárias, que são as importantes causas de óbito nos lesionados medulares.

Os métodos para promover o esvaziamento vesical incluem a cateterismo uretral de demora (apenas na fase inicial), a cistostomia suprapúbica (quando existe a impossibilidade de cateterização da uretra ou a necessidade de mantê-lo por longo período) e o cateterismo intermitente, que é o método de escolha em pacientes com DNTUI. Além disso, métodos como a estimulação suprapúbica e Credé para promoção de esvaziamento, devem ser vistos com muitas reservas, pois os pacientes deverão ser bem selecionados (baixa resistência uretral, ausência de refluxo vesicoureteral) e indicados apenas na ausência de outras opções mais seguras.

O método de Credé consiste na compressão da região suprapúbica com objetivo de promover o esvaziamento vesical. Infelizmente esse método ainda é aplicado em pacientes com DNTUI. As altas pressões que este método pode causar são muitas vezes desastrosas para o trato urinário superior.[89] A micção por esforço abdominal (manobra de Valsalva) também pode causar altas pressões, com as mesmas potenciais complicações do método de Credé.[90]

A micção reflexa por manobra de "triggering" também pode causar morbidade e também deve ser reservada a pacientes selecionados, sem evidência de refluxo vesicoureteral ou dissinergia detrusor-esfincteriana.[90]

Cateterismo intermitente

O cateterismo intermitente (CI) é o método mais eficaz de promover um adequado esvaziamento vesical, não somente nos pacientes com bexiga neurogênica, mas também nas disfunções miccionais refratárias às escassas opções terapêuticas ou quando o tratamento cirúrgico não é indicado ou permitido.[91]

Nas disfunções neurogênicas e nas patologias que determinam uma deterioração crônica do detrusor (ex., neuropatia diabética e obstrução crônica) ou então, a necessidade de reconstruções vesicais (ex., ampliações e substituições vesicais) seu uso é crônico e sem previsão de suspensão. Em outros casos o CI é realizado apenas temporariamente, como por exemplo, nas retenções urinárias pós-operatórias (após colpossuspensão) ou puerperais, retenções secundárias ao uso de drogas (ex. toxina botulínica), choque medular ou como auxiliar no controle do resíduo pós-miccional de pacientes que não tenham a adequada percepção do esvaziamento vesical.[92]

A realização de cateterismo não é um procedimento tão recente. Na civilização egípcia (3000-1440 A.C.) já existiam relatos de cateterismo inclusive com varetas de junco. Os gregos, romanos e chineses usavam tubos de cobre e laca para confecção de cateteres. No século XIII foram confeccionados cateteres de prata e seda trançada e posteriormente, na França do século XIX foram idealizadas as sondas de Beniqué, Mercier, Nelaton, Guyon e Malecot. Atualmente a grande maioria dos pacientes utilizam cateteres feitos de PVC.[93]

O cateterismo intermitente "estéril" foi proposto originalmente por Guttmann e Frankel (1966).[94] A técnica estéril implica o uso de materiais estéreis, manipulados com luvas estéreis. Contudo, a técnica estéril é complexa e onerosa, com indicação limitada fora do ambiente hospitalar. Essas limitações abriram caminho para a introdução do cateterismo intermitente limpo, descrito por Lapides no início da década de 1970.[95] Esse autor propôs que técnica "estéril" ou "estritamente asséptica" não era necessária e que o uso da técnica de cateterismo "limpo" poderia ser empregada. Esse novo conceito se mostrou facilmente empregável e importante para reduzir as complicações urinárias dos pacientes com lesões medulares.

Sabe-se que o cateterismo intermitente "estéril" reduz significativamente o risco de infecção urinária associada e/ou bacteriúria, quando comparado com cateterismo intermitente limpo (Técnica de Lapides).[96-99] Entretanto, o cateterismo intermitente "estéril" não pode ser considerado um procedimento de rotina, em função de sua complexidade.

Os cateteres hidrofílicos foram introduzidos com o objetivo de facilitar a técnica, melhorar o conforto do paciente e reduzir as complicações associadas ao cateterismo. Caracterizam-se por apresentar uma camada de polímero que reveste a superfície do cateter. Essa camada de polímero tem alta afinidade com a água e forma uma superfície deslizante que facilita a entrada do cateter na uretra. Com o desenvolvimento desses cateteres hidrofílicos, surgiu uma nova técnica de cateterismo, chamada "cateterismo vesical asséptico", ou técnica "*no touch*", que poderia proporcionar benefícios em termos de redução do potencial de contaminação externa.[99] Foi demonstrado que o uso de cateteres hidrofílicos lubrificados proporciona menor risco de infecções urinárias sintomáticas no seguimento de um ano.[100] O custo dos cateteres hidrofílicos ainda pode limitar sua ampla utilização em diferentes comunidades.

Técnica do cateterismo intermitente

Inicialmente, alguns pacientes poderão apresentar grande receio na introdução do cateter e necessitarão

apoio de uma equipe multidisciplinar de treinamento, com o objetivo de verificar a correção da técnica e de educar os familiares e/ou cuidadores sobre a importância de evitar contaminação externa.

Embora existam evidências em afirmar que os cateteres hidrofílicos reduzem o trauma uretral e as infecções urinárias sintomáticas quando comparados aos de PVC (não hidrofílicos)[100], não existem estudos de longo prazo comparando os dois tipos de cateter.[101] Esses novos cateteres hidrofílicos podem ser especialmente vantajosos para os homens em função da resistência da próstata e comprimento e curvatura da uretra.

Os pacientes devem ser instruídos a lavar bem as mãos, usar cateteres e lubrificantes não contaminados, além de limpar a região do meato uretral antes da introdução do cateter. A limpeza das mãos e do meato uretral pode ser feita com água e sabão.[102]

O paciente pode adotar diferentes posições para realizar o cateterismo (sentado, decúbito ou ortostatismo), dependendo de suas limitações físicas e do local onde será realizado o procedimento. As pacientes poderão usar espelho projetado para uma melhor visualização do meato uretral, o que é especialmente importante na sua fase de adaptação.

O número de cateterismos indicado por dia é de 4 a 6; o tamanho do cateter pode ser 12 a 14 Fr (6 a 10 Fr nas crianças). Um número menor de cateterismos em 24 horas pode resultar em infecções urinárias, enquanto cateterismos muito frequentes podem aumentar o risco de complicações uretrais.[103,104] O volume de urina drenado a cada cateterismo deve ser inferior a 400 ml. Esses parâmetros são genéricos e devem ser considerados de acordo com a apresentação clínica do paciente.[105] Sabe-se que a frequência para realização do cateterismo pode variar segundo determinados fatores, como a ingestão de líquidos em 24 horas, a capacidade vesical e os parâmetros urodinâmicos (complacência vesical e pressão detrusora). Deve-se evitar a distensão vesical (> 500 ml) para preservar a função do músculo liso e prevenir infecções urinárias.

Complicações do cateterismo intermitente

Um dos principais aspectos relacionados ao sucesso do cateterismo intermitente é a prevenção de infecções do trato urinário (ITUs). Apesar da evidência de que o cateterismo intermitente limpo promove bons resultados clínicos em termos de preservação da função renal e satisfação do paciente, esta modalidade de tratamento é frequentemente empregada em longo-prazo, com possíveis complicações tardias. O emprego do cateterismo intermitente pode estar associado a uma variedade de complicações, incluindo ITUs de repetição ou persistentes, lesões da mucosa uretral, estenose de uretra e falso trajeto. Wyndaele & Maes demonstraram, por meio de estudo retrospectivo que, após um seguimento médio de 7 anos, 20% dos pacientes que realizaram cateterismo intermitente limpo (cateter comum de PVC com lubrificante) apresentaram complicações, sendo as lesões uretrais as mais frequentes (estenose, falso trajeto).[106]

Infecção

A bacteriúria assintomática é muito comum nos pacientes que realizam CIL e geralmente não é tratada, a menos que se torne sintomática.

Nos pacientes portadores de lesão medular, os sintomas de ITU podem ser inespecíficos e se traduzem por aumento dos espasmos de membros inferiores e das perdas urinárias, além de alterações na característica da urina, como odor fétido e coloração turva. Esses sintomas devem ser tratados com antibióticos de acordo com cultura e antibiograma, ou empiricamente em caso de agravamento do quadro clínico. Além disso, em caso de recorrência frequente, devemos rever a técnica de CIL utilizada pelo paciente.[107]

Sangramento

Essa situação não é tão incomum, principalmente no sexo masculino e nas fases iniciais do treinamento de CIL, quando o paciente poderá observar discreto sangramento urinário ou na ponta do cateter. Em pacientes masculinos e neuropatas, a presença de dissinergia vesicoesfincteriana aumenta a incidência de lesão uretral em decorrência da inabilidade inicial de vencer a resistência do esfíncter estriado. Mesmo assim, os pacientes e cuidadores devem ser tranquilizados e a técnica revista. Cateteres hidrofílicos podem representar uma opção para ajudar a reduzir o trauma uretral.

Dor e irritabilidade

O cateterismo intermitente não deve ser um procedimento doloroso e a maioria dos pacientes realiza a técnica sem (ou com mínimo) desconforto. Entretanto não é tão incomum observar que alguns pacientes com preservação total ou parcial da sensibilidade reclamam de desconforto quando realizam CI. Esses pacientes podem se beneficiar do emprego de lidocaína geleia para abrandar a dor ou cateteres hidrofílicos para reduzir o atrito. Normalmente o paciente se habitua, mas em alguns casos, principalmente em crianças, a sensibilidade poderá inviabilizar o procedimento.

Algumas vezes os pacientes podem referir alguma dor e resistência na remoção do cateter. Isto se deve a um espasmo uretral e caso aconteça o paciente deve ser orientado a relaxar e deixar o cateter por alguns minutos antes de tentar novamente.

Estenose uretral

Vaidyanathan sugeriu que o CI contribui para a ocorrência de estenose uretral, principalmente quando realizado por longo período, em função do aumento das possibilidades de trauma uretral.[101]

Adesão ao cateterismo

O cateterismo intermitente tem boa aceitação pelos pacientes portadores de DNTUI decorrente de lesões medulares. A ausência de sensibilidade uretral, e portanto do possível desconforto, auxilia na aceitação e adesão ao método.

Além disso, o emprego do CI permite que esses pacientes readquiram alguma forma de controle miccional (auxiliado ou não por drogas anticolinérgicas) e consequentemente o abandono de condons e fraldas, com enorme ganho na qualidade de vida e autoestima.[108]

A aderência ao CI costuma ser muito maior nos pacientes jovens, com desejo de intensificar sua atividade sexual, pelo fato de o cateterismo ser fundamental na promoção da continência urinária.

Nas crianças com mielodisplasia e sem sensibilidade uretral, a aceitação também costuma ser fácil, devendo ser intensificada a adesão da mãe ou responsável, a qual impressionada com a "invasão" do cateterismo, muitas vezes não entende os benefícios do método.

Fatores associados à baixa adesão ao tratamento incluem sensibilidade preservada, alterações anatômicas (cirurgias e alterações prostáticas nos homens e atrofia vaginal nas mulheres) e falta de destreza manual. Outro fator que dificulta a implantação do cateterismo intermitente é a necessidade de realização por terceiros (ex.: em pacientes tetraplégicos).

Considerada a dificuldade de adesão, o cateterismo intermitente não deve ser tratado superficialmente e os pacientes devem receber adequado e minucioso treinamento, preferencialmente com algum manual ou material didático que facilite o aprendizado. Além disso, esses pacientes necessitam de grande apoio familiar e de condições para a aquisição do material necessário para o procedimento.

Tratamento medicamentoso para hipocontratilidade detrusora

Medicamentos colinérgicos, como o betanecol, não devem ser rotineiramente usados para pacientes com DNTUI. Os estudos disponíveis não apoiam o uso desses agentes parasimpaticomiméticos, especialmente quando efeitos adversos potencialmente sérios são considerados.[109] Atualmente, não há medicamentos com eficácia comprovada para o tratamento da hipocontratilidade detrusora.

Derivação urinária

Muitos pacientes com bexiga de baixa capacidade, alta pressão e complacência diminuída vão responder com sucesso às medidas conservadoras, às drogas antimuscarínicas e à injeção de toxina botulínica no detrusor. Entretanto, uma minoria desses pacientes necessitará intervenções cirúrgicas objetivando melhorar a qualidade de armazenamento, preservar a função renal e proporcionar a continência urinária.

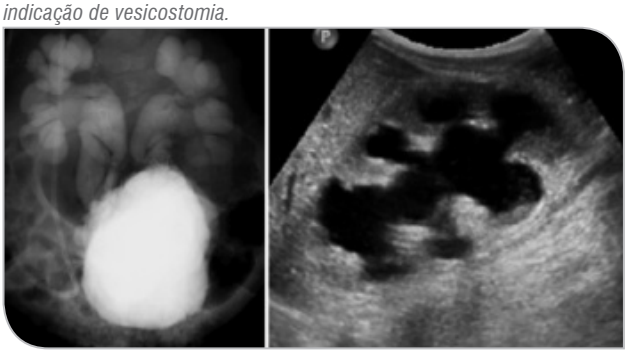
A derivação urinária envolve cirurgias de desvio do fluxo urinário do seu trajeto normal, ampliação vesical ou confecção de um novo reservatório urinário (Tabela 2).

Tabela 2. *Derivações urinárias.*

Derivação urinária - Bexiga neurogênica
Temporária
• Entubada: cistostomia
• Não entubada: vesicostomia
Permanente
• Incontinente: conduto ileal
• Continente: ampliação vesical e derivação vesicocutânea (Princípio de Mitrofanoff)

A vesicostomia cutânea, por sua natureza simples, eficaz e reversível, tornou-se técnica frequente de derivação urinária para grupos seletos de crianças com DNTUI. Foi inicialmente descrita por Blocksom[110] e popularizada por Duckett.[111] É o procedimento de escolha em crianças portadoras de mielomeningocele, de baixa idade, com diagnósticos de refluxo vesicoureteral de alto grau, hidronefrose decorrente de obstrução funcional (má complacência vesical), infecções urinárias de repetição e deterioração da função renal (Figura 10).

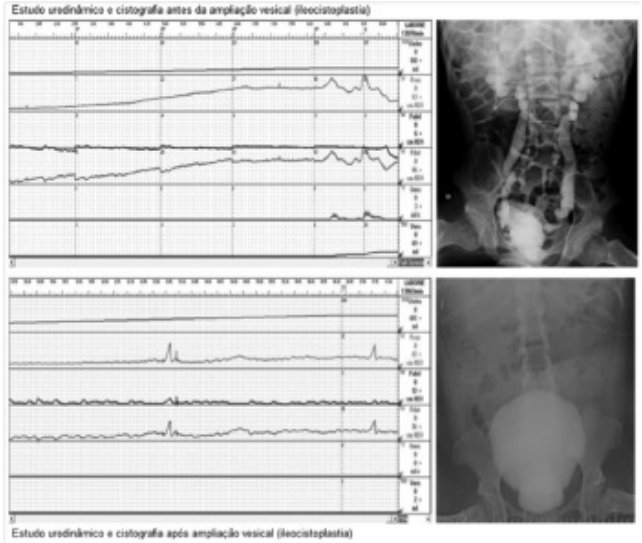
Figura 10. *Refluxo vesicoureteral grau V bilateral e hidronefrose em criança de 1 ano de idade. Caso refratário ao tratamento conservador (cateterismo intermitente limpo associado a antimuscarínico), com indicação de vesicostomia.*



A cirurgia de ampliação vesical tem sido realizada para os casos refratários de baixa capacidade, complacência diminuída, hiperatividade detrusora, incontinência urinária e na presença de complicações do trato urinário alto, como por exemplo, hidronefrose e refluxo vesicoureteral; principalmente em pacientes portadores de lesão medular traumática, mielomeningocele e esclerose múltipla (Figura 11). A técnica usada foi popularizada por Couvelaire em 1950 como tratamento de bexiga contraída por tuberculose.[112] A técnica mais utilizada é a ampliação com segmento ileal detubularizado

e reconfigurado, embora vários outros segmentos intestinais possam ser usados, incluindo o estômago, o ceco e o sigmoide ascendente. Sua eficácia, que tem sido demonstrada em vários trabalhos, se baseia no aumento do reservatório vesical criando condições que permitam a proteção do trato urinário superior, preservam a função renal, proporciona continência, reduz as infecções urinárias e por fim melhora a qualidade de vida do paciente. Essas condições ocorrem pelo aumento da capacidade vesical, melhora da elasticidade e consequentemente da complacência com uma redução da pressão intravesical. Os estudos mostram taxa de bons resultados em torno de 77%, sendo o íleo terminal o segmento mais usado.[113-116] As contraindicações são doença de Crohn, síndrome do intestino curto e passado de radioterapia. As complicações existem e podem ocorrer tanto precocemente quanto na fase tardia. As complicações precoces mais comuns são infecção da ferida operatória (5-6,4%) e obstrução intestinal (3-5,7%).[117] Distúrbios metabólicos, produção de muco, formação de cálculos e perfuração espontânea podem ocorrer em longo prazo. Controvérsia existe se a ileocistoplastia é um fator de risco isolado para a carcinogênese. Os tumores são geralmente adenocarcinoma de bexiga ou intestino, mais comumente localizados na região da anastomose, com relatos de longo período de latência, média de 19 a 22 anos após a cirurgia.[118,119] A experiência do cirurgião bem como da equipe que assiste e o compromisso do paciente e da família na realização do cateterismo vesical intermitente exercem papel decisivo na incidência das complicações.

Figura 11. *Criança de 10 anos, portadora de mielomeningocele e bexiga neurogênica refratária. Estudo urodinâmico mostrou baixa capacidade cistométrica, complacência diminuída e hiperatividade detrusora neurogênica. Cistografia evidenciou refluxo vesicoureteral (RVU) de alto grau bilateral, além de inúmeros divertículos na bexiga. Foi submetida a ampliação vesical com íleo evoluindo com melhora dos parâmetros urodinâmicos e resolução do RVU.*



Seguimento

A DNTUI é uma condição instável. Os achados do estudo urodinâmico podem variar consideravelmente, mesmo em períodos curtos de tempo. Dessa forma, um acompanhamento periódico e criterioso deve ser recomendado.[120]

Dependendo da doença neurológica subjacente e da severidade da disfunção do trato urinário, sugere-se a repetição do estudo urodinâmico a cada 1 ou 2 anos. Avaliação não invasiva (incluindo exames laboratoriais, ecografia de vias urinárias com aferição do resíduo pós-miccional e urofluxometria livre) deve ser realizada a cada 6 meses.[64]

Referências

1. Kaplan SA, Chancellor MB, Blaivas JG. Bladder and sphincter behavior in patients with spinal cord lesions. J. Urol. 1991; 146: 113-117.
2. Gerridzen RG, Thijssen AM, Dehoux E. Risk factors for upper tract deterioration in chronic spinal cord injury patients. J Urol 1992 Feb;147[2]:416-8.
3. Nosseir M, Hinkel A, Pannek J. Clinical usefulness of urodynamic assessment for maintenance of bladder function in patients with spinal cord injury. Neurourol Urodyn 2007;26[2];228-33.
4. National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal Cord Injury: Facts and Figures at a Glance. AL: University of Alabama at Birmingham 2001.
5. Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. J. Urol. 2000; 164: 692-697.
6. Chartier-Kastler EJ, Mongiat-Artus P, Bitker MO, Chancellor MB, Richard F, Denys P. Long-term results of augmentation cystoplasty in spinal cord injury patients. Spinal Cord.2000; 38: 490-494.
7. Thor KB, Morgan C, Nadelhaft I, Houston M, De Groat WC. Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female cat. J. Comp Neurol. 1989; 288: 263-279.
8. Fall M, Lindstrom S, Mazieres L. A bladder-to-bladder cooling reflex in the cat. J. Physiol 1990; 427: 281-300.
9. Habler HJ, Janig W, Koltzenburg M. Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. J. Physiol 1990; 425: 545-562.
10. De Groat WC, Kawatani M, Hisamitsu T et al. Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. J. Auton. Nerv. Syst. 1990; 30 Suppl: S71-S77.
11. De Groat WC, Nadelhaft I, Milne RJ, Booth AM, Morgan C, Thor K. Organization of the sacral parasympathetic reflex pathways to the urinary bladder and large intestine. J. Auton. Nerv.Syst. 1981; 3: 135-160.
12. Fowler CJ, Griffiths D, De Groat WC. The neural control of micturition. Nat. Rev. Neurosci. 2008; 9: 453-466.
13. Khan Z, Starer P, Yang WC, et al: Analysis of voiding disorders in patients with cerebrovascular accidents. Urology 1990; 35(3):265-270.
14. Currie CT. Urinary incontinence after stroke. Br Med J [Clin Res Ed] 1986 Nov;293[6558]:1322-3. [no abstract available]
15. Codine PH, Pellissier J, Manderscheidt JC, et al. Les troubles urinaires au cours des hémiplegies vasculaires. In: Hémiplegie vasculaire et médicine de rééducation. Pellisier J, ed. Paris, Masson, 1988, pp. 261-269.
16. Nakayama H, Jørgensen HS, Pedersen PM, et al. Prevalence and risk factors of incontinence after stroke. The Copenhagen Stroke Study. 1997 Jan;28[1]:58-62.
17. Khan Z, Hertanu J, Yang WC, et al. Predictive correlation of urodynamic dysfunction and brain injury after cerebrovascular accident. J Urol 1981 Jul;126[1]:86-8. [no abstract available]
18. Tsuchida S, Noto H, Yamaguchi O, et al. Urodynamic studies on hemiplegic patients after cerebrovascular accident. Urology 1983 Mar;21[3]:315-8.
19. Toba K, Ouchi Y, Orimo H, et al. Urinary incontinence in elderly inpatients in Japan: a comparison between general and geriatric hospitals. Aging [Milano] 1996 Feb;8[1]:47-54.
20. Campbell AJ, Reinken J, McCosh L. Incontinence in the elderly: prevalence and prognosis. Age Ageing 1985 Mar;14[2]:65-70.

21. Reid AH, Ballinger BR, Heather BB. Behavioural syndromes identified by cluster analysis in a sample of 100 severely and profoundly retarded adults. Psychol Med 1978 Aug;8[3]:399-412.
22. Andrew J, Nathan PW. Lesions of the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defecation. Brain 1964 Jun;87:233-62. [no abstract available].
23. McNeal DM, Hawtrey CE, Wolraich ML, et al. Symptomatic neurologic bladder in a cerebral palsied population. Dev Med Child Neurol 1983 Oct;25[5]:612-6.
24. Decter RM, Bauer SB, Khoshbin S, et al. Urodynamic assessment of children with cerebral palsy. J Urol 1987 Oct;138[4 Pt 2]:1110-2.
25. Silva JA, Alvares RA, Barboza AL, Monteiro RT. Lower urinary tract dysfunction in children with cerebral palsy. Neurourol Urodyn 2009; 28(8):959-963.
26. Lang AE, Lozano AM: Parkinson's disease. N Engl J Med 1998; 339:1044-1053.
27. Fowler CJ: Neurological disorders of micturition and their treatment. Brain 1999; 122(Pt. 7):1213-1231.
28. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review. Saunders, 10th revised edition, Philadelphia, 2012; pp:1909-1946.
29. da Paz AC, Beraldo PS, Almeida MC, Neves EG, Alves CM, Khan P. Traumatic injury to the spinal cord. Prevalence in Brazilian hospitals. Paraplegia 1992; 30: 636-640.
30. Wyndaele M, Wyndaele JJ. Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: What learns a worldwide literature survey? Spinal Cord.2006; 44: 523-529.
31. Chancellor MB, Blaivas JG: Spinal cord injury. In: Chancellor MB, Blaivas JG, ed. Practical neurourology, Boston: Butterworth-Heinemann; 1995:22-118.
32. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al: Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343(13):938-952.
33. Wyndaele JJ, Castro D, Madersbacher H, et al: Neurogenic and faecal incontinence. In: Abrams P, ed. Incontinence, Paris: Health Publications; 2005:1059-1162.
34. Churchill BM, Abramson RP, Wahl EF: Dysfunction of the lower urinary and distal gastrointestinal tracts in pediatric patients with known spinal cord problems. Pediatr Clin North Am 2001; 48(6):1587-1630.
35. McGuire EJ, Denil J: Adult myelodysplasia. AUA Update Series 1991; X:297-304.
36. Bauer SB: The management of spina bifida from birth onwards. In: Whitaker RH, Woodard JR, ed. Paediatric urology, London: Butterworths; 1985:87-112.
37. Bauer SB. Early evaluation and management of children with spina bifida. In: King LR, editor. Urologic surgery in neonates and young infants. Philadelphia: WB Saunders; 1988. p. 252–64.
38. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM: The prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. J Urol 1981; 126:205.
39. Goldman H, Appell RA: Lumbar disc disease. In: Appell RA, ed. Voiding dysfunction, Totowa (NJ): Humana; 2000.
40. Bartolin Z, Gilja I, Bedalov G, et al: Bladder function in patients with lumbar intervertebral disk protrusion. J Urol 1998; 159(3):969-971.
41. Hahn AF: Guillain-Barré syndrome. Lancet 1998; 352(9128):635-641.
42. Ellenberg M. Development of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. Ann Intern Med 1980 Feb;92[2 Pt 2]:321-3.
43. Frimodt-Møller C. Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. Ann Intern Med 1980 Feb;92:318-21.
44. Bradley WE. Diagnosis of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. Ann Intern Med 1980 Feb;92[2 Pt 2]:323-6.
45. Gyrtrup HJ, Kristiansen VB, Zachariae CO, et al. Voiding problems in patients with HIV infection and AIDS. Scand J Urol Nephrol 1995 Sep;29[3]:295-8.
46. Khan Z, Singh VK, Yang WC. Neurologic bladder in acquired immune deficiency syndrome [AIDS]. Urology 1992 Sep;40[3]:289-91.
47. Walton GW, Kaplan SA: Urinary dysfunction in tropical spastic paraparesis: preliminary urodynamic survey. J Urol 1993; 150(3):930-932.
48. Jensen LM, Gerstenberg T, Kallestrup KB, et al: Urodynamic evaluatoin of patients with autosomal dominant pure spastic paraplegia linked to chromosome1p21 -p24. J Nueurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65:693-696.
49. Gomes CM, Trigo-Rocha F, Arap MA, et al: Schistosomal myelopathy: urologic manifestations and urodynamic findings. Urology 2002; 59(2):195-200.
50. Nosseir M, Hinkel A, Pannek J. Clinical usefulness of urodynamic assessment for maintenance of bladder function in patients with spinal cord injury. Neurourol Urodyn 2007;26[2];228-33.
51. Gerridzen RG, Thijssen AM, Dehoux E. Risk factors for upper tract deterioration in chronic spinal cord injury patients. J Urol 1992 Feb;147[2]:416-8.
52. Satar N, Bauer SB, Shefner J, et al. The effects of delayed diagnosis and treatment in patients with an occult spinal dysraphism. J Urol 1995 Aug;154[2 Pt 2]:754-8.
53. Verdú Tartajo F, Salinas Casado J, Herranz Amo F, Adot Zurbano JM, Cabello Benavente R. Neurourological characterization of myelomeningocele in the adult patient. Arch Esp Urol. 2006 Jun;59(5):479-88.
54. Naoemova I, De Wachter S, Wuyts FL, et al. Reliability of the 24-h sensation-related bladder diary in women with urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2008 Jul;19[7]:955-9.
55. Stöhrer M, Goepel M, Kondo A, et al. The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction: with suggestions for diagnostic procedures. International Continence Society Standardization Committee. Neurourol Urodyn 1999;18[2]:139-58.
56. Averbeck MA, Madersbacher H. Constipation and LUTS – how do they affect each other? Int Braz J Urol. 2011 Jan-Feb;37(1):16-28.
57. Lombardi G, Del Popolo G, Macchiarella A, et al. Sexual rehabilitation in women with spinal cord injury: a critical review of the literature. Spinal Cord 2010 Apr 13.).
58. Jayawardena V, Midha M. Significance of bacteriuria in neurogenic bladder. J Spinal Cord Med 2004;27[2]:102-5.
59. Weld KJ, Graney MJ, Dmochowski RR. Clinical significance of detrusor sphincter dyssynergia type in patients with post-traumatic spinal cord injury. Urology 2000 Oct;56[4]:565-8.
60. Schäfer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, Sterling AM, Zinner NR, van Kerrebroeck P; International Continence Society. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. Neurourol Urodyn. 2002;21(3):261-74.]
61. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA. Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: a followup study. J Urol. 1983 Apr;129(4):823-6.
62. Assadi F, Czech K, Palmisano JL. Autonomic dysreflexia manifested by severe hypertension. Med Sci Monit 2004 Dec;10(12):CS77-9.
63. Weld KJ, Graney MJ, Dmochowski RR. Differences in bladder compliance with time and associations of bladder management with compliance in spinal cord injured patients. J Urol. 2000 Apr;163[4]: 1228-33.
64. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. Eur Urol 2009 Jul;56(1):81-8.
65. Horstmann M, Schaefer T, Aguilar Y, et al. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. Neurourol Urodyn 2006;25(5):441-5.
66. Stöhrer M, Mürtz G, Kramer G, et al; Propiverine Investigator Group. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity--results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. Eur Urol 2007 Jan;51(1):235-42.
67. Kennelly MJ, Lemack GE, Foote JE, et al. Efficacy and safety of oxybutynin transdermal system in spinal cord injury patients with neurogenic detrusor overactivity and incontinence: an open-label, dose-titration study. Urology 2009 Oct;74(4):741-5.
68. Van Meel TD, De Wachter S, Wyndaele JJ. The effect of intravesical oxybutynin on the ice water test and on electrical perception thresholds in patients with neurogenic detrusor overactivity. Neurourol Urodyn 2010 Mar;29(3):391-4.
69. Schwantes U, Topfmeier P. Importance of pharmacological and physicochemical properties for tolerance of antimuscarinic drugs in the treatment of detrusor instability and detrusor hyperreflexia - chances for improvement of therapy. Int J Clin Pharmacol Ther 1999 May;37(5):209-18.
70. Madersbacher H, Mürtz G, Alloussi S, et al. Propiverine vs oxybutynin for treating neurogenic detrusor overactivity in children and adolescents: results of a multicentre observational cohort study. BJU Int 2009 Mar;103(6):776-81.
71. Carl S, Laschke S. Darifenacin is also effective in neurogenic bladder dysfunction (multiple sclerosis). Urology 2006;68(suppl):250.

72. Van Rey F, Heesakkers J. Solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder: a prospective study. Adv Urol. 2011;2011:834753. Epub 2011 May 5.
73. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler C. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. European Urology 2006; 49:644-50.
74. Drake M. Mechanisms of action of intravesical botulinum treatment in refractory detrusor overactivity. BJU International 2008; 102:11-6.
75. Simpson LL. Molecular pharmacology of botulinum toxin and tetanus toxoid. Annu Rev Pharmacol Toxocol. 1986;26:427-453.
76. Brashear A, Lwe MF, Dykstra DD, et al. Safety and efficacy of Neurobloc (Botulinum toxin type B) in type-A responsive cervical dystonia. Neurology. 1999;53:1439-1446.
77. Dolly JO, Black J, Williams RS, Melling J. Acceptors for botulinum neurotoxin reside on motor nerve terminals and mediate its internalization. Nature. 1984;307:457-460.
78. de Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of sinaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals.Proc Natl acad Sci USA. 1999; 96: 3200-3205.
79. Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity. J Urol 2007; 178:1359-63.
80. Cohen BL, Rivera R, Barboglio P, Gousse A. Safety and tolerability of sedation-free flexible cystoscopy for intradetrusor botulinum toxin -A injection. J Urol 2007;177:1006-10.
81. Kessler TM, Danuser H, Schumacher M et al. Botulinum A toxin injections into the detrusor: An effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity? Neurourol and Urodyn 2005;24:231.
82. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder síndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2007: (12) CD005493.
83. Bauer RM, Gratzke C, Roosen A et al: Patient-reported side effects of intradetrusor botulinum toxin type A for idiopathic overactive bladder syndrome. Urol Int 2011; 86: 68.
84. Grosse J, Kramer G, Stohrer M. Sucesso f repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence.Eur Urol. 2005;47:653-659.
85. Del Popolo G, Li Marzi V, Lombardi G. Efficacy, safety, and dosage of English botulinum toxin-A in neurogenic detrusor overactivity [abstract].Eur Urol Suppl.2004;3:168.
86. Smith CP, Nishiguchi J, O'Leary M, Yoshimura N, Chancellor MB: Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra.Urology.2005;65:37-41.
87. Chapple C. Which Preparation of Botulinum Toxin A Should Be Used, Where Should It Be Injected, and How Should Its Efficacy Be Assessed? European Urology 2012; 61: 936-938
88. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, et al. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. J Urol 2004 Jul;172(1):240-3.
89. Stöhrer M. Alterations in the urinary tract after spinal cord injury–diagnosis, prevention and therapy of late equelae. World J Urol 1990;7:205-11.
90. Madersbacher H, Wyndaele JJ, Igawa Y, et al. Conservative management in neuropatic urinary incontinence. In: Incontinence, 2nd edn. Abrams P, Khoury S, Wein A, eds. Plymouth: Health Publication, 2002; pp. 697-754.
91. Edelstein RA, Bauer SB, Kelly MD, et al. The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. J Urol 1995 Oct;154(4):1500-4.
92. Norton C (1996) Nursing for Continence. Second edition.Beaconsfield, Beaconsfield Publishers.
93. Lens L L. Infecção urinária e cateterismo vesical.In:Lens L L Fundo Editorial Byk. 1994; 12:132-149.
94. Guttmann L, Frankel H. The value of intermittent catheterisation in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. Paraplegia 1966;4:63-84.
95. Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. J Urol 1972;107:458-61.
96. Wyndaele JJ. Intermittent catheterization: which is the optimal technique? Spinal Cord 2002 Sep;40(9):432-7.
97. Prieto-Fingerhut T, Banovac K, Lynne CM. A study comparing sterile and nonsterile urethral catheterization in patients with spinal cord injury. Rehabil Nurs 1997 Nov-Dec;22(6):299-302.
98. Matsumoto T, Takahashi K, Manabe N, et al. Urinary tract infection in neurogenic bladder. Int J Antimicrob Agents 2001 Apr;17(4):293-7.
99. Hudson E, Murahata RI. The 'no-touch' method of intermittent urinary catheter insertion: can it reduce the risk of bacteria entering the bladder? Spinal Cord 2005 Oct;43(10):611-4.
100. De Ridder DJ, Everaert K, Fernández LG, Valero JV, Durán AB, Abrisqueta ML, Ventura MG, Sotillo AR. Intermittent catheterisation with hydrophilic-coated catheters (SpeediCath) reduces the risk of clinical urinary tract infection in spinal cord injured patients: a prospective randomised parallel comparative trial. Eur Urol. 2005 Dec;48(6):991-5. Epub 2005 Aug 15.
101. Vaidyanathan S et al (1994) Urethral cytology in spinal cord injury patients performing intermittent catheterisation. Paraplegia.32, 7, 493-500.
102. Webster J, Hood RH, Burridge CA, Doidge ML, Phillips KM, George N. Water or antiseptic for periurethral cleaning before urinary catheterization: a randomized controlled trial. Am J Infect Control 2001;29:389-94.
103. Bakke A, Digranes A, Høisaeter PA. Physical predictors of infection in patients treated with clean intermittent catheterization: a prospective 7-year study. Br J Urol 1997 Jan;79(1):85-90.
104. Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. Spinal Cord 2002 Oct;40(10):536-41.
105. Disfunção Neurogênica do Trato Urinário Inferior. Projeto Recomendações da SBU. 2012.
106. Wyndaele JJ, Maes D. Clean intermittent self catheterisation: a 12 year follow up. J Urol 1990; 143: 906-908.
107. Reid G. Do antibiotics clear bladder infections? J Urol 1994; 152:865.
108. Murray K, Lewis P, Blannin J, Shepherd A. Clean intermittent catheterisation in the management of adult lower urinary tract dysfunction. Br J Urol 1984; 56: 379-380.
109. Barendrecht MM, Oelke M, Laguna MP, et al. Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based? BJU Int 2007 Apr;99(4):749-52.
110. Bloksom BH Jr: Bladder pouch for prolonged tubeless cystostomy. J Urol 1957; 78(4):398-401.
111. Duckett JW. Cutaneous vesicostomy in childhood: the Blockson technique. Urol Clin N Am 1974; 1:485-495.
112. Couvelaire.R.: La petite vessie des tuberculeux genito-urinaires: essai de classification, places et variantes des cysto-intestinoplasties. J Urol (Paris), 56: 381, 1950.
113. Mundy AR, Stephenson TP. ' Clam ' ileocystoplasty for the treatment of refractory urge incontinence. Br J Urol 1985; 57: 641-6.
114. Sethia KK, Webb RJ, Neal DE. Urodynamic study of ileocystoplasty in the treatment of idiopathic detrusor instability. Br J Urol 1991; 67: 286-90.
115. Hasan ST, Marshall C, Robson WH. Clinical outcome and quality of life following enterocystoplasty for idiopathic detrusor instability and neurogenic bladder dysfunction. Br J Urol 1995; 76: 551-7.
116. McInerney PD, DeSouza N, Thomas PJ, Mundy AR. The role of urodynamic studies in the evaluation of patients with augmentation cystoplasties. Br J Urol 1995; 76 : 475-8.
117. Greenwell TJ, Venn SN, Mundy AR. Augmentation cystoplasty. BJU Int 2000; 88: 511- 25.
118. Higuchi TT, Granberg CF, Fox JA, Husmann DA. Augmentation cystoplasty and risk of neoplasia: fact, fiction and controversy. J Urol 2010; 184: 2492- 7.
119. Soergel TM, Cain MP, Misseri R, Gardner TA, Koch MO, Rink RC. Transitional cell carcinoma of the bladder following augmentation cystoplasty for the neurogenic bladder. J Urol 2004; 172: 1649- 52.
120. Perkash I. Long-term urologic management of the patient with spinal cord injury. Urol Clin North Am 1993 Aug;20[3]:423-34.

Capítulo 47

Dr. Jorge Antonio Pastro Noronha
Dra. Karin Marise Jaeger Anzolch
Dr. Leocácio Barroso

Tratamento farmacológico da insuficiência de armazenamento e de esvaziamento do trato urinário inferior

Palavras-chave: bexiga hiperativa, anticolinérgicos, antimuscarínicos, toxina botulínica A, agonista Beta 3, hipocontratilidade vesical, detrusor, colinérgicos, urodinâmica, LUTS

Introdução

A bexiga é um órgão dito "social", cuja função principal é o armazenamento da urina constantemente produzida pelos rins, propiciando autonomia ao indivíduo pela escolha do melhor momento e local para a micção. Embora a incontinência urinária seja vista como um dos sintomas que mais interferem na qualidade de vida, justamente pela limitação da autonomia, autoconfiança e conforto, também outros distúrbios no esvaziamento e no armazenamento causam impactos variáveis na sensação de bem-estar de um indivíduo.

A insuficiência de esvaziamento e de armazenamento do trato urinário inferior engloba diversas entidades clínicas, direta ou indiretamente ligadas ao funcionamento do trato urinário inferior.

O foco deste capítulo é o tratamento farmacológico dos distúrbios de enchimento e esvaziamento vesical. Embora os princípios gerais sejam aplicados a todas as idades, detalhes específicos do uso desses fármacos em idosos e crianças serão considerados em detalhes em outro capítulo, da mesma forma que informações específicas ao controle farmacológico das disfunções do trato urinário inferior secundário à obstrução por aumento benigno da próstata também serão explorados em outro tópico.

Tratamento das disfunções de armazenamento e de esvaziamento

A escolha do tratamento depende da etiologia, sítio e tipo de alteração encontrada. Este capítulo tem como objetivo fornecer opções de tratamento farmacológico nas quais serão abordados os principais fármacos utilizados e suas indicações.

Tratamento farmacológico da insuficiência de armazenamento do trato urinário inferior

Compreende as drogas que tratam os sintomas da hiperatividade e déficit de complacência vesical.

Anticolinérgicos

a. Oxibutinina (Retemic® 5 mg, Retemic UD® 10 mg, Apsen) (com duplo efeito sobre a musculatura detrusora)

O cloridrato de oxibutinina (Ox) é uma amina terciária com elevada afinidade pelos receptores muscarínicos da bexiga e da parótida. Além de seu efeito antimuscarínico, apresenta também efeito relaxante muscular e anestésico local. Aprovada pelo FDA, a Ox no Brasil possui duas apresentações (5 mg de liberação rápida [OxLR] e 10 mg de liberação lenta [Ox UD]) indicadas a pacientes com LUTS/BH idiopática ou neurológica e para crianças maiores de 5 anos. Aproximadamente, 70% dos pacientes que utilizam OxLR (5 mg) apresentam efeitos adversos dos quais a xerostomia é a mais comum, responsável pela interrupção de tratamento na metade dos pacientes.[1] Adicionalmente, os pacientes que usam Ox frequentemente são acometidos por constipação, visão borrada, diarreia, náuseas e cefaleia. Além disso, atravessa a barreira he-

matoencefálica prejudicando a cognição, principalmente em idosos.

Um estudo comparativo (OBJECT)[2] mostrou que a OxUD 10 mg foi mais efetiva que tolterodina 2 mg de liberação rápida (TolT LR) na redução dos episódios semanais de incontinência de urgência, p = 0,03, na diminuição da frequência de micção e no número de incontinência total ou mista (p = 0,022*)*. Xerostomia ocorreu igualmente nos dois grupos. Semelhantemente, no estudo OPERA[3] 790 mulheres com LUTS mostraram 71% e 30% de redução dos episódios semanais de incontinência tomando OxUD 10 mg e tolterodina 4 mg LA de liberação prolongada (TolT LA), respectivamente. A OxUD obteve redução estatística da frequência de micção (p = 0,003). De modo global 37% mais pacientes obtiveram continência total no grupo OxUD (p < 0,05). Na subanálise desse estudo a OxUD foi mais efetiva na redução dos eventos noturnos em pacientes com 65 anos.[4]

A administração de Ox é contraindicada a pacientes com glaucoma de ângulo fechado, nos casos de obstrução gastrointestinal, íleo paralítico, megacólon, colite severa e *miastenia gravis*. Também deve ser evitada em casos de: hemorragia aguda, gestantes e crianças menores de 5 anos. Seu uso deve ser cauteloso em hiperplasia prostática, hipertireoidismo, hérnia de hiato com refluxo gastroesofágico, glaucoma de ângulo aberto, idosos, hepatopatias e insuficiência renal, cardiopatia isquêmica e hipertensiva e arritmia.

Liberada pelo FDA em 2003, a oxibutinina transdérmica (OxTD) aplicada 2 x por semana permite melhor controle de absorção, evitando concentrações plasmáticas subterapêuticas. Nesse cenário a OxTD diminuiu a incidência de efeitos colaterais e da taxa de abandono de tratamento.[5]

Em outro estudo a aplicação de OxTD reduziu a severidade de xerostomia em 67% dos pacientes. Noventa por cento dos pacientes apresentaram eritema cutâneo na área de aplicação. Em suma, o uso de OxTD 2 x por semana é efetivo, seguro e bem tolerado no tratamento dos sintomas de BH.[6]

Destaque no AUA 2012 em Atlanta, um estudo randomizado de fase III[7] confirmou eficácia e segurança no emprego de Ox tópica em forma de gel na concentração de 84 mg e 56 mg/dia para pacientes com urgência e/ou incontinência urinária mista.[7]

Por fim, a Ox tem se mostrado útil no tratamento de crianças com bexiga neurogênica, com redução de 90% nos parâmetros urodinâmicos como volume da primeira contração involuntária, da pressão detrusora da contração involuntária, da complacência e da máxima capacidade vesical, nos episódios de incontinência, no refluxo vesicoureteral e consequentemente, diminuição dos riscos ao trato urinário superior.

Em resumo: a oxibutinina é o antagonista colinérgico mais bem estudado, demonstra segurança e efetividade em quase todas as idades e também nos pacientes com bexiga neurogênica.

b. Tolterodina (Detrusitol® 1 e 2 mg, Detrusitol LA® – 4 mg, Pfizer)

O tartarato de tolterodina (TolT) é uma amina terciária apresentada em 1 e 2 mg (liberação rápida – TolT LR) e de 4 mg de liberação lenta (TolT LA). Com pouca xerostomia, tem eficácia comparável à Ox, com nível de evidência 1 e grau de recomendação A (ICS). Como vimos anteriormente, em dois estudos randomizados: o OBJECT[2] e o OPERA[3] confirmaram efetividade e tolerância da Ox e da TolT. No primeiro a OxUD 10 mg foi comparada com a TolT LR 2 mg, apesar da superioridade da oxibutinina UD na melhora dos sintomas e dos parâmetros de BH analisados; a taxa de paraefeitos foi similar para ambas as drogas. No estudo ACET (*Antimuscarinic Clinical Effectiveness Trial*)[8] Sussman comparou OxUD 5 mg e 10 mg e TolT LA 2 e 4 mg. Após 8 semanas a melhora das condições vesicais foi percebida em 70%, 60%, 60% e 59% nos grupos TolT LA 4 mg, TolT LA 2 mg, OxUD 10 mg e OxUD 5 mg, respectivamente. A tolerabilidade foi responsável pelo abandono de tratamento em 13% e 6% dos pacientes que utilizaram OxUD e TolT LA, respectivamente.

Griebling[9], numa revisão de bibliografia, identificou 5 estudos randomizados avaliando os efeitos adversos relacionados ao uso da TolT LA 4 mg. Estratificados por idade: GI < 65 (n = 2531), GII 65-74 (n = 1.059), GIII ≥ 75 anos, os dados de 573 pacientes com BH tratados foram comparados com os obtidos com placebo. Análise dos resultados mostrou que xerostomia foi o efeito adverso consistentemente associado com a medicação. De modo geral, não houve associação entre a natureza e a frequência dos efeitos adversos com a TolT LA nas diferentes idades investigadas podendo ser considerada primeira linha no tratamento de pacientes idosos com BH. Alguns homens com LUTS/BH se beneficiam do uso de antimuscarínicos associados ou não a alfabloqueadores. Esses benefícios foram demonstrados com a combinação de TolT LA e antagonista 1 adrenérgico.[10] Além de melhorar a micção, a combinação suprimiu os LUTS de armazenamento, urgência e noctúria. Em outro relato, Roehrborn[11] mostrou os mesmos benefícios com associação de TolT LA + tansulozina em homens com próstatas moderadas com LUTS/BH. Em resumo, a tolterodina foi desenvolvida em resposta à necessidade de um agente antimuscarínico mais específico e com poucos paraefeitos. Sua seletividade confirma similar eficácia e tolerância comparada aos demais, tendo melhor perfil no quesito boca seca.

c. Fesoterodina (Toviaz® 4 mg e 8 mg, Pfizer)

O fumarato de fesoterodina (FST) é um agente anticolinérgico não seletivo que atua como competidor antagonista do receptor muscarínico. É mais efetivo do que o placebo na redução dos episódios de incontinência urinária em pacientes com bexiga hiperativa (NE 1A - Nível de Evidência 1 A). Faz parte do tratamento farmacológico da bexiga hiperativa (GR A - Grau de Recomendação A). A FST é efetiva no tratamento dos sintomas da bexiga hiperativa suprimindo as contrações prematuras do detrusor e permi-

tindo maior armazenamento vesical, útil no tratamento dos episódios noturnos de urgência urinária.[12-15]

A dose inicial recomendada de fesoterodina é 4 mg, 1 vez por dia, podendo ser aumentada para 8 mg. O efeito maior será observado entre a 2ª e 8ª semana. Caracterizada pela penetração reduzida no SNC, traz menor risco de comprometimento da memória, alucinações e efeitos colaterais no movimento rápido dos olhos (REM) relatados em alguns pacientes tratados com tolterodina.[12]

Em resumo, aprovada pelo FDA, apesar de não estar disponível no mercado nacional, a fesoterodina (4 mg e 8 mg) tem mostrado boa tolerância e eficácia no alívio dos LUTS/BH, significativo benefício para pacientes com incontinência de urgência aliado à reduzida incidência de paraefeitos. Adicionalmente, pode ser utilizado em pacientes com insuficiências renal e hepática leves.

d. Darifenacina (Enablex® 7,5 mg e 15 mg, Novartis)

A darifenacina (DFN) é uma amina terciária antagonista competitiva do receptor muscarínico. *In vitro*, parece ter maior afinidade pelos receptores M3.[16] Na dose de 7,5 mg a 15 mg/dia, a DFN deve ser utilizada com atenção quando coadministrada com inibidores da CYP3A4 (cetoconazol, itraconazol, claritromicina), com antidepressivos tricíclicos e em pacientes com glaucoma controlado. Um dos efeitos mais notáveis da DFN é a habilidade de reduzir a urgência e permitir que o paciente postergue a micção, *warning time*. Isto foi demonstrado de maneira elegante por Cardozo.[17] A absorção intestinal não é alterada pela presença de resíduo alimentar e não necessita ajuste da dose para função renal.[12] A medicação não é recomendada a pacientes com insuficiência hepática grave e está contraindicada a pacientes com retenção urinária, estase gástrica e glaucoma de ângulo fechado descontrolado. Em idosos a DFN se mostrou segura e eficaz com baixa expressão cerebral e relativa seletividade pelos receptores M_1.

Com o objetivo de investigar a relação do *status* cognitivo com o tipo de anticolinérgico empregado, Key[18] revisou cinco estudos randomizados, duplos-cegos correlacionando dose e função cognitiva em pacientes que utilizaram darefenacina, oxibutinina, tolterodina e solefenacina e/ou trospium. Amparados pelos dados obtidos a partir de estudos de sono, atenção e eletroencefalografia, a Ox foi consistentemente associada com comprometimento cognitivo (4 estudos) nos quais a DFN não (3 estudos). Isto confirmou que a Ox trouxe prejuízos ao SNC, enquanto a DFN não exerceu influências negativas nem na memória e nem na função cognitiva em três estudos. É possível que essas diferenças sejam atribuídas às diferenças na seletividade da DFN aos receptores M_3 *versus* M_1. Apesar da segurança, os inibidores da acetilcolina podem gerar para efeitos como aumento da frequência cardíaca (FC), prolongamento do segmento QT e indução de taquicardia ventricular. As diferenças entre drogas não podem ser excluídas, mas a análise do risco com base em evidências é difícil de ser determinada.[19]

Chapple[20] analisando a farmacocinética da DFN em estudos clínicos de fase II e III verificou que as mudanças observadas na FC com DFN não foram diferentes das percebidas com placebo. Do mesmo modo, Olshansky[21] concluiu que a maior seletividade da DFN aos receptores M_3 *versus* M_2 diminui a FC comparada ao placebo. Em crianças, tais dados, ainda não estão estabelecidos, em adição, também não há estudos sobre sua utilização em gestantes (GR C). Do mesmo modo, a DFN deve ser evitada em lactantes. Em resumo, a seletividade da DFN pode conferir vantagens aos pacientes com LUTS/BH que apresentem alterações cardiovasculares do tipo taquicardia, comprometimento cognitivo, distúrbios do sono e tonturas.

e. Solifenacina (Vesicare® 5 mg e 10 mg, Astellas)

O succinato de solifenacina (SFN) é uma amina terciária com propriedades antimuscarínicas. Apresentada em 5 mg e 10 mg é metabolizada no fígado e eliminada na urina e fezes. A SFN não é recomendada a mulheres grávidas e no período de amamentação. Em modelos animais a SFN, comparada à DFN, TolT e Ox, mostrou maior seletividade pelos receptores vesicais.[22]

O estudo STAR[23] randomizado e duplo-cego, mostrou que após 4 semanas a SFN 5 mg foi mais efetiva do que a TolTXR no alívio dos sintomas de urgência e redução significativamente maior dos episódios de incontinência/24 horas ($p = 0,0181$). Similarmente, em outro estudo canadense[24] a SFN teve menor incidência de boca seca (35%) *versus* a OxLR (83%, $p < 0,0001$). O estudo VECTOR com 441 pacientes que falharam no alívio dos sintomas de BH com TolTXR 4 mg mostrou que a SFN (4 mg ou 8 mg) pode resgatar pacientes com urgência refratária que falharam com outros anticolinérgicos.[25]

Michel e cols.[26] não encontraram alterações clínicas relevantes em 4450 pacientes que realizaram eletrocardiograma antes e durante o tratamento com 5 mg ou 10 mg/dia.

Em resumo: a solifenacina na dose de 5 mg e 10 mg diária representa excelente alternativa de tratamento para indivíduos com sintomas de BH. Boa efetividade e tolerância se correlacionam positivamente com os elevados índices de satisfação e qualidade de vida dos pacientes que já experimentaram esta medicação.

f. Trospium (Sanctura® 20 mg, Sanctura® 60 mg - XR, Allergan)

Diferentemente dos outros anticolinérgicos, o Cloridrato de Trospium (TRP) é uma amina quaternária com meia-vida de 20 horas. Apresentado em 20 mg e 60 mg de liberação controlada (TXR) é eliminado pela urina. Absorvido no tubo digestivo deve ser ingerido com água e de estômago vazio. Liberado pelo FDA, o TRP não existe no mercado nacional. Não é recomendado a pacientes com dano renal severo (depuração de creatinina < 30 mL/minuto) e, também, a pacientes com retenção urinária, gastroplegia, glaucoma de ângulo fechado. Deve ser evitado em pacientes que utilizam metformina.[27]

Por não possuir seletividade específica o TRP tem redu-

zida taxa de reações adversas. Uma vez que não ultrapassa a barreira hematoencefálica, as análises do fluido cerebral não detectaram o princípio ativo no liquor; do mesmo modo, os testes neurofuncionais de memória não mostraram prejuízo às funções cerebrais cognitivas.[28]

Um elegante estudo publicado por Sand e cols. confirmou a segurança e eficácia do TXR 60 mg/dia em pacientes idosos com uso concomitante de várias drogas. O surgimento de paraefeitos foi estatisticamente influenciado pelo uso concomitante de vários outros medicamentos.[29]

Apesar de o trospium promover aumento da FC na ordem de 10 a 15 bpm efeito dose-dependente, em estudos randomizados que utilizaram doses escalonadas não afetou o intervalo QT daqueles que realizaram eletrocardiograma no período de estudo.[19]

Em recente publicação, não menos interessante, Chapple[30] salientou a superioridade do trospium, sobre os demais agentes com menor probabilidade de alterações no SNC, baixo risco de interação com outras drogas e menor frequência de xerostomia.

g. Propiverina (Mictonorm®, Detrunorm® - Apogepha) (com duplo efeito sobre a musculatura detrusora)

O hidrocloreto de propiverina (PROP) combina 2 propriedades: inibição do fluxo e modulação intracelular do Ca^{2+} na musculatura lisa da bexiga (efeito musculotrópico espasmolítico) e ação anticolinérgica inibindo o neurotransmissor eferente para o nervo pélvico. Com 15 mg (LR) ou 30 mg XR (de liberação controlada tem melhor perfil de tolerância). Apesar de sua aceitação mundial, a PROP não é aprovada pelo FDA.

Sua eficácia e tolerância têm confirmação em inúmeros estudos conduzidos na Europa, NE A1 e GR A (ICI 2008, Paris). Indicada no tratamento de pacientes com sintomas múltiplos da BH idiopática e neurogênica, pode ser utilizada com segurança em qualquer idade, incluindo crianças.[31] Igualmente, um estudo com 255 crianças com mielomeningocele (199), TRM (46) e outras causas (10)[32] confirmou a boa eficácia, tolerância e segurança da PROP e Ox em crianças e adolescentes. A PROP foi, no mínimo, tão efetiva quanto a OX, porém mais bem tolerada, resultando em efetividade clínica superior.

Lee e cols.[33] provaram que 20 mg/dia de PROP em pacientes com BH é efetivo no alívio do sintoma de urgência. Os benefícios obtidos com a propiverina foram estatisticamente superiores ao placebo tanto na avaliação das variáveis clínicas como nos inventários de percepção e severidade utilizados na investigação.

Em um relato coreano a PROP restabeleceu a continência em 90% das crianças que sofriam de BH com ou sem incontinência. Reações adversas leves ocorreram em 2,9 % delas, confirmando a eficácia e tolerabilidade da propiverina no tratamento de crianças com BH secas ou molhadas.[34]

Finalmente, a propiverina, semelhantemente ao que ocorre no detrusor, bloqueia os canais de Ca^{2+} do miocárdio criando potencial efeito inotrópico negativo. Esta condição foi confirmada por redução da força de contração do miócito (*in vitro*).[19] Em resumo, a propiverina tem documentado efeito benéfico no tratamento dos LUTS/BH idiopática e neurológica em especial para crianças.

h. Propantelina (Probantine®)

A propantelina é uma amina quaternária, não seletiva, antiespasmódica, utilizada em rinite, incontinência urinária e no tratamento da úlcera. Em altas doses apresenta efeitos nicotínicos que levam ao bloqueio da transmissão neuromuscular. Em um estudo comparativo, randomizado, a Ox foi superior à propantelina que, aliada às elevadas reações adversas relacionadas à droga, não é recomendada para uso clínico.

Antidepressivos tricíclicos

a. Imipramina (Tofranil® – 10 mg e 25 mg)

A imipramina é um agente antidepressivo que exerce ação anticolinérgica favorecendo a estocagem vesical. Além da ação sedativa a imipramina também inibe a recaptação da norepinefrina e da serotonina, que além da ação sedativa também modula o humor. Apesar de ser útil no tratamento de BH, os mecanismos pelos quais isto ocorre não estão bem estabelecidos. De modo geral, a facilidade no armazenamento vesical deriva do aumento da resistência uretral e da redução da contratilidade detrusora. Seu benefício tem sido confirmado no tratamento de crianças com enurese. Para idosos esta medicação pode induzir efeitos anticolinérgicos, distúrbios emocionais e cardiovasculares, sonolência e epigastralgia. Não é indicado a indivíduos que utilizam inibidores da MAO (monoamina-oxidase) pelo risco de toxicidade SNC.

b. Duloxetina (Cymbalta® 30 mg e 60 mg)

É um inibidor da recaptação da serotonina-norepinefrina que, assim como a imipramina, exerce ação aumentando a resistência uretral por meio do tônus da musculatura esquelética do esfíncter externo, a partir de estímulos medulares nicotínicos e serotonérgicos e pela ação adrenérgica no colo vesical e fundo da bexiga. Embora não cure a incontinência urinária, a duloxetina é mais efetiva que placebo no treinamento isolado da musculatura do assoalho pélvico (NE 1A). Em homens, a combinação de duloxetina e treinamento do assoalho pélvico é mais efetiva do que o treinamento isolado na incontinência urinária pós-prostatectomia (NE 1B). O efeito colateral mais comum é a náusea. A dose é de 30-60 mg 1-2 vezes ao dia.

Relaxantes da musculatura lisa

a. Baclofeno (Lioresal®)

É um bloqueador polissináptico, agonista do $GABA_b$ que deprime os motoneurônios e interneurônios na medula. Utilizado como adjuvante na redução da resistência do esfíncter externo esquelético uretral em pacientes com dissinergia vesicoesfincteriana. Adicionalmente, mostrou tam-

bém reduzir a atividade vesical em pacientes com disfunções miccionais idiopáticas e neurogênicas sem, no entanto, modificar os parâmetros urodinâmicos.

Agonistas beta-adrenérgicos

a. Agonista beta-adrenérgico (Mirabegron®)

Mirabegron desenvolvido pela *Astellas Pharma Inc*.[35] é um agonista ativo oral dos receptores adrenérgicos β_3 (ARB3) utilizado no tratamento de BH. Experimentos em animais com Mirabegron reduziram a pressão detrusora de repouso e a frequência de contrações vesicais, sem interferência na amplitude de contração miccional. Resultados em humanos têm confirmado boa tolerância e significativa eficácia na redução do número de episódios de incontinência urinária e da média de frequência miccional. Aprovado no Japão, o Mirabegron, como antagonista beta-adrenérgico, em dose diária, aumenta a função de estocagem relaxando a bexiga. Recentemente, foi submetido a aprovação na Europa e EUA com as mesmas indicações.[36] Em estudo de fase III na Europa, Austrália e EUA[37], o Mirabegron 50 mg e 100 mg, mostrou significativa redução na média de episódios de incontinência e do número de micções/24 horas.

O Mirabegron deve ser iniciado com 25 mg/dia e aumentado para 50 mg/dia quando necessário ou tolerado. Esse medicamento não é recomendado a pacientes com insuficiência renal crônica e hepática severas, hipertensão não controlada, grávidas e durante amamentação. A associação de Mirabegron com antimuscarínicos em pacientes com sintomas obstrutivos do trato urinário inferior aumenta o risco de retenção urinária. Sua utilização em crianças ainda não foi estabelecida. Reações adversas associadas ao Mirabegron incluem hipertensão, nasofaringite, infecção do trato urinário e cefaleia. Finalmente, dois estudos de fase II versando sobre agonista adrenérgico β_3 mereceram destaque no AUA 2012, em Atlanta. Mitchel e cols.[7] (sessão Pôster Comentado nº 520) mostraram a eficácia, segurança e boa tolerância do Solebegron 125 mg, com significativa redução dos episódios de incontinência urinária e da frequência miccional diária em 258 mulheres com LUTS/BHI. Igualmente, Nitty e cols.[7] na sessão Podium Comentado nº 1869 (Podium nº 1.869) concluíram que o Mirabegron 50 e 100 mg foi bem tolerado em 200 homens com idade $\geq$ 45 anos portadores de LUTS e obstrução infravesical. Adicionalmente, não houve alterações dos índices urodinâmicos miccionais, podendo representar alternativa farmacológica a pacientes que sofrem de LUTS/BH com resposta insuficiente ou intolerância a agentes anticolinérgicos.

Inibidores da fosfodiesterase

a. Inibidores da PDE 5 (iPDE 5) - (sildenafila, tadalafila, vardenafila)

Drogas que estimulam a geração de AMPc sabidamente relaxam a musculatura lisa, incluindo a da bexiga. Adicionalmente, drogas que atuam por meio do sistema óxido nitrino/guanosina monofosfato cíclico (ON/GMPc) podem, igualmente, relaxar a musculatura lisa na zona do colo vesical. Assim, o uso de inibidores das PDE 5 realça AMPc e GMPc mediando o relaxamento da musculatura do trato urinário inferior (bexiga, próstata e uretra).[38]

Evidências clínicas confirmando que pacientes tratados de disfunção erétil com inibidores da PDE 5, tiveram melhora de seus LUTS, despertaram interesse por essa classe de drogas no tratamento dos LUTS e BH. Acredita-se que os inibidores da PDE 5 causem efeitos positivos na relação ON/GMPc e simultâneo efeito inibitório na atividade Rho-Kinase que causa contração da musculatura lisa independentemente da concentração intracelular de Ca^{2+}. A partir de então, vários ensaios randomizados têm demonstrado essa relação de causa e efeito com esses medicamentos.

Existem 3 inibidores PDE 5 seletivos (iPDE 5), com perfis de farmacocinética diferenciados que incluem: sildenafila, tadalafila e vardenafila, cujas dosagens recomendadas em LUTS são: 1x dia 25-100 mg, 1x dia 2,5-20 mg e 2x dia 10 mg, respectivamente. Todos os iPDE 5 testados apresentam respostas clínicas similares. Entre elas a taladafila foi a mais estudada até o presente e por possuir meia-vida maior (17,5 horas), permite ser utilizada na posologia de dose única diária. Adicionalmente, os escores do IPSS e do Índice de Disfunção Erétil tiveram melhoras adicionais, similares entre si, quando os iPDE5 foram administrados em associação com alfabloqueadores.[39]

Vasopressina (DDAVP® - solução oral, *spray* nasal e injetável - Ferring)

Como hormônio utilizado antes de dormir a vasopressina-arginina tem eficácia confirmada superior ao placebo na redução da excreção de urina durante a noite (0,6 a 0,8 mL/min, - 40% no volume de diurese noturna). Do mesmo modo, retarda a urgência para urinar e o número de micções durante a noite. Clinicamente, seu efeito reduz o volume de urina e aumenta a sua osmolaridade durante aproximadamente 8 a 12 horas. Em relação às reações adversas, a hiponatremia é a mais frequente.[39]

Toxina botulínica (Botox® [100 e 200 unidades] - Onabotulinuntoxina A – Allergan)

Considerada a toxina de maior potencial biológico existente, a Toxina botulínica (TB) é produzida a partir de *Clostridium botulinum*. Existem sete subtipos de toxinas imunologicamente identificados, sendo os subtipos A e B as neurotoxinas comercialmente disponíveis.

A TB atua inibindo a liberação de acetilcolina (Ach) nas terminações pré-sinápticas dos nervos colinérgicos e também suprime a atividade aferente vesical com nítida redução da urgência urinária em pacientes com bexiga hiperativa neurogênica e idiopática.[40] A aplicação endoscópica de Botox® na musculatura própria do detrusor tem mostrado alívio dos sintomas de urgência, da noctúria e dos episódios de incontinência de urgência persistentes ou refratários. A TBA é indicada a pacientes portadores de bexiga hiperativa neurogênica ou idiopática com perda da eficácia ou intolerância aos

antimuscarínicos e que possuam capacidade de realizar CIL (cateterismo vesical intermitente limpo).[41-43]

A TBA também tem sido utilizada como tratamento alternativo em crianças. Schurch e cols.[44] avaliaram 24 crianças com BHN (Bexiga Hiperativa Neurogênica) programa de CIL com risco de comprometimento do trato urinário superior (Pdet > 40 cmH_20). Foram injetadas endoscopicamente 12 unidades/kg de Botox® em 40 sítios no detrusor. A medicação demonstrou efetividade e segurança na redução na máxima Pdet, no aumento do volume da primeira contração involuntária detrusora e na máxima capacidade cistométrica para crianças com BHN com riscos adicionais ao trato urinário superior.

Igualmente, Schulte-Baukloh e cols.[45] confirmaram a presença de anticorpos antineurotoxina em 35% de 17 crianças, podendo ser a causa de falha de tratamento endoscópico com TBA em 12% das crianças. Todas tinham história de infecções urinárias recorrentes, considerado como provável fator imunoestimulante.

Del Popolo[46] mostrou os benefícios obtidos com Dysport®, em 199 indivíduos que apresentavam TRM (Trauma raquimedular) e sintomas de BHN refratários aos anticolinérgicos. Apresenta várias aplicações de 1.000 U, 750 U e 500 U diluídos em 20 mL, em 20 locais na bexiga. Por possuir elevados coeficientes de difusão o Dysport® necessita de dose maiores as quais aumentam o risco de hipocontratilidade. A TBA também tem sido empregada no tratamento de pacientes portadores de LUTS/BH neurogênica. Sua eficácia e segurança têm permitido redução dos episódios de incontinência urinária, prevenção de danos ao trato urinário superior e melhoria da qualidade de vida dos portadores de disfunções urinárias de etiologia neurológica.[47]

Da mesma maneira, vários trabalhos foram publicados mostrando resultados objetivos no aumento da capacidade vesical funcional e na redução dos episódios de incontinência de urgência em indivíduos com LUTS secundários a BHI (Bexiga hiperativa idiopática) refratária.[48-51] Variabilidade de dose e aplicação intravesical não foram associadas com complicações, nem com relato de refluxo vesicoureteral. Habitualmente, a resposta à TBA ocorre após uma semana; entretanto, seu máximo efeito é visto entre 1 e 4 semanas. Seu tempo médio de ação é de 3 a 4 meses, podendo persistir por mais de um ano em alguns pacientes. Repetidas aplicações são bem toleradas e parecem não reduzir o efeito da neurotoxina. Além de eventual dor, hematúria, infecções urinárias, CIL pode ser necessário por pequenos períodos em cerca de 5% dos pacientes.[48]

Um estudo brasileiro[52], prospectivo com 10 homens e 10 mulheres aplicando Botox® endoscopicamente, 300 U no detrusor e 50 U na área do trígono, não demonstrou prejuízo ou refluxo vesicoureteral. Nesse cenário outros autores reforçaram estas evidências. Igualmente, este fato foi confirmado em outros estudos.[53,54]

Aprovada pelo FDA, a TBA representa medida alternativa no tratamento dos pacientes com BHN, refratários aos tratamentos conservadores habituais antes de intervenções vesicais definitivas. Em adição, os *guidelines* da AUA 2012[7] recomendam o Botox® intravesical como opção de terceira linha no tratamento para BHI (salientando-se a preocupação com o resíduo urinário a necessidade cateterismo intermitente limpo em caso de retenção urinária).

Finalmente, a Associação Europeia de Urologia (EUA) recomenda o uso de TBA no tratamento de sintomas intratáveis de hiperatividade detrusora neurogênica e idiopática em adultos (Grau A). Repetidas aplicações podem ser recomendadas a pacientes com BHN (GR B). As aplicações devem ser profundas o suficiente para atingir o interior do detrusor, sem comprometer o trígono (GR C). A dose infantil deve considerar o peso. Cuidado adicional deve ser tomado quando a TBA for administrada simultaneamente por espasticidade (GR B). As evidências são inconclusivas para recomendar TBA para dissinergia vesicoesfincteriana, síndrome da bexiga dolorosa, doença prostática e desordens do andar pélvico. As dosagens e a técnica de aplicação da neurotoxina botulínica A no trato urinário inferior é considerada segura a todos (GR A).[55] Conclusão: a toxina botulínica A provou ser segura e eficaz no tratamento de inúmeras desordens motoras autonômicas. Seu uso endoscópico em indivíduos portadores de disfunções neurogênicas ou idiopáticas do trato urinário inferior mostrou resultados bastante satisfatórios, aliviando os sintomas com melhora na qualidade de vida dos pacientes. Estudos randomizados, placebo-controlado comparando dose única ou injeções repetidas, duração de efeito, dose ideal, técnica de emprego e intervalos de reaplicações são necessários nesse cenário.

Tratamento farmacológico da insuficiência de esvaziamento do trato urinário inferior

A fase de esvaziamento vesical é mediada por estímulos parassimpáticos através dos receptores muscarínicos do corpo vesical. A ativação desses receptores aumenta de forma coordenada o tônus da bexiga e simultaneamente reduz a tensão de sua base e da uretra.

A redução da contratilidade detrusora é definida pela Sociedade Internacional de Continência (ICS)[56] como hipocontratilidade detrusora (HCD) e representada por uma contração detrusora não sustentada, de amplitude e duração reduzidas, resultando em prolongado esvaziamento vesical e/ou na falha para obter eliminação de todo conteúdo vesical em tempo adequado.

A HCD representa grande desafio de tratamento para os urologistas. O tratamento "padrão ouro" para HCD é o cateterismo intermitente limpo (CIL) que, apesar da segurança e eficácia bem estabelecidas, traz desgaste e prejuízo à qualidade de vida dos pacientes e com frequência está associado com infecção urinária e lesões da uretra e da bexiga. Alternativas de tratamento da HCD podem ser divididas em intervenções neurológicas de suprimento à função vesical, à própria bexiga e ao colo vesical.[57]

Drogas utilizadas para facilitar o esvaziamento vesical

Compreendem as drogas relacionadas ao comportamen-

to vesical, ou seja, hipo ou acontratilidade e as decorrentes de obstrução infravesical.

Drogas que aumentam a contratilidade detrusora

Agentes parassimpaticomiméticos

O tratamento de indivíduos que possuem esvaziamento vesical incompleto tem por objetivo básico estimular a contração do detrusor. A contração fisiológica vesical é obtida a partir da estimulação dos receptores parassimpáticos muscarínicos pós-ganglionares. Drogas colinomiméticas são utilizadas com esse propósito. Além de hidrolisada rapidamente pela acetilcolinesterase e butirocolinesterase, a acetilcolina (Ach) não pode ser utilizada com fins terapêuticos pelo seu efeito central e gangliônico.

a. Betanecol

Embora exista apresentação oral, o cloridrato de betanecol (CB) oral necessita de doses muito elevadas para que sejam percebidas modificações na pressão detrusora durante a fase de enchimento vesical. Efeitos colaterais como náuseas, vômitos, diarreia, distúrbios gastrointestinais, broncoespasmo, cefaleia, salivação, sudorese e dificuldade de acomodação visual ocorrem com doses elevadas.[58]

De maneira geral, os colinérgicos são contraindicados a pacientes portadores de asma brônquica, úlcera péptica, obstrução intestinal, enterites, cirurgia gastrointestinal recente, arritmia cardíaca, hipertireoidismo ou qualquer outro tipo de obstrução infravesical.[59]

Apesar de os estudos *in vitro* demonstrarem aumento da tensão da musculatura lisa da bexiga, aumento da pressão intravesical e redução no limiar da máxima capacidade vesical, os resultados da utilização de CB na prática diária não são expressivos. É difícil reproduzir resultados urodinâmicos que suportem sua recomendação com este objetivo.[59]

De acordo com a Associação Europeia de Urologia[39] não existe droga com eficácia comprovada para tratamento de HCD. Adicionalmente, não recomenda o uso rotineiro do CB com objetivo de melhorar a contratilidade detrusora e reduzir o resíduo pós-miccional. Dessa forma, faltam estudos que suportem o uso de agentes agonistas parassimpáticos com esta finalidade, especialmente se levados em consideração os frequentes e sérios paraefeitos com NE 1A.

A combinação desta droga e bloqueadores alfa-adrenérgicos é mais efetiva do que monoterapia na tentativa de reduzir a resistência uretral e aumentar a pressão intravesical e o reflexo miccional. Por meio de um estudo prospectivo Yamanishit e cols.[60] demonstraram que a combinação de colinérgico e alfabloqueador teve resposta superior comparada às monoterapias, favorecendo o aumento do fluxo máximo, a redução do resíduo vesical e do escore de sintomas (IPSS).

b. Metoclopramida

Conhecida por seu efeito como antagonista da inibição da dopamina, aumenta a liberação de acetilcolina. Apesar de sua comprovada ação no trato gastrointestinal promovendo esvaziamento gástrico, não existem estudos documentando seu efeito clínico no tratamento de HCD.[59]

c. Cisaprida

A cisaprida é utilizada como agente procinético e assim como a metoclopramida, favorece o esvaziamento gástrico pelo seu possível efeito sobre a musculatura lisa. Etienn e cols. relataram melhora da atonia intestinal e da retenção urinária em pacientes com TRM pelo período mínimo de 18 meses.[61]

Em um estudo randomizado com 21 pacientes/TRM, passado o choque medular, nenhuma diferença estatística foi detectada nos parâmetros urodinâmicos após 40 mg/dia de cisaprida por 4 semanas comparados com os estudos urodinâmicos basais prévios. A falta de dados convincentes de seu efeito sobre a contratilidade da bexiga e de elevado risco de induzir arritmias, não recomenda seu uso.[62]

d. Prostaglandinas

Investigada *in vitro* e *in vivo* a protaglandina E_2 mostra resposta vesical contrátil e redução do tônus da musculatura lisa uretral.

Apesar da reduzida meia-vida, várias formulações com PGE_2 foram utilizadas como monoterapia intravesical ou em combinação com drogas colinérgicas, em mulheres com graus variados de retenção urinária. Hindley e cols.[63] utilizando associação de instilação vesical com PGE_2 e betanecol oral obtiveram esvaziamento vesical superior e redução do resíduo vesical mais efetivo comparado ao placebo. Por meio de meta-análise Buckley e cols. confirmaram os benefícios desta associação, melhorando o esvaziamento vesical.[64] Os potenciais paraefeitos do uso de prostaglandina incluem: diarreia, vômitos, pirose, hipertensão e hipotensão.

Drogas que reduzem a resistência uretral

Alfabloqueadores

Bloqueiam os receptores alfa-1 relaxando a musculatura lisa prostática e do colo vesical.

a. Doxazosina
b. Alfuzosina
c. Tansulosina

Inibidores da PDE 5 (Inibidores da Fosfodiesterase 5 – iPDE 5)

Embora não tenha aprovação em todos os países para tratamento de sintomas do trato urinário inferior (LUTS), estudos têm demonstrado sua eficácia no tratamento de LUTS em homens com ou sem aumento do volume benigno da próstata, independentemente do efeito sobre a disfunção erétil (NE 1b). Para pacientes com disfunção erétil concomitante e/ou hipertensão arterial pulmonar a utilização de iPDE 5 tem GR A. Apesar das semelhanças de respostas entre os iPDE 5 existentes no mercado, tendo a meia-vida mais prolongada, a tadalafila tem sido mais preconizada para esta

finalidade. Ambos os sintomas de esvaziamento e de armazenamento aparentam melhora com o uso dos iPDE 5 isolados ou em associação com alfabloqueadores.[39] Os efeitos colaterais mais comuns dos iPDE 5 são hipotensão postural, cefaleia, tonturas, congestão nasal, dispepsia, mialgia, conjuntivite, alterações visuais (visão borrada, descoloração), podendo variar entre os fármacos e de paciente para paciente. A possibilidade de priapismo ou retenção urinária aguda é mínima. A contraindicação absoluta é o uso concomitante de nitratos ou de estimulantes dos canais de potássio, em função da vasodilatação adicional que pode ocasionar infarto do miocárdio, síncope e acidente vascular cerebral. Outras contraindicações são retinite pigmentosa (sildenafila e vardenafila), infarto agudo do miocárdio há menos de 3 meses ou acidente vascular cerebral recente, angina instável, hipertensão mal controlada ou história de NAION (*non arteritic anterior ischemic optic neuropathy*) com o uso de outros inibidores de PDE 5.

Dosagens recomendadas em LUTS:

a. Sildenafila – 1x ao dia 25-100 mg
b. Tadalafila – 1x ao dia 2,5, 5 e 20 mg
c. Vardenafila – 2x ao dia 10 mg

Drogas que agem no nível do esfíncter externo estriado

a. Benzodiazepínicos, Baclofeno e Dantroleno

Os benzodiazepínicos são drogas promotoras de relaxamento muscular central, utilizadas no tratamento de distúrbios de ansiedade e em outras situações que incluem: insônia, sedação pré-anestésica, espasmos musculares e epilepsia. Existem poucos dados que justifiquem o uso desta droga no tratamento de obstrução funcional no nível do esfíncter externo uretral.

Outra medicação que possui ação relaxante da musculatura esquelética é o baclofeno (Lioresal®), que pode ser utilizado em espasticidade esquelética como TRM e esclerose múltipla. Além da ação medular primária, também possui atividade no SNC. O baclofeno deve ser utilizado de forma escalonada a partir de 5 mg 2 x ao dia até a dose máxima de 20 mg 4 x ao dia. Sua suspensão deve ser gradativa pelo risco de alucinações e crises de ansiedade. Apesar de mostrar resultados frustrantes, a redução da atividade esfincteriana esquelética foi observada em 2/3 dos pacientes com elevadas doses de baclofeno em indivíduos com TRM agudo ou crônico.

Finalmente, o dantroleno sódico (Dantrium®) exerce ação direta periférica sobre a musculatura esquelética.[65] A terapia com dantroleno favorece pacientes com espasticidade crônica associada com desordens do SNC melhorando o esvaziamento da bexiga em alguns pacientes com descontrole esfincteriano. O Dantrium® deve ser escalonado, iniciando com dose diária de 25 mg e aumentando a cada 4 ou 7 dias, até a dosagem máxima oral de 400 mg/dia. Incrementos no esvaziamento vesical só foram percebidos com doses de 600 mg diárias.[66] O uso prolongado pode desenvolver severa hepatotoxicidade.

b. Toxina botulínica

A toxina botulínica A (Botox®) é inibidora da liberação da acetilcolina e de outros neurotransmissores na junção neuromuscular somática, tanto na musculatura estriada, como também em nervos autonômicos na musculatura lisa. Produz suficiente relaxamento da musculatura estriada reduzindo parcialmente os espasmos e/ou suas contrações involuntárias. Dykstra e cols.[67] publicaram pela primeira vez o emprego de Botox® como tratamento de DVE (Dissinergia Detrusor-Esfincteriana), aplicando a toxina A diretamente no esfíncter uretral, semanalmente por 3 semanas. O efeito de redução do tônus esfincteriano teve duração média de 2 meses. Alguns pacientes apresentaram parestesias e exacerbação da hiperreflexia autonômica. Finalmente, a falta de padronização de dose e de locais de aplicação, aliados ao elevado custo, merecem ser investigados.

Referências

1. Echols K, Verma U, Policaro F, et al. Idiopathic bladder hyperactivity and ditropan an efficacy and compliance issue [abstract]. Obstet Gynecol, 2000;95:S24.
2. Appell RA, Sand P, Dmochowski R, et al. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT trial. Mayo Clin Proc, 2001;76:358–63.
3. Diokno AC, Appell RA, Sand PK, et al. Prospective, randomized double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc*, 2003;78:687–95.
4. Appel R, Boone T. Effects of extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine on nocturnal voiding frequency on women with overactive bladder. Presented at the 35th Annual Meeting of the International Continence Society. Montreal, Canadá, August 2005.
5. Davila GW, Daugherty CA, Sanders SW. et al. A short-term, multicenter, randomized Double-blind dose titration study of the efficacy and anticholinergic side effects of transdermal compared to immediate release oral oxbyutynin treatment of patients with urge urinary incontinence. J Urol 2001;166:140-5.
6. Davila GW, Starkmann, Dmochowski RR. et al. Transdermal oxybutynin for overactive bladder. Urol Clin N Am. 2006;33:455-63.
7. 107th Annual Meeting of the American Urological Association (AUA). May 19, 2012 - May 23, 2012. Georgia World Congress Center, Atlanta, USA
8. Sussman D, Garely A. Treatment of overactive bladder with once-daily extended-release tolterodine or oxybutynin: the antimuscarinic clinical effectiveness trial (ACET). Curr Med Res Opin. 2002;18(4):177-84.
9. Griebling TL, Kraus SR, Richter HE, et al. Tolterodine extended release is well tolerated in older subjects. Int J Clin Pract. 2009;63(8):1198-204.
10. Chen C-Y, Kuo H-C. Safety and Efficacy of Addition of an Alpha-blocker to Anti-muscarinic Treatment in Patients with Overactive Bladder Incont PelviFloor Dysfunct 2010; 4(3):65-68.
11. Roehrborn CG, Kaplan SA, Jones JS, et al. Tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms including overactive bladder symptoms: effects of prostate size. Eur Urol 2009;55(2):472 -79.
12. Dell'Utri C, Digesu GA, Bhide A, et al. Fesoterodine in randomised clinical trials: an updated systematic clinical review of efficacy and safety. Int Urogynecol J 2012; 23:1337–44.
13. Weiss JP, Jumadilova, Z, Johnson, TM. et al. Efficacy and safety of flexible-dose fesoterodine in men and women with overactive bladder symptoms, including nocturnal urinary urgency, J Urol 2012;nov. in press.
14. DuBeau CE, Morrow JD, Kraus SR, et al. Efficacy and Tolerability of Fesoterodine Versus Tolterodine in Older and Younger Subjects With Overactive Bladder: A Post Hoc, Pooled Analysis From Two Placebo-Controlled Trials, Neurourol and Urodyn 2012;31:1258–65.
15. Wyndaele JJ. Overactive bladder, differential diagnosis, and clinical utility of fesoterodine, Intern J Gen Med 2012: 5: 943–5.
16. Enablex.http://www.wcrx.com/pdfs/pi/pi_enablex.pdf (acesso17/12/2012).
17. Cardozo L, Dixon A. Increased warning time with darifnacim, a new

concept in the management of urinary urgency. J Urol 2005;173(4):121-8.
18. Kay GG, Ebinger. U. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin Int J Clin Pract. 2008;62(11):1792–00.
19. Andersson KE, Campeau L, Olshansky B. et al. Cardiac effects of muscarinic receptor antagonists used for voiding dysfunction. Br J Clin Pharmacol 2011; 72(2): 186–96.
20. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z. et al. Review The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2008 Sep; 54(3):543-62.
21. Olshansky B, Ebinger U, Brum J. et al. Differential pharmacological effects of antimuscarinic drugs on heart rate: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study with tolterodine and darifenacin in healthy participants ≥ 50 years. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2008 Dec; 13(4):241-5.
22. Kobayashi S, Ikeda K, Miyata K. et al. Comparison of in vitro selectivity profiles of solifenacin succinate (YM905) and current antimuscarinic drugs in bladder and salivary gland: a Ca^{2+} mobilization study in monkey cells. Life Sci 2004;74(7):843-53.
23. Chapple CR, Fianu-Jonsson A, Indig M, et al.Treatment Outcomes in the STAR Study: A Subanalysis of Solifenacin 5 mg and Tolterodine ER 4 mg. Eur Urol, 2007;52:1195-1203.
24. Herschorn S, Stothers L, Carlson K. et al.Tolerability of 5 mg solifenacin once daily versus 5 mg oxybutynin immediate release 3 times daily: results of the VECTOR trial. J Urol. 2010;183(5):1892-8.
25. Chancellor MB, Zinner N, Whitmore K. et al. Efficacy of solifenacin in patients previously treated with tolterodine extended release 4 mg: results of a 12-week, multicenter, open-label, flexible-dose study. Clin Ther. 2008;30(10):1766-81.
26. Michel MC, Wetterauer U, Vogel M. et al. Cardiovascular safety and overall tolerability of solifenacin in routine clinical use: a 12-week, open-label, post-marketing surveillance study. Drug Saf. 2008; 31(6):505-14.
27. Staskin DR. Trospium chloride: distinct among other anticholinergic agents available for the treatment of overactive bladder. Urol Clin N Am 2006;33:465-73.
28. Staskin, D, Kay, G, Tannenbaum C. et al. Trospium chloride is undetectable in the older human central nervous system. J Am Ger Society 2010;59(8):1618-19.
29. Sand PK, Rovner ES, Watanabe JH. et al. Once-daily trospium chloride 60 mg extended release in subjects with overactive bladder syndrome who use multiple concomitant medications: post hoc analysis of pooled data from two randomized, placebo-controlled trials. Drugs & Aging 2011;28(2):151(10).
30. Chapple C. New once-daily formulation for trospium in overactive bladder. Int J Clin Pract. 2010;64(11):1535-40.
31. Madersbacher H, Mürtz G. et al. Efficacy, tolerability and safety profile of Propiverine in the treatment of the overactive bladder (non-neurogenic and neurogenic). World J Urol 2001;19:324-25.
32. Madersbacher H, Mürtz G, Alloussi S. et al. Propiverine vs oxybutynin for treating neurogenic detrusor overactivity in children and adolescents: results of a multicentre observational cohort study BJU Int. 2009;103(6):776-81.
33. Lee SK, Lee HW, Choo MS. et al. Urinary urgency outcomes after propiverine treatment for an overactive bladder: the Propiverine study on overactive bladder including urgency data. BJU Int. 2010;105(11):1565-70.
34. Kim WJ, Lee DG, Lee SW. et al. Efficacy and safety of propiverine in children with overactive bladder. Korean J Urol. 2012;53(4):275-9.
35. Tyagi P, Tyagi V. Mirabegron, a β_3 - adrenoceptor agonist for the potential treatment ofurinary frequency, urinary incontinence or urgency associated with overactive bladder. Drugs. 2010;13(10):713-22.
36. Gras J. Mirabegron for the treatment of overactive bladder. Drugs Today. 2012;48(1):25-32.
37. Modern Pharmacotherapies for Urinary Tract Disorders: A Report from the 42nd Annual Meeting of the International Continence Society. Timely Top Med Int. 2012;24(14):7-9.
38. Andersson.KE. LUTS Treatment: Future Treatment Options Neurourology and Urodynamics 2007;26:934–47.
39. EUA guidelines 2012.
40. Chancellor MB, Fowler CJ, Apostolidis A. et al. Drug Insight: biological effects of botulinum toxin A in the lower urinary tract. Nat Clin Pract Urol. 2008 June; 5(6): 319–28.
41. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G. et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. J Urol. 2000;164(3 Pt 1):692-7.
42. Reitz A, Stöhrer M, Kramer G. et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. Eur Urol. 2004;45(4):510-5.
43. Schruch B, de Seze M, Denys P, et al. Botulinum-A toxin type A is a safe and effective treatment for neurotoxin urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. J Urol 2005;74:196-200.
44. Schurch B, Schulte-Bauloh H. et al Botulinum toxin in the treatment of neurogenic bladder in children. Eur Urol. 2006;suppl 5:679-84.
45. Schulte-Baukloh H, Herholz J, Bigalke H. et al Results of a BoNT/A antibody study in children and adolescents after onabotulinum toxin A (Botox®) detrusor injection. Urol Int. 2011;87(4):434-8.
46. Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V. et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin A: 8 years experience of one single centre. Eur Urol 2008; 53:1013-20.
47. Schurch B, Denys P, Kosma CM. et al. Botulinum Toxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence. Eur Urol 2007;52:850-59.
48. Sahai A, Dowson C, Khan MS et al. Repeated injections of botulinum toxin-A for idiopathic detrusor overactivity. Urol. 2010;75(3):552-58
49. Werner M, Schmid DM, Schussler B. et al. Efficacy of botulinum toxin -A in the treatment of detrusor overactivity incontinence: a prospecive nonrandmized study. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(5):1735-40.
50. Sahai A, Khan Ms, Dasgupta P, et al. Efficacy of botulinum toxin -A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized double-blind placebo conrolled trial. J Urol 2007;177(6):2231-6.
51. Anger JT, Weinberg A, Suttorp MJ, et al. Outcomes of intravesial botulinum toxin for idiopathic overactive bladder symptoms? A systematic a review of the literature. J Urol 2010;183(60):2258-64.
52. Mascaranhas F, Cocuzza M, Gomes C, Leão N. Trigonal injections of botuinum toxin-A does not cause vesicoureteral reflux in neurogenic patients. Neurourol Urodyn. 2008; 27(4):311-14.
53. Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, et al. Botulinum toxin type A injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. J Urol 2007;177(3):1011-14.
54. Lucioni A, Rapp DE, Gong EM, at al. Intravesical botulinum type A toxin injection in patients with overactive bladder: trigone versus trigone–sparing injection. Canad J Urol. 2006;13(5):329-5.
55. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, et al. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European Consensus Report. Eur Urol 2009;55:100-20.
56. Abrams P., Cardozo L. et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society Urol. 2003; 61:37-49).
57. Madjar S, Appell RA. Impaired detrusor contractility: anything new? Curr Urol Rep. 2002; 3(5):373-7.
58. Taylor P. Cholinergic agonists. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 8th ed. Perganon Press, NY, p.122-30.
59. Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ. The basic sciences. In: Urodynamics principles, practice and application. Churchill Livingstyone. UK. 2ª Ed.1994; 17-71.
60. Yamanishit T.,Yasuda k.,1 Kamai T., Tsuigii Combination of a cholinergic drug and an alfa-blocker is more effective than monotherapy for the treatment of voiding difficulty in patients with underactive detrusor. T. Intern J Urol. 2004;11: 88–96.
61. Etienne M, Verlinden M, Brassinne A Treatment with cisapride of the gastrointestinal and urological sequelae of spinal cord transection: case report. Paraplegia. 1988 Jun; 26(3):162-4.
62. Wyndaele JJ, Van Kerrebroeck P. The effects of 4 weeks treatment with cisapride on cystometric parameters in spinal cord injury patients. A double-blind, placebo controlled study. Paraplegia. 1995 Nov; 33(11):625-7.
63. Hindley RG, Vrieely RD, Thomas PJ. et al. Prostaglandin E2 and Betanechol in combination for treating detrusor underactivity. BJU Int 2004;93(1):89-92.
64. Buckley BS, Lapitan MCM. Drugs for treatment of urinary retention after surgery in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art. No.: CD008023.
65. Cedarbaum JM, Schleifer LS: Drugs for Parkinson's disease, spasticity, and acute muscle spasms. In Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. New York, Pergamon, 1990:463–84.
66. Harris JD, Benson GF: Effect of dantrolene on canine bladder contractility. Urology 1980;16:229–234.
67. Dykstra DD, Sidi AA: Treatment of detrusor–striated sphincter dyssynergia with botulinum A toxin. J Urol 1990;138:1155–60.

Capítulo 48

Dr. João Luiz Amaro
Dr. Luís Felipe Orsi Gameiro
Dra. Mônica Orsi Gameiro

Tratamento não farmacológico da insuficiência de armazenamento e esvaziamento do trato urinário inferior

Palavras-chave: tratamento não farmacológico, hiperatividade vesical, incontinência urinária

Bexiga hiperativa

A insuficiência de armazenamento do trato urinário inferior, conhecida como Bexiga Hiperativa (BH), é caracterizada como uma condição comum que afeta aproximadamente 50 a 100 milhões de pessoas no mundo. Pode comprometer a qualidade de vida causando isolamento social, ansiedade e queda da autoestima.[1] Pode ainda estar associada a outros sintomas, como enurese noturna e perda de urina aos esforços, podendo ocorrer durante a relação sexual.[1]

A BH é definida clinicamente pela presença de sintomas de urgência com ou sem incontinência de urina, usualmente com frequência e noctúria na ausência de fatores patológicos locais.[2]

Existem várias teorias tentando explicar sua etiopatogenia, como: hipersensibilidade à acetilcolina, aumento de fibras sensitivas na submucosa, ativação de reflexos medulares latentes e diminuição do controle inibitório do Sistema Nervoso Central (SNC).[3] São considerados fatores de risco: diabetes, raça, idade e reposição hormonal.[4] Esses sintomas podem estar associados à incontinência de esforço, caracterizando incontinência urinária mista (IUM).

Alguns estudos evidenciam que os pacientes com antecedente de disfunção miccional na infância apresentam maior incidência de queixas de incontinência urinária de urgência na idade adulta, seguida de incontinência mista, no entanto, não há evidência desta associação com incontinência de esforço.[5,6]

O diagnóstico da bexiga hiperativa baseia-se na queixa clínica, exame físico geral e específico e ainda exames laboratoriais de rotina. Tal avaliação tem o propósito de excluir outras condições locais que possam causar sintomas semelhantes.

O estudo urodinâmico está indicado apenas em casos selecionados, quando houver falha no tratamento farmacológico inicial, na presença de cirurgias prévias e doenças neurológicas associadas ou anteriormente ao tratamento clínico com estimulação elétrica.[7]

Diagnóstico

A história clínica é fundamental para o diagnóstico e os pacientes devem ser questionados sobre a presença de dor durante o enchimento vesical, doenças associadas, cirurgias prévias ou sensação de esvaziamento incompleto da bexiga. Para avaliar a importância dos sintomas, pode ser utilizada uma escala específica denominada OABSS (*Overactive Bladder Symptom Score*).[8]

O exame físico deve incluir avaliação neurológica simplificada da sensibilidade perineal e do tônus do esfíncter anal, para verificar a integridade do arco reflexo e preservação das raízes sacrais.[9] No exame ginecológico, será observada a presença ou não de prolapsos e atrofia genital. Em homens, a próstata deve ser avaliada pelo toque retal, para descartar obstrução infravesical.

O assoalho pélvico (AP) deve ser avaliado funcionalmente utilizando diferentes métodos:

Palpação bidigital da vagina

Trata-se de método simples, validado pela *International Continence Society* (ICS). Muito utilizado na prática clínica por sua facilidade e baixo custo, avalia a força muscular do AP subjetivamente e a partir dessa avaliação podemos orien-

tar e estabelecer o melhor tipo de abordagem de tratamento clínico para incontinência urinária (IU). É realizado com a paciente na posição ginecológica. O examinador introduz os dedos indicador e médio no introito vaginal e solicita a contração dos músculos do AP contra seus dedos e a manutenção dessa contração pelo tempo que for possível**.** Posteriormente pode-se classificar essa força, utilizando a classificação descrita por Amaro e col., 2003[10] na tabela 1.

Tabela 1. *Classificação da palpação bidigital da vagina, segundo Amaro e col., 2003.*[10]

Grau	Palpação digital
0	Ausência de contração muscular
1	Contração leve
2	Contração moderada – não sustentada por mais de 6 segundos
3	Contração moderada – sustentada por mais de 6 segundos

Perineometria

O perineômetro foi descrito como método objetivo para avaliação da força muscular do AP**,** captando a pressão de contração dessa musculatura em cmH_2O e seu tempo de sustentação em segundos, utilizando sonda vaginal ou anal. Esse procedimento o paciente pode fazer em decúbito dorsal, ou semissentada. A escolha da postura é fator importante, tendo em vista a ação da gravidade sobre o assoalho pélvico.

Existem diferentes métodos de avaliação do AP, porém não existe consenso de qual seria o melhor. Essas avaliações permitem caracterizar a possível fraqueza dos músculos do assoalho pélvico, considerado importante fator para a condição clínica em questão, pois pode contribuir para que não ocorra o reflexo de inibição períneo-detrusor piorando os sintomas de bexiga hiperativa.

Diário miccional

Trata-se de avaliação que pode fornecer informações relevantes sobre o volume e o número de micções em 24 horas[9] (Tabela 2).

Tabela 2. *Ilustração do diário miccional de 24 horas.*

Data ____/_____/_____

Intervalo de tempo (h)	Volume de líquido ingerido	Urinou no banheiro	Perda de pequeno volume	Perda de grande volume	Razão do acidente
6 às 8					
8 às 10					
10 às 12					
12 às 14					
14 às 16					
16 às 18					
18 às 20					
20 às 22					
22 às 24					
Durante a noite					

Com essa medida simples, é possível diferenciar diversas condições que podem simular bexiga hiperativa.

Tratamento

O objetivo principal do tratamento é controlar os sintomas apresentados pelo paciente, proporcionando melhora de sua qualidade de vida. Quando feito por equipe multiprofissional especializada seu resultado tende a ser melhor.

O procedimento menos invasivo deve ser de primeira escolha e o paciente como parte integrante do tratamento receberá todas as informações necessárias sobre a função da bexiga, dos músculos do assoalho pélvico e suas possíveis alterações. A interação do paciente e terapeuta é importante para o sucesso do tratamento.

O tratamento tem início com a correção das condições presentes que levam a bexiga hiperativa como: infecção urinária, deficiência hormonal local, uso de medicamentos que alteram a função miccional e diurese excessiva.[9]

O tratamento fisioterapêutico para a bexiga hiperativa consiste de informação sobre sua condição, orientação de terapia comportamental, treinamento dos músculos do assoalho pélvico utilizando ou não o biofeedback e estimulação elétrica.

Essas modalidades podem ser utilizadas isoladamente, de forma combinada ou ainda associadas ao tratamento medicamentoso.

A terapia comportamental é utilizada em um programa de educação e orientação, com restrição de álcool, cafeína e nicotina. A modalidade mais utilizada ainda na prática clínica é aquela que estabelece um intervalo inicial entre as micções, fixado de acordo com o diário miccional de cada paciente, sendo a micção orientada nos horários preestabelecidos. Esse intervalo inicial deve ser gradualmente aumentado (15 minutos por vez), com o objetivo de alcançar um intervalo confortável de três a quatro horas entre as micções. A ICS recomenda a reavaliação e consideração de outras formas de tratamento, quando não houver redução do número de micções em 3 semanas de treinamento comportamental.[2]

Na presença de bexiga hiperativa, de forma consciente ou inconsciente, o paciente contrai a musculatura perineal para inibir contrações involuntárias da bexiga, a fim de reter a urina até chegar ao banheiro.[9] Portanto, é comum observarmos tônus elevado dos músculos do assoalho pélvico nesses pacientes. No entanto, essa atividade muscular aumentada, incapacita a produção de contração seletiva e o relaxamento completo e essa é a primeira orientação para restauração do reflexo de inibição períneo-detrusor. Esse treinamento pode ser feito com ou sem auxílio do *biofeedback*, cujo objetivo é conscientizar o indivíduo da função muscular correta, utilizando estímulos táteis, visuais, auditivos ou elétricos.

Os exercícios perineais para reabilitação do assoalho pélvico tornam-se essenciais, devendo compor um programa completo, seja para o tratamento ou pela reeducação da fisiologia do AP.

Na estimulação elétrica, dependendo do tipo de frequência de corrente utilizada, é possível inibir o músculo detrusor ou aumentar a força de contração do músculo levantador do ânus, que é um importante suporte para o assoalho pélvico.

A inibição do músculo detrusor, ocorre pela estimulação aferente de baixa frequência do nervo pudendo, diminuindo assim o número de micções e aumentando consequentemente a capacidade vesical.[10]

É necessário para isso que a inervação do pudendo esteja preservada, pelo menos parcialmente, para que haja condução do estímulo. Durante essa condução, ocorre a participação de fibras eferentes do plexo hipogástrico, ocasionando inibição da musculatura vesical e estimulação da musculatura periuretral, agindo sinergicamente nos mecanismos de continência.[11]

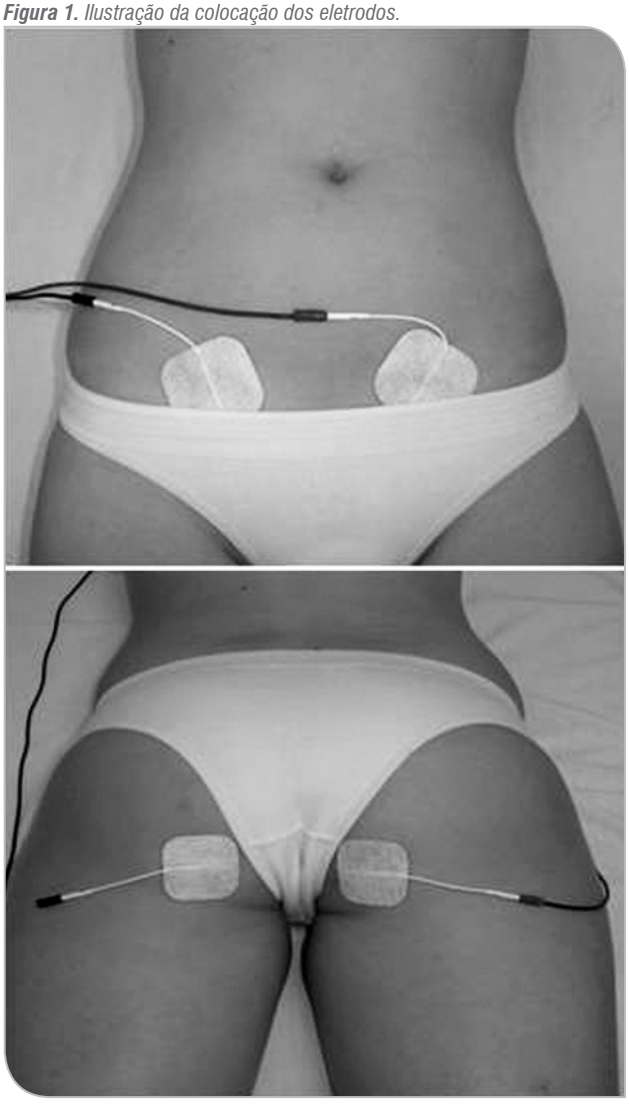
A intensidade do estímulo não deve causar dor ou desconforto ao paciente. As contraindicações para o uso de estimulação elétrica são: gravidez, infecções vaginais, diminuição da percepção vaginal, menstruação e infecção urinária.[11]

No tratamento da bexiga hiperativa preconiza-se utilizar uma estimulação elétrica de baixa frequência, ou seja, de 2 a 12 Hz, inibindo a musculatura detrusora e reduzindo as contrações involuntárias do detrusor.[12] Deve-se usar ondas correntes bifásicas com formas retangulares para evitar lesões teciduais, com pulsos de 200 a 400 ms.[11] O programa de tratamento deve ser no mínimo de 12 semanas com duração de 20 a 30 minutos cada sessão.

A eletroestimulação com sonda anal fica reservada aos casos em que houver contraindicação do uso da sonda vaginal ou para pacientes do sexo masculino. As sondas devem ser individuais e desinfetadas após cada sessão em ácido peracético, pelo tempo determinado no rótulo do produto.

A corrente interferencial surge como forma alternativa de estimulação elétrica na presença de contraindicação para a utilização da sonda endocavitária. Trata-se de corrente alternada de média frequência (2000 Hz) com diferencial de 10 Hz, sobre a região vesical, a técnica utilizada é tetrapolar e os eletrodos são colocados periumbilicalmente e nas tuberosidades isquiáticas (Figura 1). A estimulação pode causar uma contração inicial da bexiga que é seguida por um relaxamento prolongado e fadiga gradual da resposta contrátil, resultando em inibição do reflexo mantendo a bexiga relaxada e melhorando assim sua capacidade de armazenamento.[13] O programa de tratamento preconizado em nosso serviço é de 20 sessões, 2 vezes por semana, com duração de 15 minutos cada sessão.

Figura 1. *Ilustração da colocação dos eletrodos.*



Amaro e col. em 2005, em estudo prospectivo e controlado, trataram 2 grupos de mulheres com IUM, com sintomas predominantes de urgência, utilizando estimulação elétrica efetiva e simulada, e não observaram diferença estatística significativa entre os tratamentos. Esse fato questiona autilização estimulação elétrica como terapia isolada para tratamento de IUM.

A estimulação elétrica é eficaz em 70% dos casos de bexiga hiperativa tratados, comparada à terapia comportamental e exercícios perineais com ou sem *biofeedback* e deve ser a modalidade de primeira escolha para tratamento da bexiga hiperativa, segundo a ICS.[2]

O tratamento medicamentoso é ainda o mais utilizado nos casos de pacientes com bexiga hiperativa, e a droga mais comumente empregada é o cloridrato de oxibutinina. Trata-se de uma amina terciária com ação anticolinérgica, antiespasmódica e anestésica local. Porém, seu efeito primário se deve a sua ação antimuscarínica, sendo um antagonista competitivo da acetilcolina.[7]

Quando possível o tratamento medicamentoso deve estar associado ao fisioterápico, considerando a intensidade dos sintomas, o grau de incontinência urinária e o uso de medicações associadas.

Wang e col. em 2006[14], randomizaram 68 mulheres com BH em 3 grupos de tratamento assim discriminados: estimulação elétrica de baixa frequência, tratamento com oxibutinina e placebo, e obtiveram 58% de sucesso com a estimulação elétrica, sendo esta a forma de tratamento mais efetiva, quando comparada às demais.

A reabilitação dos músculos do assoalho pélvico em casos selecionados, principalmente o uso de estimulação elétrica de baixa frequência, pode ser uma opção bastante atraente na abordagem inicial de pacientes portadores de bexiga hiperativa de causa não neurogênica, associada ou não a tratamento medicamentoso.

Incoordenação vesicoesfincteriana

Nas crianças, pode ocorrer disfunção miccional caracterizada por urgência e polaciúria associada ou não a IU, podendo causar problemas sociais suficientes para desencadear distúrbios comportamentais e escolares, além de isolamento social.[15] Essas disfunções têm prevalência estimada acima de 15% em crianças maiores de 7 anos.[16]

As disfunções do trato urinário inferior nas crianças podem ser classificadas em 2 categorias, de acordo com a fase miccional em que ocorrem os sintomas: distúrbios relacionados à fase de enchimento ou de esvaziamento vesical.[16,17]

A forma mais prevalente está relacionada com o aparecimento de contrações involuntárias do detrusor durante a fase de enchimento vesical e pode ser consequentemente determinada por atraso do desenvolvimento dos centros corticais. A disfunção miccional relacionada à fase de esvaziamento pode estar associada à incoordenação vesicoesfincteriana, que altera o fluxo urinário causando aumento dos volumes residuais e consequentemente elevação da pressão intravesical. As infecções do trato urinário, as perdas por transbordamento e a constipação intestinal são comuns nessas crianças.[18,19]

A maior parte dessas crianças assume posição denominada"*squatting*", caracterizada pela compressão voluntária do períneo ou esfíncter periuretral, evitando perda de urina e amenizando a sensação de imperiosidade miccional e fecal, na tentativa de retardar a micção ou evacuação. Essa atitude pode, em longo prazo, comprometer as atividades urinárias e de defecação.[20,21] Esses sintomas devem ser tratados simultaneamente com medicamentos e reeducação comportamental (dieta laxativa e balanceada após a regularização do hábito intestinal, aumento da ingestão líquida durante o dia, *biofeedback* para aprendizado do relaxamento da musculatura do períneo durante a evacuação.[22]

O tratamento medicamentoso das crianças pode ser feito com a utilização de anticolinérgicos, porém, habitualmente é frustrante, tanto para o paciente como para seus familiares.Tem como objetivo diminuir as contrações involuntárias do detrusor, podendo ainda ocasionar efeitos colaterais, sendo a constipação o sintoma mais comum.[23]

As técnicas de tratamento comportamental são atualmente recomendadas como primeira escolha e a forma de transmiti-las aos pacientes no início do tratamento é essencial. Deve-se utilizar uma linguagem adequada para a faixa etária, para que haja bom entendimento das medidas preconizadas, sendo que para as crianças é importante que seja feita de forma lúdica[24], facilitando a compreensão do problema pelo paciente, permitindo um maior envolvimento com o processo de tratamento.

Entre as orientações comuns a adultos e crianças estão:

- Micção com hora marcada se possível com intervalos de 2 a 3 horas, para manter o volume vesical abaixo do limiar das contrações, aumentando o tempo desse intervalo progressivamente de 15 a 30 minutos cada vez, conforme a tolerância. Essa sistematização deve se basear no diário miccional. No caso de crianças, solicitar a colaboração da escola se houver necessidade.
- Correção da postura no vaso sanitário para relaxamento adequado do assoalho pélvico, ou posição sentada com as coxas levemente afastadas, e para as crianças usar tampa do vaso com redutor para apoio completo das nádegas, coluna ereta e levemente inclinada para frente e apoio dos pés, que permita uma flexão de 90º entre quadril e joelho.[24]
- Diário miccional – no qual são registrados os horários, volume das micções e os episódios de perda; deve ser feito para conhecer a rotina miccional e avaliar o progresso das medidas instituídas.
- Controle da ingestão hídrica e sua adequação, com orientação de restrição líquida após as 18 horas.[24]
- Dieta alimentar com introdução de fibras para o tratamento da constipação; havendo necessidade, restringir alimentos e bebidas que contenham irritantes da mucosa vesical como pimenta, cafeína e bebidas gaseificadas.
- Controle da obesidade e intervenção para abolir o hábito de fumar nos adultos.

Essas medidas são empiricamente recomendadas pela *International Continence Society* (ICS) e *European Association of Urology* (EAU), são debaixo custo e de fácil implementação, no entanto, sua efetividade depende da motivação do paciente e não existem estudos controlados que suportem esta indicação.[25]

Em casos refratários, novas abordagens de tratamento clínico ou associado têm sido propostas. O tratamento fisioterapêutico é uma delas e consiste em técnicas de aplicação de eletroestimulação com eletrodos percutâneos ou intracavitários (*biofeedback*) para o controle motor do assoalho pélvico (AP), como já descrito.

Para o tratamento da bexiga hiperativa preconiza-se estimulação elétrica de baixa frequência, 2 a 12 Hz, que

atua inibindo a musculatura detrusora e reduz as contrações involuntárias.[26,10]

Os equipamentos utilizados devem emitir correntes bifásicas com forma retangular e para evitar lesões teciduais, com pulsos de 200 a 400 μs.[27]

Outro tipo de tratamento proposto para esta condição, utilizado em crianças por ser minimamente invasivo, é a estimulação do nervo tibial posterior (ENTP), proposta por McGuire em 1983, que utiliza neuroestimulador não implantável e promove a estimulação das fibras do nervo tibial posterior, com base nos pontos de acupuntura chinesa correspondentes à bexiga. Os eletrodos percutâneos são colocados na região do nervo tibial posterior na face interna da região maleolar. Preconiza-se o uso 1 a 3 vezes na semana, com duração de 30 minutos cada sessão, por um período que varia de 6 a 12 sessões.[28-30] Em 2 estudos controlados e randomizados com pacientes com BH refratária, a taxa de melhora da urgência e da qualidade de vida foi significativamente melhor quando utilizada esta técnica, demonstrando ser a ENTP uma boa opção em casos selecionados.[31,32]

O treinamento da musculatura do AP pode ser realizado em homens, mulheres e crianças com *biofeedback*. Nessa técnica são utilizados equipamentos eletrônicos para informar aos pacientes um evento fisiológico por meio de sinais visuais e/ou auditivos permitindo modificá-lo. Dessa forma, é possível haver conscientização e controle seletivo, permitindo que o paciente aprenda a relaxar de forma adequada os músculos do AP e simultaneamente visualize o efeito, conscientizando-se do seu desempenho.[33]

Esse tipo de terapêutica é considerado medida de autodisciplina para corrigir um hábito miccional inadequado adquirido, na maioria dos casos, durante o período de treinamento do controle esfincteriano da micção na infância.[34]

O treinamento com *biofeedback* pode ser utilizado tanto isoladamente como em conjunto com um programa de reeducação.[35,36]

Alguns autores relatam que manter as sessões *biofeedback* por um período prolongado acarreta um aumento dos custos do tratamento e diminui a adesão, com taxas de desistência que chegam a 20% em criança com IU.[37]

O objetivo da utilização desta técnica é o aprendizado do paciente, devendo ser realizadas algumas sessões com a supervisão do terapeuta. Após o treinamento, o movimento deve ser reproduzido em seu domicílio, e ambos devem estar seguros de sua correta realização, pois o sucesso desta forma terapêutica está diretamente relacionado à habilidade de identificar e contrair de maneira voluntária e correta essa musculatura.[38,39]

Nas crianças portadoras de enurese noturna, que é caracterizada por perda de urina durante o sono[40], a abordagem inicial consiste de terapia comportamental com resultados satisfatórios**,** variando de 25 a 30%. Outra técnica também utilizada é o alarme, cujo dispositivo dispara de acordo com programação prévia e em 75% dos casos observa-se bons resultados.[41]

Porena e colaboradores, trataram crianças com dissinergia vesicoesfincteriana e enurese noturna, utilizando *biofeedback* e observaram controle das perdas noturnas em 80% dos casos após 4 anos de tratamento.[42]

Outros autores utilizaram estimulação elétrica transcutânea das raízes sacrais (S3) e observaram resultados satisfatórios nos casos refratários ao uso de anticolinérgicos.[43]

Em uma revisão de literatura também foi observada maior efetividade da estimulação quando comparada a outros tipos de tratamento.[44]

O objetivo principal do tratamento dessas disfunções miccionais seja em homens, mulheres ou crianças é controlar os sintomas apresentados e proporcionar melhora da qualidade de vida. Quando realizado por equipe multiprofissional especializada pode proporcionar melhores resultados.

Referências

1. Sand PK, Appell RA. Disruptive effects of overactive bladder and urgeurinary incontinence in younger women. Am J Med. 2006; 119: 16-23.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-comitee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn. 2002; 21:167-78.
3. Hampel C, Gillitzer R, Pahernick S, Hohenfellner M, Thuroff J W. Epidemiology and etiology of overactive bladder. Urologe A. 2003; 42 (6): 776-86.
4. Rovner ES, Gomes, CM, Trigo-Rocha FE, Arap S, Wein AJ. Evaluation and treatment of the Overactive Bladder. Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo. 2002; 57: 39-48.
5. Fitzgerald MP, Thom DH, WasselFyr C, Suback L, Brubaker L, Van Den Eeden SK, Brown JS. Reprodutive risks for incontinence study at Kaiser research group. Childhood urinary symtoms predict adult overactive bladder symptoms. J Urol. 2006; 175(3): 989-93.
6. Minassian VA, Langroudi MH, Parekh M, Poplawsky D, Lester Kirchner H, Sartorius J. Childhood dysfunction voiding is diferentially associated with incontinence subtypes in women. World J Urol. 2012; 30(1): 111-5.
7. Trigo-Rocha F, Gomes CM. Bexiga hiperativa. In: Rubinstein I e col. Incontinência Urinária na Mulher. Rio de Janeiro: Atheneu. Séries - Clínicas Brasileiras de Urologia. Vol 1, 2001. p. 89–100.
8. Homma Y, Yoshida M, Seki N, Yokoyama O, kakizaki H, Gotoh M, YamanishiT, Yamaguchi O, Takeda M, Nishizawa O. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome—overactive bladder symptom score. Urol. 2006; 68 (2): 318 – 23.
9. Rubinstein I, Rubinstein M, Cavalcanti AG, Meireles G. Tratamento fisioterápico da bexiga hiperativa. In: Amaro JL, Haddad JM, Trindade JCS, Ribeiro RM. Reabilitação do Assoalho Pélvico nas disfunções urinárias e anorretais. São Paulo: Segmento Farma; 2005.p.169-75.
10. Amaro JL, Gameiro MOO, Padovani CR. Treatment of urinary stress incontinence by intravaginal electrical stimulation and pelvic floor physiotherapy. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2003; 14: 204-8.
11. Gameiro MO, Amaro JL. Eletroestimulação. In: Amaro JL, Haddad JM, Trindade JCS, Ribeiro RM. Reabilitação do Assoalho Pélvico nas disfunções urinárias e anorretais. São Paulo: Segmento Farma; 2005.p.129-33.
12. Amaro JL, Gameiro MO, Kawano PR, Padovani CR. Intravaginal electrical stimulation: a randomized, double-blind study on the tre-

atment of mixed urinary incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005; 85 (5): 619-22.

13. Laycok J, Green RJ. Interferential therapy in the treatment of incontinence. Physioth. 1988; 74 (4): 161-8.
14. Wang AC, Chih SY, Chen MC. Comparison of electric stimulation and oxybutynin chloride in management of overactive bladder with special reference to urinary urgency: a randomized placebo-controlled trial.Urology.2006; 68 (5) 999 -1004.
15. Jesus L E. Disfunção miccional - doença funcional e social. Rev Col Bras Cir [periódico na Internet]. 2012; 39(2): 85. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912012000200001.
16. Hoebeke P. New horizons in managing lower urinary tract dysfunction in children. J Urol. 2010; 184(2): 417-8.
17. Chase J, Austin P, Hoebeke P, McKenna P. The management of dysfunctional voiding in children: a report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. J Urol. 2010; 183 (4):1296-302.
18. Chase JW, Homsy Y, Siggaard C, Sit F, Bower WF. Functional constipation in children. J Urol. 2004; 171(6):2641-3.
19. Franco I, Cagliostro S, Collet-Gardere T. Treatment of lower urinary tract symtoms in children with constipation using tagaserod therapy. Uro Today Int J. 2010; 3:3.
20. Klijn AJ, Asselman M, Vijverberg MA, Dik P, de Jong TP. The diameter of the rectum on ultrassonography as a diagnostic tool for constipation in children with dysfunction voiding. J Urol. 2004; 172 (5): 1986-8.
21. Bower WF, Yip SK, Yeung CK. Dysfunctional elimination symtoms in childhood and adulthood. J Urol. 2005; 174 (4):1623-7.
22. Pijpers MA, Tabbers MM, Benninga MA, Berger MY. Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based: a systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures. Arch Dis Child. 2009; 94 (2):117-31.
23. Kilic N, Balkan E, Akgoz S, Sen N, Dogruyol H. Comparison of the effectiveness and side-effects of tolterodine and oxybutynin in children with detrusor instability. Int J Urol. 2006; 13 (2):105-8.
24. Feng WC & Churchill BM. Dysfunctional elimination syndrome in children without obvious spinal cord diseases. Pediatr Clin North Am. 2001; 48 (6): 1489-1504.
25. Bauer RM, Gozzi C, Hübner W, Nitti VW, Novara G, Peterson A, Sandhu JS, Stief CG. Contemporary management of postprostatectomy incontinence. Eur Urol. 2011; 59 (6):985-96.
26. Berghmans LCM, Van Waalwijk van Door ESC, Nieman FHM, de Bie RA, van den Brandt PA, Van KerrebroeckPh EV. Efficacy of physical therapeutic modalities in women with proven bladder overactivy. Eur Urol. 2002; 41(6): 581-8.
27. Chantraine A, Gobelet C, Ziltner JL. Electroterapia. Enciclopédia Médico-Quirúrgica. Paris: Elsevier; 2001.p.E 26-145-A-10, 1-24.
28. McGuire E, Shi-Chun Z, Horwinsk ER, Lytton B. Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. J Urol. 1983; 129:78 - 9.
29. Amarenco G, Ismael S, Even-Scheneider, Raibaut P, Demaille-Wlodyka S, Parrate B. Urodynamic effect of acute transcutaneos posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. J Urol. 2003; 169: 2210-5.
30. Govier F E, Litwiller S, Nitti V, Kreder KJ Jr, Rosenblatt P: Percutaneous afferent neuromodulation for the refractory overactive bladder: results of a multicenter study. J Urol. 2001; 165:1193-8.
31. Finazzi-Agro E, Petta F, Sciobica F, Pasqualetti P, Musco S, Bove P: Percutaneous tibial nerve stimulation effects on detrusor overactivity incontinence are not due to a placebo effect: a randomized, double -blind, placebo controlled trial. J Urol. 2010; 184 (5)**:** 2001-6.
32. Peters KM, Carrico DJ, Perez-Marrero RA, Khan AU, Wooldridge LS, Davis GL, MacDiarmid SA: Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus Sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUmiT trial. J Urol. 2010; 183 (4): 1438-43.
33. Wang AC, Wang YY, Chen MC. Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic floor muscle training, and electrical stimulation in the management of overactive bladder. Urol. 2004; 63(1): 61-6.
34. NorgaardJP & Djurhuus JC. Treatment of detrusor sphincter dyssinergia by biofeedback. Urol Int. 1982; 37: 236-9.
35. Vivjeberg MAW, Elzinga-Plomp A, Messer AP, van Gool JD, de Jong TP. Bladder rehabilitation, the effect of a cognitive training program on urge incontinence. Eur Urol. 1997; 31: 68 -72.
36. Herndon CDA, Decambre M & McKenna PH. Interactive computer games for treatment of pelvic floor dysfunction. J Urol. 2001; 166 (6): 1893-8.
37. Glazier DB, Ankem MK, Ferlise V, Gazi M, Barone JG. Utility of biofeedback for the daytime syndrome of urinary frequency and urgency of childhood. Urol. 2001; 57(4): 791-94.
38. Kibar Y, Demir E, Irkilata C, Ors O, Gok F, Dayanc M. Effect of biofeedback treatment on spinning top urethra in children with voiding dysfunction. Urol. 2007; 70(4):781-4.
39. Paddison KRGN. Complying with pelvic floor exercises: a literature review: an update. Nurs Stand. 2002; 16 (39):33-8.
40. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Treating nocturnal enuresis in children: review of evidence. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2004; 31(4):223-34.
41. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane database of systematic reviews. 2005(2):CD002911.
42. Porena M, Costatini E, Rociola W, Mearini E. Biofeedback successfully cures detrusor-sphincter dyssynergia in pediatric patients. J Urol. 2000; 163: 1927-31.
43. Lordêlo P, Benevides I, Kerner EG, Teles A, Lordêlo M, Barroso U Jr. Treatment of non-monosymptomatic nocturnal enuresis by transcutaneous parasacral electrical nerve stimulation. J Pediatr Urol. 2010; 6(5): 486-9.
44. Barroso U Jr, Tourinho R, Lordêlo P, Hoebeke P, Chase J. Electrical stimulation for lower urinary tract dysfunction in children: a systematic review of the literature. Neurourol Urodyn. 2011; 30(8):1429-36.

Capítulo 49

Dr. Marcio Josbete Prado
Dr. Rogério Matos Araujo

Incontinência urinária feminina e prolapso pélvico – epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico

Palavras-chave: prolapso, vagina, útero, cistocele e retocele

Incontinência urinária

Introdução

A Sociedade Internacional de Continência (ICS) define incontinência urinária (IU) como qualquer perda involuntária de urina.[1] Dentro deste critério enquadram-se várias etiologias de incontinência urinária, como malformações do esfíncter e uretra ou causas funcionais como Bexiga Hiperativa (Ver Quadro 1). Sempre que avaliamos um paciente com incontinência urinária é importante termos em vista este quadro etiológico. Como exemplo da importância desta abordagem vemos em publicação[2] que os autores avaliando pacientes com agenesia sacral encontraram duas pacientes submetidas a várias cirurgias para tratamento de incontinência urinária de esforço, por não ter sido realizado o diagnóstico de malformação sacral.

Dentro da uroginecologia a incontinência urinária de esforço é a etiologia mais frequentemente abordada. Incontinência urinária de esforço é definida como síndrome clínica de perda de urina aos esforços (tosse ou qualquer esforço abdominal), por via uretral na ausência de contração vesical involuntária.[1] A contração vesical involuntária clinicamente se manifesta por urgência miccional, sendo definida clinicamente como bexiga hiperativa. Bexiga hiperativa (BH) é quadro clínico caracterizado por urgência miccional[1], com perdas (BH úmida) ou sem perdas (BH seca).

***Quadro 1**. Classificação da incontinência urinária.*

Classificação
Extrauretral
• Fístulas urinárias - Vesico (uretro) vaginal - Ureterovaginal
• Malformações congênitas - Epispádias / Extrofias / Cloacas - Ectopias ureterais
Via uretral
• Malformações congênitas - Epispádia - Ectopias ureterais
Causas neurológicas (bexiga neurogênica)
• Insuficiência esfincteriana - Iatrogênica - Cicatriciais - Tumores
• Incontinência paradoxal - Estenose uretral - Distúrbio de esvaziamento
• Bexiga hiperativa - Idiopática - Irritativa - Senil
• Incontinência Urinária de Esforço
• Incontinência Urinária de Esforço Mista

Epidemiologia

A prevalência de IU varia conforme as variáveis estudadas[3,4], gravidade dos sintomas, comprometimento da qualidade de vida, idade, sexo e internação em instituição de idosos são alguns parâmetros estudados que determinam resultados de prevalência muito diferentes. A prevalência de IUE em mulheres entre 45 e 60 anos varia entre 25 a 35% e a anual de 2 a 11%[5], conforme os parâmetros ou forma de avaliação utilizados. No gráfico 1 vemos a incidência variando conforme a idade.[6] Incontinência urinária é a patologia mais frequentemente encontrada na população acima de 40 anos (Gráfico 2).[7] Em dados levantados nos Estados Unidos da América o custo total do tratamento de IU ultrapassa a casa dos 16 bilhões de dólares anuais (Quadro 2).

Gráfico 1. *Prevalência de incontinência urinária com a idade.*

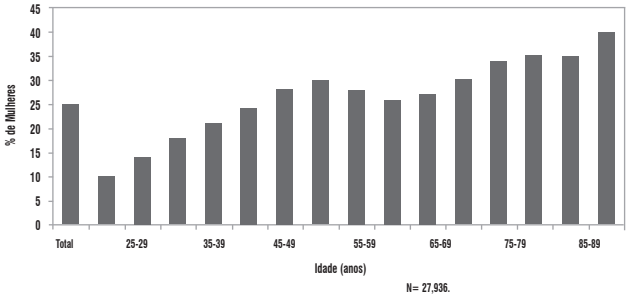
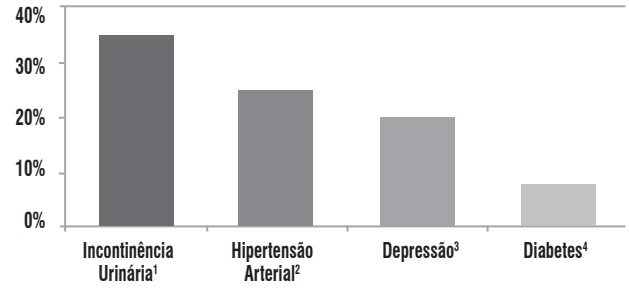


Gráfico 2. *Moléstias mais frequentes na população idosa.*



1. Hampel C, et al. Urology. 1997;50(suppl 6A):4-14.
2. American Heart Association. Electronic Citation; 2001.
3. American Family Physician. Electronic Citation; 2001.
4. NIDDK. Electronic Citation; 2001.

Quadro 2. *Incontinência urinária.*

Incidência e Custos Anuais com a Patologia nos Estados Unidos da América
3 / 11 milhões de mulheres
1 em 4 mulheres entre 30 e 59 anos
50% idosos institucionalizados
U$ 16,4 bilhões/ano
U$ 11,2 bilhões em programas saúde
U$ 5,2 bilhões em instituições
U$ 1,1 bilhão em produtos descartáveis

Fisiopatologia da IUE

A continência urinária depende de vários mecanismos e condições. Integridade anatômica, integridade neurológica, bem como estado mental e cognitivo íntegros são fundamentais para a continência. Os mecanismos neurológicos da continência são bastante complexos e envolvem mecanismos corticais, medulares e periféricos, envolvendo desde inervação simpática, parassimpática e motora. Envolve mecanismos anatômicos de sustentação, de elasticidade e resistência.[8]

Diferentemente dos homens, as mulheres não apresentam esfíncter anatomicamente bem definido. Nos homens, a uretra mantém íntima relação com a musculatura perineal, que a circunda, formando no nível da uretra membranosa estrutura muscular que circundando a uretra funciona como esfíncter uretral. Na mulher, existem mecanismos que mantêm a continência urinária (Quadro 3). O tônus da musculatura intrínseca uretral, a musculatura estriada periuretral, a elasticidade uretral e o coxim submucoso uretral formam um conjunto de fatores que mantêm a continência basal em repouso e são classificados como mecanismo intrínseco uretral. Podem manter a continência até níveis pressóricos vesicais de 60 cmH_2O. Aos esforços, a pressão intravesical pode atingir pressões acima de 200 cmH_2O e os mecanismos intrínsecos não são suficientes para manter a continência. Quando ocorre um aumento súbito da pressão abdominal, a pressão é transmitida para a bexiga ocorrendo, nas mulheres normais, transmissão da pressão para a uretra, elevando a pressão uretral. Ocorrendo elevação de pressão na bexiga e uretra na mesma proporção, não ocorre perda. Nas pacientes com IUE a transmissão não ocorre na mesma proporção elevando a pressão vesical, não havendo elevação da pressão na uretra acarretando perda de urina aos esforços (Figura 1). Esse mecanismo da transmissão da pressão para o terço proximal uretral é classificado como extrínseco e para que ocorra é necessário que o terço proximal uretral receba bem a pressão e esse fator é fundamental nessa área chamada Zona Crítica de Elasticidade Uretral.[9]

Quadro 3. *Fatores de continência na mulher.*

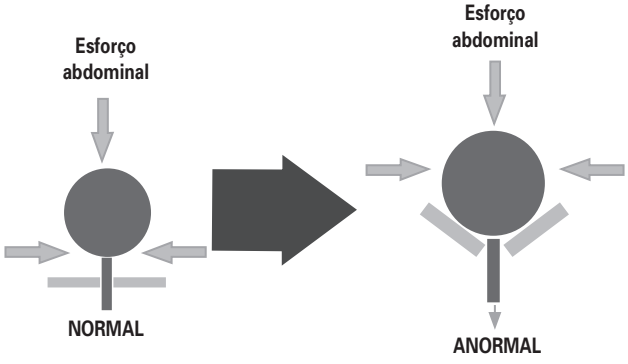
Fatores de Continência	
• Congestão vascular submucosa • Tecido clástico intrínseco • Musculatura lisa intrínseca • Musculatura estriada periuretral • Transmissão da pressão abdominal*	Mecanismos Intrínsecos

**Responsável por 80% de resposta pressórica à tosse*

Para que os mecanismos uretrais da continência atuem é fundamental manter-se em posição anatômica, por meio dos suportes anatômicos e do assoalho pélvi-

co. O comprometimento desses suportes tem causas variadas como a própria qualidade do colágeno individual, porém está mais sujeito a alterações consequentes a gravidez e paridade, que não só atuam por meio de mecanismos hormonais preparando a pélvis para a passagem do feto no parto, mas também pela própria lesão mecânica causada pelo passagem da criança no parto. A correta assistência ao parto ameniza esses efeitos, porém a recuperação depende de mecanismos individuais de cada mulher, para sua perfeita recuperação.

Figura 1. *Transmissão da pressão para uretra em pacientes normais e com incontinência urinária de esforço.*

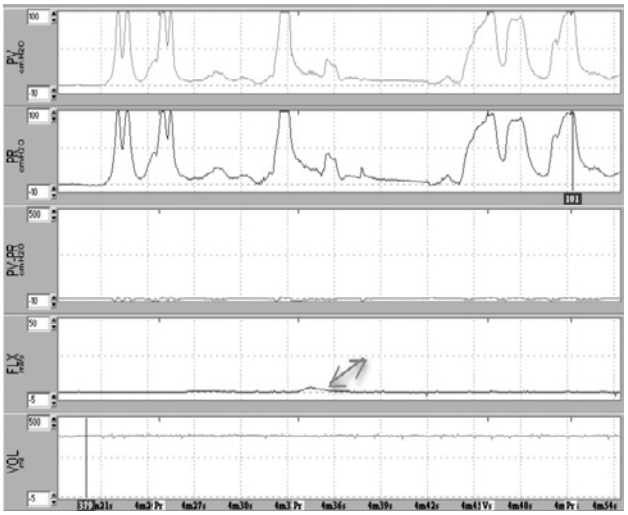


Outro fator que pode interferir nesses mecanismos de suporte é o aumento da pressão abdominal de forma crônica, conforme observado nas pacientes com Doença Pulmonar Crônica Obstrutiva, frequentemente associado a tabagismo ou causa asmática.

Doenças neurológicas podem comprometer a continência por causarem lesões neurológicas que afetam os mecanismos intrínsecos uretrais com lesões do sistema simpático ou mesmo da inervação da musculatura esquelética como diabetes, hérnias discais ou malformações congênitas como agenesia sacral. Tais doenças podem simular IUE, porém é de fundamental importância o diagnóstico diferencial, pois como existe comprometimento dos mecanismos intrínsecos uretrais, cirurgias para correção de IUE não tratam da incontinência urinária nesta situação e muitas vezes, cirurgias obstrutivas e cateterismo intermitente podem ser a opção terapêutica mais indicada.

Em 1993 Petros[9] publicou trabalho mostrando a importância da correção conjunta dos prolapsos e da incontinência para manutenção dos mecanismos de sustentação mantendo continência urinária. Descreveu o direcionamento das forças levando as forças anteriores a continência urinária e as forças posteriores, continência fecal e estabilidade vesical. A descrição do ligamento pubouretral veio permitir mudança do paradigma do tratamento da IUE. Petrus descreveu com riqueza de detalhes o ligamento pubouretral que fixando a uretra ao púbis, no momento do esforço, causa angulação da uretra impedindo as perdas (Figura 2). A compreensão desse novo mecanismo de continência, veio permitir a realização de cirurgia no nível do 1/3 médio uretral, para tratar IUE, evitando abordar o colo vesical para suspendê-lo e colocar a uretra proximal sob influência da pressão abdominal.

Figura 2. *Estudo urodinâmico de paciente com Incontinência Urinária de esforço.*



Observar no terceiro gráfico (PV-PR), que é o resultado da subtração da pressão vesical (PV) menos a pressão abdominal (PR), é uma Linha isobárica no zero, caracterizando ausência de contração. As perdas são caracterizadas por aparecimento de fluxo no quarto gráfico (FLX).

Sustentação uretral

Fáscia endopélvica é o mecanismo de suporte uretral que observamos mais facilmente quando dissecamos a uretra por via suprapúbica. Recobre o músculo elevador do ânus e se insere lateralmente no arco tendíneo e se estende do arco púbico até a espinha isquiática de cada lado, local também de fixação da porção horizontal da fáscia pubocervical e do septo retrovaginal.

A sustentação de toda a uretra depende da integridade dos ligamentos uretropélvicos, da fáscia pubocervical, e das conexões da vagina e dos tecidos periuretrais aos músculos e fáscias do assoalho pélvico. É a fáscia endopélvica e fáscia uretropélvica que inserindo-se no arco tendíneo, o mecanismo principal, que mantém a uretra tópica.

Diagnóstico IUE

O diagnóstico de IUE é basicamente clínico seguindo-se critério da Sociedade Internacional de Continência (ICS).[1] A ICS define Incontinência Urinária como perda de urina aos esforços, via uretral na ausência de hiperatividade detrusora. Seguindo-se este critério, pacientes que tenham queixas de perda de urina aos esforços, comprovada pelo observador

como sendo via uretral aos esforços, sem queixa de urgência miccional, sintoma clínico da hiperatividade detrusora, tem diagnóstico de IUE e pode ser tratada como tal. A presença de perdas por urgência miccional ou mesmo urgência miccional típica, sem perdas, constitui diagnóstico de bexiga hiperativa[1], que é a tradução clínica de contrações vesicais involuntárias (caracterizadas no estudo urodinâmico como hiperatividade detrusora).

Anamnese

Como o diagnóstico é basicamente clínico, anamnese é de absoluta importância.[10] Pacientes com história típica de perdas aos esforços têm abordagem diagnóstica basicamente clínica. As pacientes com história de urgência miccional pura, com ou sem perdas já podem ter a suspeita diagnóstica de bexiga hiperativa. Associação entre urgência miccional e perdas por esforços é o achado clínico sugestivo de Incontinência Urinária Mista. É importante na decisão terapêutica a intensidade das perdas, necessidade de uso de proteção para perdas, antecedentes obstétricos, queixa de prolapso genital, passado obstétrico, história menstrual, cirurgias prévias para correção de incontinência urinária ou prolapso genital. Têm fundamental importância sintomas neurológicos, passado de doença neurológica, cirurgias pélvicas, antecedentes de radioterapia e estado hormonal.

Diário miccional

É de fundamental importância a realização de diário miccional para avaliarmos pacientes com disfunção miccional. Diário miccional de 24 a 72 horas realizado de forma simples, com horário e volume urinado, pode trazer informações importantes e pode nos permitir realizar suspeitas diagnósticas que só pela queixa clínica podem passar despercebidas. Avaliação do volume diurno e noturno pode nos permitir diagnóstico de inversão do ritmo miccional diário, firmando diagnóstico de nictúria. Em pacientes com bom nível cognitivo, que permita a anotação associada dos episódios de urgência e volume ingerido, pode ser útil.

Pad test

A quantificação de medida de perdas em períodos de 2 a 24 horas é muito utilizada em pesquisa clínica, mas de uso na prática diária, muito limitada, principalmente pelo gasto de tempo para realizá-la, bem como necessidade de monitorar o peso dos protetores utilizados necessitando acompanhamento de técnico treinado.

Exame físico

Ao lado da história clínica o exame físico traz informações valiosas para o correto diagnóstico e tratamento. A comprovação de perdas aos esforços pode ser achado que complementado pelos dados da anamnese, firma o diagnóstico de IUE.

A presença de prolapso pode indicar a necessidade de complementação do tratamento da IUE com complementação do tratamento dos prolapsos, não só para tratarmos patologia associada, mas também permitir bom resultado.[11] É inaceitável corrigirmos a IUE em paciente com prolapso genital grave, sem tratarmos conjuntamente o prolapso.

Exame neurológico sumário do períneo pode nos trazer informações importantes quanto a inervação perineal, ou seja, inervação S2 – S4, que é o mesmo nível de inervação vesicouretral (sensitiva e parassimpática).

Exames de imagem

Ultrassonografia dinâmica pélvica evidencia a mobilidade do colo vesical, porém por sua baixa correlação com a clínica, tem sido bem pouco utilizada.[12] Ressonância nuclear magnética traz boas informações sobre as alterações anatômicas e pode ser útil em casos de múltiplos tratamentos prévios, porém em função dos custos e pouca utilidade na prática clínica, tem sido reservada a trabalhos de pesquisa.[13]

Estudo urodinâmico

Tem sido muito debatido nos últimos anos o uso de urodinâmica de rotina em pacientes com IUE. Por se tratar de exame de avaliação da dinâmica vesicouretral seria o exame fundamental na avaliação de qualquer disfunção vesicouretral. Porém, a literatura tem apresentando controvérsias quanto a utilidade desse estudo na IUE, e sua correlação com a clínica[14] com pouca mudança em relação ao correto diagnóstico da IUE, não havendo diferença de resultados de cura de incontinência entre pacientes com IUE diagnosticados clinicamente, que realizam urodinâmica ou não.

Porém o estudo urodinâmico pode ser útil com a informação de sensibilidade vesical, resíduo pós-miccional, déficit de contração vesical, intensidade de perdas e presença ou não de hiperatividade detrusora. O resíduo pós-miccional pode ser fator prognóstico quanto a retenção urinária no pós-operatório ocorrendo maior incidência de retenção em pacientes que apresentam volume residual superior a 20% da capacidade vesical. Assim, devemos estar mais alertas quanto à possibilidade de retenção pós-operatória, e também alertarmos a paciente sobre possibilidade de necessidade de cateterismo vesical por maior período no pós-operatório.

A presença de hiperatividade detrusora é fator importante na melhora da qualidade de vida no pós-operatório da IUE.[15] Desse modo, pacientes que apresentam hiperatividade detrusora no achado urodinâmico pré-operatório apresentam índice muito menor de satisfação com a cirurgia do que as que não apresentam.

No quadro 4 temos as orientações quanto a realização de estudo urodinâmico e grau de recomendação, segundo a Sociedade Europeia de Urologia.[16]

Quadro 4. Orientações da Sociedade Europeia de Urologia, com o grau de recomendação.

Orientação OBS: Refere-se apenas a adultos sem alterações neurológicas com incontinência urinária	Grau de recomendação
Médicos que realizam avaliação urodinâmica em pacientes com incontinência urinária devem: 1- Certificar-se de que o exame reproduz os sintomas do paciente; 2- Interpretar os resultados no começo do problema clínico; 3- Checar prontuários para controle de qualidade; 4- Lembrar-se de que pode haver variação fisiológica em um mesmo indivíduo.	C
Explicar aos pacientes que os resultados urodinâmicos podem ser úteis na discussão das opções terapêuticas, entretanto há limitações nas evidências de que a realização da avaliação urodinâmica alterará o tratamento da incontinência urinária.	C
Não realizar avaliação urodinâmica rotineira quando oferecer tratamento conservador para incontinência urinária.	B
Realizar avaliação urodinâmica quando os achados puderem mudar a escolha do tratamento cirúrgico.	C
Realizar avaliação urodinâmica antes de cirurgia para tratamento da incontinência urinária, caso existam sintomas de bexiga hiperativa, história de cirurgia prévia ou suspeita de dificuldade miccional.	C
Não realizar rotineiramente perfil pressórico uretral.	C

Prolapso genital

Introdução

Prolapsos de Órgãos Pélvicos (POP) é patologia frequente, afetando cerca de 20 a 30% das mulheres em idade reprodutiva.[17,18] Acima de 80% é assintomático[19] e refere-se a perda de suporte do útero, bexiga, intestino delgado, cólon ou reto, permitindo que um ou mais desses órgãos se projetem para dentro do canal vaginal. Portanto, o POP é uma condição que pode ser avaliada pela inspeção vaginal, na posição estática ou preferencialmente com manobra de esforço (Valsalva).

Por razões clínicas, o grau do POP é frequentemente medido como: acima do introito vaginal no nível do anel/membrana himenal, no introito ou abaixo do introito vaginal com ou sem manobra de Valsalva. A Sociedade Internacional de Continência (ICS) descreveu padronização em 1996, com finalidade de entendimento global e para melhor comparação científica, denominada ICSPOP quantification (POPQ).[20] O POPQ descreve os achados anormais tendo como referência o anel himenal, sem levar em consideração os sintomas e/ou o grau de desconforto referido pelas pacientes.

A validação desse sistema mostrou-se efetiva e reprodutível[21] e com propósitos científicos é consenso utilizar o sistema POPQ, ainda que existam fracas evidências em separar o que é variação normal POP moderado.[22] O diagnóstico do POP com base somente nos sintomas referidos pelas paciente é extremamente difícil pela falta de sensibilidade e especificidade da maioria dos sintomas atribuídos ao POP.[23] A única exceção é a sensação de "bola" na vagina que é fortemente associada a POP abaixo do anel himenal.[24] Em estudo avaliando 110 mulheres avaliadas para POP questionadas somente sobre "bola" saída na vagina, teve sensibilidade de 84% e especificidade de 94% para POP abaixo do anel himenal no exame físico.[25]

Os sintomas naturalmente referidos ao POP são: sensação de "bola vaginal", peso na vagina, "alguma coisa saindo de dentro...", necessidade de redução digital para urinar ou defecar dentre outros, podendo ainda ser encontradas alterações intestinais, disfunções miccionais e sintomas sexuais, que podem ou não ser atribuídos ao POP, que podem causar prejuízo evidente na qualidade de vida.[26] Muitas dessas mulheres sintomáticas podem ser tratadas conservadoramente, com medidas comportamentais e fisioterapia ou podem escolher o tratamento cirúrgico utilizando a correção "sítio específica" dos defeitos com ou sem utilização de telas, o que tem sido associado a um risco maior de complicações, como exposição de telas, fístulas vesicais ou recorrência dos sintomas.[27] Nesse sentido, é imperativo obter dados precisos da anatomia do assoalho pélvico e saber qual o grau de desconforto produzido, para que se possa fazer uma escolha adequada das necessidade e dos tipos de tratamentos a serem empregados nesta patologia, além de um consentimento esclarecido extremamente detalhado.

Epidemiologia

A prevalência do POP varia conforme a definição empregada. Quando se utiliza unicamente o sintoma "bola na vagina" a prevalência varia entre 5% e 10%[28,29], quando se ampliaram os sintomas referidos pelas pacientes, para qualquer desconforto pélvico e/ou a necessidade de redução digital da vagina ou do períneo para defecar, a prevalência subiu para 23% a 28%.[30]

A incidência anual de novos casos de POP é pouco conhecida. Em estudo utilizando 259 mulheres na menopausa, com útero, em programa de reposição hormonal, avaliadas anualmente por meio do POPQ durante 03 anos, a incidência de novos POP foi de 26% no primeiro ano e de 40% no terceiro ano, a definição de POP empregada nesse estudo era quando ocorria uma protrusão vaginal além do anel himenal.[31]

Os fatores de risco para desencadear um POP são multifatoriais e pouco compreendidos e os principais estão listados abaixo.

Disfunção intestinal (DI)

A DI é altamente prevalente nas mulheres e compreende uma ampla variedade de sintomas, abrangendo constipação intestinal, defecação incompleta, tenesmo, urgência fecal e auxílio digital para facilitar a defecação. Pelo menos 27% da população de países industrializados tem constipação

crônica e a associação entre esse problema e POP varia de 20 a 53% dependendo da definição empregada.[32] Estudos de neurofisiologia têm demonstrado que podem ocorrer lesões na musculatura e na inervação do assoalho pélvico em mulheres constipadas crônicas, predispondo ao POP notadamente do compartimento posterior e no surgimento da rotura do períneo.

Cirurgia pélvica (CP)

A história pregressa de CP, em especial a histerectomia, tem sido apontada como fator de risco para o desenvolvimento de POP com uma incidência variando entre 3,2% e 11,6%.[33,34]

Genética e história familiar

A incontinência urinária de esforço (IUE) e POP tem transmissão familiar mediada por fatores genéticos associados aos fatores ambientais com incidência familiar chegando até a 30%.[35]

Fatores étnicos e raciais

POP é mais comum em caucasianas. Hispânicas em comparação com mulheres afro-americanas apresentam maior incidência de POP (607-610), porém o risco racial pode modificar conforme a população estudada, semelhantemente ao que ocorre na zona rural de Gâmbia, onde a incidência de POP é de até 47%.[36]

Gemelaridade

Estudos entre gêmeos monozigóticos sugerem que a hereditariedade contribui para facilitar o desenvolvimento de POP, entretanto, a presença de fatores ambientais é essencial.

Fatores obstétricos

O debate sobre o tipo de parto (cesariano ou via vaginal) interferir no desenvolvimento do POP ainda não pode ser firmado. Estudo randomizado e controlado sobre o tipo de parto, por razões éticas, não pode ser realizado, porém, estudos observacionais indicam que o parto aumenta o risco de desenvolvimento de POP na maturidade e as evidências sugerem que o número de partos aumenta o risco. Não está claro se a cesárea previne o POP, mas muitos estudos sugerem que os partos realizados por via vaginal aumentam o risco de desenvolvimento de POP.[18]

Outros fatores

Estilo de vida e nível socioeconômico parecem estar associados ao risco aumentado de desenvolvimento do POP, bem como a presença de certas patologias com o risco de causa e efeito ainda indeterminados.[37]

Fisiopatologia do POP

O suporte natural dos órgãos pélvicos depende da integridade da fáscia endopélvica, dos tecidos conectivos, da musculatura do assoalho pélvico e da sua adequada inervação. Teoricamente se algum desses fatores está alterado pode ocorrer compensação com outro mecanismo, mas não substituição total de um mecanismo de sustentação. Quando um mecanismo está comprometido e outro mecanismo não consegue substituí-lo, pode surgir então os POP. Os conhecimentos atuais para saber quando e como isto acontece ainda não estão completamente esclarecidos.

Durante muitos anos o parto via vaginal tem sido considerado o principal causador do POP[36], entretanto, vários estudos epidemiológicos em determinadas comunidades têm descrito a presença de POP em mulheres que tiveram parto por via cesariana[38], levando a acreditar que a gravidez por si só levaria a algum grau de disfunção da anatomia do assoalho pélvico. Ainda não está completamente estudada a natureza do dano causado pela gravidez/parto e as correlações com o status hormonal, alterações no colágeno, elasticidade da parede vaginal, alterações da musculatura e na inervação do assoalho pélvico com associação ao envelhecimento, predisposição genética, obesidade, constipação crônica e a reposição hormonal.[39]

Níveis dos defeitos

Delancey[40] descreveu que o dano em determinadas estruturas poderia resultar em falhas ou defeitos com esperadas alterações na anatomia pélvica; atribuiu ainda três níveis de defeitos nos suportes com as suas esperadas consequências.

- Defeitos no suporte do nível 1

Defeitos no ligamento uterossacro, decorrentes de distensão ou ruptura nas suas fibras levariam a prolapso uterino ou a prolapso da cúpula vaginal.

- Defeitos no suporte do nível 2

Defeitos na fáscia endopélvica (FEP) anterior e na ruptura lateral do arco tendíneo da fáscia endopélvica levariam ao enfraquecimento ou ruptura da FEP com o surgimento da cistocele por defeito mediano, cistocele atribuída a defeito lateral e ainda o prolapso uterino ou o prolapso da cúpula vaginal.

- Defeitos no suporte do nível 3

Defeitos no períneo e na musculatura dos elevadores do ânus, em consequência de distensão ou ruptura da FEP e dos músculos bulbocavernosos levariam ao aumento do hiato genital (corpo perineal) e ao surgimento de retocele.

Diagnóstico do POP

Prolapso de órgãos pélvicos (POP) é a herniação de orgãos pélvicos por meio da parede vaginal e é diagnosticado com o auxílio de exame clínico. A história médica, inclusive obstétrica, familiar e pessoal é muito importante no sentido de se estabelecer correlação entre os achados do exame físico e a história pregressa das pacientes, correlacionando-os com a intensidade dos sintomas. A importância desses dados reflete-se no fato de que tratamento deve somente ser indicado nos casos sintomáticos.

Historicamente os POP eram classificados por meio de sistemas de quantificação e classificação que não eram reprodutivos e nem precisos. Em 1972, foi proposto por Baden método para classificar a integridade do suporte vaginal durante a manobra de Valsalva. Nesse exame pesquisa-se a presença de cistocele, retocele, enterocele e o prolapso uterino ou da cúpula vaginal tendo como ponto de reparo o hímen e a espinha isquiádica.

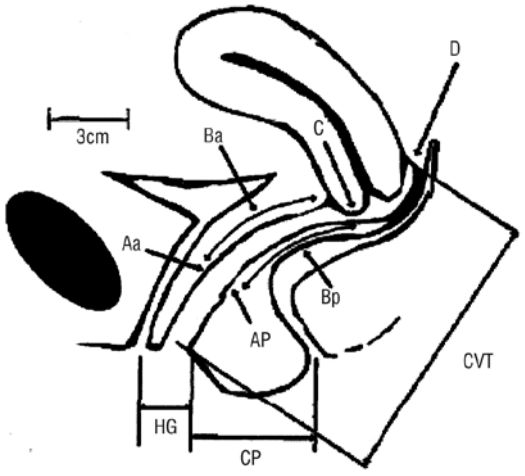
Prolapsos eram graduados de acordo com as referências anatômicas: quando atingissem a espinha isquiática (grau 1), entre a espinha isquiática e o hímen (grau 2) e além do hímen (grau 3), quando ultrapassavam o anel himenal (grau 4) e (grau 5) com eversão completa do útero ou fundo vaginal. Apesar de ser um método relativamente simples, seu caráter subjetivo e pouca reprodutibilidade fizeram com que esse método fosse preterido em nome de um novo sistema de classificação introduzido em 1996, denominado POPQ (*Pelvic Organ Prolapase Quantification*).[18]

Sistema POPq

O sistema POPq descreve objetivamente os defeitos das paredes anterior, apical e posterior mapeando toda a parede da vagina. Este método tem se mostrado reprodutível e os defeitos anatômicos podem ser correlacionados com os achados intraoperatórios (4d). Este tem sido o sistema de gradação e classificação dos POP proposto e preconizado pela Sociedade Internacional de Continência (ICS) e Sociedade Americana de Uroginecologia (AUGS).[41]

O exame é feito durante uma manobra de esforço procurando reproduzir os sintomas referidos das pacientes utilizando-se um espéculo monovalvar (Espéculo de Collins) com a finalidade de avaliar a parede vaginal anterior, posterior e apical. Estruturas acima do anel himenal são marcada com medidas em centímetros negativas e as medidas abaixo do hímen como positivas. Dessa maneira nove medidas são anotadas: duas na parede anterior, duas na parede posterior, duas apicais, duas externas e a medida do comprimento vaginal total. (Ver Figuras 3 e 4).

Figura 3. *Classificação de POPq.*



Pontos de referência:
Aa – Localizado na parede anterior a três centímetros do anel himenal;
Ba – Ponto mais distal da parede vaginal anterior ou cúpula vaginal se a paciente for histerectomizada;
C – Lábio anterior do colo uterino ou cúpula vaginal;
Ap – Localizado na parede posterior a três centímetros do anel himenal;
Bp – Ponto mais distal da parede posterior ou da cúpula vaginal;
D – Fórnice vaginal posterior;
HG – Hiato genital, medida entre o meato uretral e a parede posterior no hímen;
CP – Corpo perineal, medida entre a parede posterior e o ânus;
CVT – Comprimento total da vaginal, medida desde o ápice vaginal e o anel himenal.

Figura 4. *Exemplo Normal – Classificação POPq.*

+3 Aa	+3 Ba	+3 C
4,5 HG	1,5 CP	8 CVT
+3 Ap	+3 Bp	---------- D

HG: hiato genital; CP: corpo perineal; CVT: comprimento vaginal total;
Aa: ponto A da parede anterior; Ba: ponto B da parede anterior; C: ponto C;
Ap: ponto A da parede posterior; Bp: ponto B da parede posterior; D: ponto D.

Essas medidas permitem uma troca de informações entre os pesquisadores de maneira padronizada e objetiva facilitando a comparação dos resultados. A partir dessas medidas, a gradação dos POP pode ser feita da seguinte maneira:

Grau zero: sem descida das estruturas com o esforço;

Grau um: o ponto mais prolapsado está a um centímetro do anel himenal;

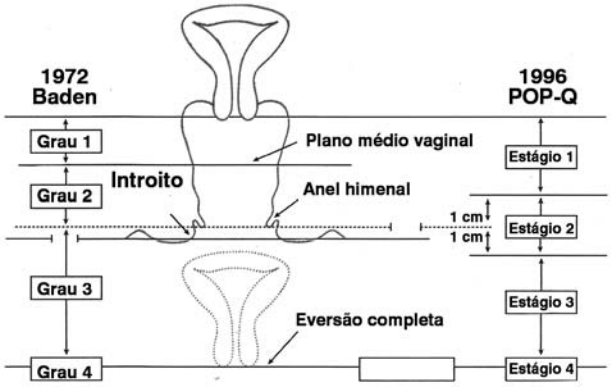
Grau dois: variando de um centímetro antes ou depois do hímen;

Grau três: ponto acima de um centímetro do anel himenal, sem eversão completa da vagina;

Grau quatro: eversão vaginal completa.[42-44]

Comparação entre classificação de Baden e do POP-Q consta na figura 5.

Figura 5. *Comparação entre o sistema de classificação Baden e POPq.*



Conclusões

O sistema de classificação de Prolapso POPQ parece complicado, sem aplicação prática, mas à medida que o profissional vai se familiarizando com as referências anatômicas e se descreve os casos com este método, não há dificuldade em sua realização de rotina.

Sugerimos uma leitura atenta das referências recomendadas, associadas a um judicioso exame clínico com a finalidade de interpretar adequadamente os defeitos, correlacionando-os com os sintomas.

O resultado cirúrgico será tão melhor quanto mais acurado for o conhecimento da anatomia do assoalho pélvico e o diagnóstico das anormalidades encontradas.

Referências

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van KP, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 2002;21(2):167-78.
2. Borrelli M, Bruschini H, Nahas WC, Figueiredo JA, Prado MJ, Spinola R, Walligora M, Freire GC, de Goes GM. Sacral agenesis: why is it so frequently misdiagnosed? Urology 1985 Oct;26(4):351-5.
3. Offermans MP, Du Moulin MF, Hamers JP, Dassen T, Halfens RJ. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in nursing home residents: a systematic review. Neurourol Urodyn 2009;28(4):288-94.
4. Long RM, Giri SK, Flood HD. Current concepts in female stress urinary incontinence. Surgeon 2008 Dec;6(6):366-72.
5. Wennberg AL, Molander U, Fall M, Edlund C, Peeker R, Milsom I. Lower urinary tract symptoms: lack of change in prevalence and help-seeking behaviour in two population-based surveys of women in 1991 and 2007. BJU Int 2009 Oct;104(7):954-9.
6. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trondelag. J Clin Epidemiol 2000 Nov;53(11):1150-7.
7. Hampel C, Wienhold D, Benken N, Eggersmann C, Thuroff JW. Definition of overactive bladder and epidemiology of urinary incontinence. Urology 1997 Dec;50(6A Suppl):4-14.
8. Long RM, Giri SK, Flood HD. Current concepts in female stress urinary incontinence. Surgeon 2008 Dec;6(6):366-72.
9. Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. Scand J Urol Nephrol Suppl 1993;153:1-93.
10. Velazquez Sanchez MP, Gorbea C, V, Iris de la CS, Ramirez Melgar EA, Solano S, Sr., Lopez Munoz NA, Rodriguez CS, Kunhardt R, Jr., Delgado UJ, Neri Ruz ES. [Clinical practice guidelines. Diagnostic and management of stress urinary incontinence]. Ginecol Obstet Mex 2009 Oct;77(10):S277-S329.
11. Duecy EE, Pulvino JQ, McNanley AR, Buchsbaum GM. Urodynamic prediction of occult stress urinary incontinence before vaginal surgery for advanced pelvic organ prolapse: evaluation of postoperative outcomes. Female Pelvic Med Reconstr Surg 2010 Jul;16(4):215-7.
12. Khan Z, Mieza M, Bhola A. Relative usefulness of physical examination, urodynamics and roentgenography in the diagnosis of urinary stress incontinence. Surg Gynecol Obstet 1988 Jul;167(1):39-44.
13. Beyersdorff D, Tunn R, Rieprich M, Taupitz M, Fischer T, Hamm B. [Contribution of MRI in diagnosis of urinary stress incontinence without concomitant urogenital prolapse]. Rofo 2001 Jul;173(7):601-5.
14. Nager CW, Kraus SR, Kenton K, Sirls L, Chai TC, Wai C, Sutkin G, Leng W, Litman H, Huang L, Tennstedt S, Richter HE. Urodynamics, the supine empty bladder stress test, and incontinence severity. Neurourol Urodyn 2010 Sep;29(7):1306-11.
15. Houwert RM, Venema PL, Aquarius AE, Bruinse HW, Kil PJ, Vervest HA. Predictive value of urodynamics on outcome after midurethral sling surgery for female stress urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 2009 Jun;200(6):649-12.
16. Thuroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, Hampel C, Neisius A, Schroder A, Tubaro A. [EAU Guidelines on Urinary Incontinence]. Actas Urol Esp 2011 Jul;35(7):373-88.
17. Samuelsson EC, Victor FT, Tibblin G, Svardsudd KF. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. Am J Obstet Gynecol 1999 Feb;180(2 Pt 1):299-305.
18. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. Am J Obstet Gynecol 2002 Jun;186(6):1160-6.
19. Subak LL, Waetjen LE, van den ES, Thom DH, Vittinghoff E, Brown JS. Cost of pelvic organ prolapse surgery in the United States. Obstet Gynecol 2001 Oct;98(4):646-51.
20. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, Shull BL, Smith AR. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. Am J Obstet Gynecol 1996 Jul;175(1):10-7.
21. Hall AF, Theofrastous JP, Cundiff GW, Harris RL, Hamilton LF, Swift SE, Bump RC. Interobserver and intraobserver reliability of the proposed International Continence Society, Society of Gynecologic Surgeons, and American Urogynecologic Society pelvic organ prolapse classification system. Am J Obstet Gynecol 1996 Dec;175(6):1467-70.
22. Weber AM, Abrams P, Brubaker L, Cundiff G, Davis G, Dmochowski RR, Fischer J, Hull T, Nygaard I, Weidner AC. The standardization of terminology for researchers in female pelvic floor disorders. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2001;12(3):178-86.
23. Ellerkmann RM, Cundiff GW, Melick CF, Nihira MA, Leffler K, Bent AE. Correlation of symptoms with location and severity of pelvic organ prolapse. Am J Obstet Gynecol 2001 Dec;185(6):1332-7.
24. Swift SE. The distribution of pelvic organ support in a population of female subjects seen for routine gynecologic health care. Am J Obstet Gynecol 2000 Aug;183(2):277-85.
25. Lukacz ES, Lawrence JM, Buckwalter JG, Burchette RJ, Nager CW, Luber KM. Epidemiology of prolapse and incontinence questionnaire: validation of a new epidemiologic survey. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2005 Jul;16(4):272-84.
26. Tegerstedt G, Maehle-Schmidt M, Nyren O, Hammarstrom M. Prevalence of symptomatic pelvic organ prolapse in a Swedish population. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2005 Nov;16(6):497-503.
27. Subramanian D, Szwarcensztein K, Mauskopf JA, Slack MC. Rate, type, and cost of pelvic organ prolapse surgery in Germany, France, and England. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009 Jun;144(2):177-81.
28. Handa VL, Garrett E, Hendrix S, Gold E, Robbins J. Progression and remission of pelvic organ prolapse: a longitudinal study of menopausal women. Am J Obstet Gynecol 2004 Jan;190(1):27-32.
29. Rortveit G, Brown JS, Thom DH, Van Den Eeden SK, Creasman JM, Subak LL. Symptomatic pelvic organ prolapse: prevalence and risk factors in a population-based, racially diverse cohort. Obstet Gynecol 2007 Jun;109(6):1396-403.
30. Eva UF, Gun W, Preben K. Prevalence of urinary and fecal incontinence and symptoms of genital prolapse in women. Acta Obstet Gynecol Scand 2003 Mar;82(3):280-6.
31. Bradley CS, Zimmerman MB, Qi Y, Nygaard IE. Natural history of pelvic organ prolapse in postmenopausal women. Obstet Gynecol 2007 Apr;109(4):848-54.
32. Morgan DM, DeLancey JO, Guire KE, Fenner DE. Symptoms of anal incontinence and difficult defecation among women with prolapse and a matched control cohort. Am J Obstet Gynecol 2007 Nov;197(5):509-6.
33. Mant J, Painter R, Vessey M. Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford Family Planning Association Study. Br J Obstet Gynaecol 1997 May;104(5):579-85.
34. Swift SE. The distribution of pelvic organ support in a population of female subjects seen for routine gynecologic health care. Am J Obstet Gynecol 2000 Aug;183(2):277-85.
35. Twiss C, Triaca V, Rodriguez LV. Familial transmission of urogenital prolapse and incontinence. Curr Opin Obstet Gynecol 2007 Oct;19(5):464-8.
36. Scherf C, Morison L, Fiander A, Ekpo G, Walraven G. Epidemiology of pelvic organ prolapse in rural Gambia, West Africa. BJOG 2002 Apr;109(4):431-6.
37. Woodman PJ, Swift SE, O'Boyle AL, Valley MT, Bland DR, Kahn MA, Schaffer JI. Prevalence of severe pelvic organ prolapse in relation to job description and socioeconomic status: a multicenter cross-sectional study. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2006 Jun;17(4):340-5.

38. MacLennan AH, Taylor AW, Wilson DH, Wilson D. The prevalence of pelvic floor disorders and their relationship to gender, age, parity and mode of delivery. BJOG 2000 Dec;107(12):1460-70.

39. Moalli PA, Talarico LC, Sung VW, Klingensmith WL, Shand SH, Meyn LA, Watkins SC. Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineous fasciae pelvis. Am J Obstet Gynecol 2004 Mar;190(3):620-7.

40. Delancey JO. Fascial and muscular abnormalities in women with urethral hypermobility and anterior vaginal wall prolapse. Am J Obstet Gynecol 2002 Jul;187(1):93-8.

41. Avery KN, Bosch JL, Gotoh M, Naughton M, Jackson S, Radley SC, Valiquette L, Batista J, Donovan JL. Questionnaires to assess urinary and anal incontinence: review and recommendations. J Urol 2007 Jan;177(1):39-49.

42. Treszezamsky AD, Rascoff L, Shahryarinejad A, Vardy MD. Use of pelvic organ prolapse staging systems in published articles of selected specialized journals. Int Urogynecol J 2010 Mar;21(3):359-63.

43. Muir TW, Stepp KJ, Barber MD. Adoption of the pelvic organ prolapse quantification system in peer-reviewed literature. Am J Obstet Gynecol 2003 Dec;189(6):1632-5.

44. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trondelag. J Clin Epidemiol 2000 Nov;53(11):1150-7.

Capítulo 50

Dr. Luis Augusto Seabra Rios
Dr. Pedro Cortado
Dr. Wagner A. França

Tratamento conservador da incontinência urinária feminina (IU)

Palavras-chave: conservador, incontinência urinária, tratamento

Introdução

O tratamento conservador da incontinência urinária feminina compreende modalidades terapêuticas que não envolvem uso de medicações e ou cirurgias. Baseiam-se em mudanças no estilo de vida, alterações programadas dos hábitos miccionais, técnicas fisioterápicas e opções da medicina alternativa.

Terapias conservadoras são geralmente de baixo custo e os resultados dependem, entre outros fatores, do empenho e motivação das pacientes acometidas.

Essas formas de tratamentos são praticamente isentas de efeitos colaterais e não trazem prejuízos ou interferências com outras modalidades terapêuticas que venham a ser adotadas subsequentemente.

As medidas conservadoras podem ser utilizadas virtualmente em qualquer paciente portadora de incontinência urinária ou disfunções miccionais, mas são especialmente úteis naquelas com contraindicações a procedimentos cirúrgicos, mulheres com planos de engravidar e naquelas com quadros miccionais leves nas quais as terapias mais agressivas não façam sentido.

Quando se avalia a literatura relativa aos métodos conservadores de tratamento da IU (incontinência urinária) verifica-se que há poucos estudos com metodologia adequada nessa área, fato que dificulta a obtenção de conclusões definitivas sobre a efetividade de muitas dessas terapias.

Mudança no estilo de vida

É sabido que alterações no estilo de vida podem melhorar a IU e têm sido recomendadas pelos profissionais de saúde. Verificaremos as evidências de cada uma dessas intervenções.

Perda de peso

A obesidade é considerada, em vários estudos, como fator de risco à incontinência urinária.

Algumas séries[1-4] associam o aumento de peso ou do IMC ao surgimento ou piora da incontinência. Brown relatou aumento na prevalência da incontinência urinaria, com risco de piora (*odds ratio*) de 1,6, a incrementos de 5 unidades no IMC. Em outro estudo esse mesmo autor descreve piora de 10% da IUE (Incontinência urinária de esforço) a cada 5 pontos de elevação no IMC. Comparando-se pacientes com IMC menor que 25 a pacientes com índices entre 25 e 29 observou-se chance duas vezes maior de IU, risco este que sobe para 3,1 vezes em pacientes com IMC entre 30 e 34. Pacientes com IMCs entre 35 e 39 apresentaram risco 4,2 x maior de IU e naquelas com IMC superiores a 40 o risco foi 5 x maior.[5-9]

Nesse contexto faz sentido indicar a perda de peso a pacientes com IU, fato já evidenciado em estudo piloto com mulheres incontinentes. Nessa série observou-se que emagrecimentos superiores a 5% do peso inicial acompanharam-se de redução de 50% nos episódios de IU.[7]

Considera-se portanto a obesidade como fator de risco independente para IU, e pode-se afirmar que a perda de peso tem potencial de diminuição da incontinência urinária (Grau A, nível 1).

Papel do exercício físico ou trabalho

O papel do exercício físico como fator contribuinte para o surgimento ou piora de IU tem sido estudado.[10] Atividades de alto impacto aparentemente aumentam o risco

de IU já que pacientes com esse tipo de atividade referem o sintoma mais comumente.[11]

Entretanto, essa diferença não foi encontrada quando se comparou pessoas fisicamente ativas com indivíduos sedentários.

Há poucos estudos avaliando o tipo, potência e tempo do exercício no desenvolvimento da IU mas sabe-se que o exercício moderado que permite controle do peso, em mulheres idosas e de meia-idade, diminui a incidência de IU.

Tabagismo

Estudos relacionando o hábito de fumar com a IU são, em geral, não randomizados e controlados e apresentam resultados conflitantes. Algumas séries verificaram relação entre fumo e IU[11-13], ao passo que em outros a relação não foi estabelecida.[14,15]

Outros estudos afirmam que o fumo aumenta a severidade dos sintomas miccionais e IU como foi constatado por Hannestad e col. (OR 1,4, IC 95%).[8]

Estudos com nível de evidência modesto relacionam o tabagismo com a severidade da IU. São necessários estudos com melhor nível de evidencia para relacionar tabagismo e IU.

Fatores dietéticos

A dieta é citada em alguns estudos como fator relacionado à IU (Nível 3 de Evidência). Verificou-se, em estudo que avaliou fatores dietéticos relacionados com a IU, que após 1 ano de alteração alimentar, mulheres que ingeriram maiores quantidades de ácidos graxos saturados ou insaturados, vitamina B12 e zinco apresentaram maior incidência de IU.[16,17] Indivíduos com maior ingesta de vegetais, pães e frango tiveram menor incidência de IU que o grupo controle.[17] Acredita-se ainda que a IU possa ser reduzida com a ingesta de potássio, vitamina D e proteínas.[18]

Há alguns alimentos e bebidas que são relacionados a IU e que merecem destaque: café, álcool e volume líquido ingerido.

Bryant, (2002)[19] demonstrou que mulheres que ingeriam maior quantidade de cafeína (238,7 mg) apresentaram maior número de episódios de urgência miccional (61% X 12%) quando comparadas com outro grupo em que a ingesta de cafeína era menor (96,5 mg). Ainda nesse estudo constatou-se que a ocorrência de incontinência urinária foi menos prevalente no grupo de menor ingesta de cafeína, mas a diferença não atingiu significância estatística (55% x 26%); (p = 0,219).

Em estudo que investigou os efeitos da ingesta alcoólica, após ajustes de idade e gênero, evidenciou-se uma leve relação com a incontinência de esforço e de urgência sem significância estatística.[20]

A relação entre o volume de líquido ingerido e IU não é clara. Imagina-se que mulheres que tenham uma maior ingesta de fluidos apresentem maior risco de IU ou tenham sua incontinência piorada. Estudos em que se verificou essa questão não foram conclusivos havendo comprovação dessa hipótese em alguns e contestação em outros.[21,22]

Tomando essas informações como base pode-se recomendar a pacientes com IU a diminuição da ingesta de cafeína (nível B).

Constipação

A relação entre essa condição e a incontinência urinária também é controversa. Alguns estudos sugerem correlação entre constipação e IU, mas o assunto necessita melhor investigação

Fatores gerais

A redução do estresse, uso de roupas mais largas e de algodão, tratamento de alergias e tosses crônicas, redução de edema de extremidades e aumento na atividade sexual são medidas cuja efetividade aguarda melhores evidências científicas.

Reabilitação do assoalho pélvico

Princípio do fortalecimento muscular

O objetivo de qualquer programa de reforço muscular é alterar a morfologia do músculo através do aumento de sua área de secção transversal. O aumento da frequência de excitação dos neurônios motores promove melhora do tonus e rigidez dos músculos envolvidos. Esses grupos musculares quando submetidos a tarefas repetitvas intensas que excedam as exigências normais das atividades diárias, sofrem hipertrofia muscular. Denomina-se cinesioterapia o princípio do uso de exercícios para fortalecimento muscular em geral.

Incontinência urinária de esforço

Há relatos do uso desta técnica datados de mais de 6.000 anos, na China. Em 1936 um artigo de Margaret Morris[23] descreveu tal treinamento; todavia apenas em 1950 iniciou-se efetivamente essa forma de terapia após uma publicação de Arnold Kegel.[24] A cinesioterapia é uma arma importante na prevenção e tratamento da IU. Sabe-se que a integridade da musculatura pélvica é essencial no mecanismo da continência urinária e fecal.

A ação da cinesioterapia baseia-se em três efeitos principais. Primeiramente acredita-se que o treinamento muscular dessa região altera a posição da uretra em sentido cranial e anterior prevenindo a IU. Isto já foi visualizado em estudos com RNM e USG durante exercícios de reabilitação do assoalho pélvico.[25] O segundo efeito dessa forma de tratamento relaciona-se à manutenção da posição e redução da mobilidade do colo vesical. Normalmente o fortalecimento do assoalho pélvico promove estabilização e limitação do movimento caudal do colo vesical durante esforços, prevenindo os episódios de IU.[26] O terceiro mecanismo de ação é a atividade conjunta da musculatura abdominal e dos músculos do assoalho pélvico. O músculo

transverso abdominal quando ativado sinaliza coordenadamente a contração da musculatura pélvica, fenômeno que pode ser comprovado em estudos com RNM e eletroneuromiografia (EMG).[27]

Incontinência urinária de urgência (UI)

A utilização de exercícios pélvicos em incontinência de urgência é baseada no princípio de que a inibição de contrações detrusoras involuntárias possa ser feita mais adequadamente com músculos pélvicos mais eficientes. É sabido que a contração voluntária do esfíncter estriado e do assoalho pélvico inibam reflexamente a contração da bexiga.[28] Godec observou tal fenômeno experimentalmente através de eletroestimulação.[29] O tempo e a intensidade desse tratamento em pacientes com incontinência de urgência, entretanto, ainda não foi estabelecido definitivamente.

Técnicas utilizadas

Cones vaginais

O uso de cones vaginais com o objetivo de fortalecer os músculos do assoalho pélvico foi inicialmente proposto por Plevnik em 1985. As pacientes são instruídas a caminhar por 15 minutos, duas vezes por dia após inserção de cones, com diferentes pesos, na vagina. Elas são instruídas a não realizarem esforços no sentido de impedir a saída dos cones. Acredita-se que a sensação da presença do dispositivo no interior do canal vaginal produza uma contração reflexa da musculatura do assoalho pélvico, fato já demonstrado por eletroneuromiografia, durante o uso de um cone vaginal.[30,31]

Teoricamente, quando um cone é inserido na vagina, a sensação de "perder o cone" fornece *feedback* sensorial para involuntariamente haver a contração do assoalho. O treino é iniciado com cones de menor peso que são mantidos no interior da vagina durante pelo menos um minuto na posição ortostática. O exercício evolui até que os cones possam ser mantidos por 20 minutos. Quando a paciente é capaz de andar durante esse tempo, sem perder o cone, ela é então estimulada a substituí-lo por outro de maior peso avançando a carga e o esforço muscular ao longo do programa de exercícios [183, 200]. Desde o seu surgimento, uma variedade de cones foi desenvolvida abrangendo diferentes tamanhos, formas e pesos.

No entanto, a eficácia do método tem sido questionada ao longo dos anos. Esse questionamento deve-se a diversos fatores. Primeiro, a contração da musculatura do assoalho não é a única razão pela qual o cone permanece no lugar. À medida que a orientação do eixo vaginal não é vertical, é possível que algumas mulheres consigam reter o cone sem contrair o pavimento pélvico.[32] Além disso a manutenção do cone na vagina por 15 minutos requer contrações de baixa carga, o que não é congruente com os princípios de força necessários aos efeitos terapêuticos da cinesioterapia do assoalho pélvico.[33] Por outro lado, a utilização do cone vaginal pode realmente favorecer a resistência muscular, e promover algum grau de reabilitação muscular dessa região. Finalmente, em algumas mulheres, a inserção e manutenção do cone no interior da vagina podem ser impossíveis por estreitamentos vaginais ou flacidez exagerada do introito vaginal.

Dados obtidos em três ensaios clínicos demonstraram que as mulheres incluídas nos grupos de uso de cones vaginais relataram maior índice de melhora e cura do que aquelas dos grupos controle (RR 1,98, 95% CI 1,21-3,23).[34-36]

Considera-se que os cones vaginais sejam terapia conservadora de primeira linha no tratamento de IU.

Estimulação elétrica (EE)

A base teórica do uso de corrente elétrica em disfunções do assoalho pélvico emerge da compreensão da neuroanatomia e fisiologia dos sistemas nervoso central e periférico, assim como dos efeitos das correntes elétricas nos tecidos musculares e nervosos.

Torna-se mais claro que os mecanismos de ação podem variar dependendo da disfunção a ser tratada, da interface tecidual e da estrutura a ser alvo de estimulação (musculatura estriada, detrusor e sistema nervoso central ou periférico).

Em geral, o objetivo da EE em mulheres com IUE direciona-se para a melhora da função da musculatura pélvica, enquanto que em mulheres com disfunções vesicais e IU o objetivo é de inibir a hiperatividade do detrusor.[37,38]

Incontinência de esforço

Em um estudo comparando pacientes com sintomas severos (n = 20) *versus* sintomas de baixa intensidade (n = 19) submetidas a estimulação elétrica para tratamento de IUE, Knight (1998)[39] encontrou uma diferença significativa na recuperação subjetiva (OR 4,44, IC 95% 1,08 a 18,36) e no teste de pesagem de absorventes (*pad-test*) (WMD -12,40, IC -16,64 a -8,16 95%). Após o tratamento mais mulheres tratadas com estimulação elétrica relataram cura ou grande melhora (80% X 47,3% de cura clínica, p = 0,034; 85% X 44,8% de melhora, p = 0,009), embora na análise por intenção tenha se observado redução do aparente sucesso do tratamento (66,7% *versus* 36%).

Incontinência urinária de urgência

Em mulheres com hiperatividade do detrusor ou urgência miccional o uso de EE se faz no sentido de inibir a hiperatividade detrusora. Em geral utiliza-se corrente de baixa frequência (ao redor de 10 Hz) que promove inibição prolongada da hiperatividade detrusora. Bower (1997)[40] comparou estimulação com 10 Hz (eletrodos sacrais) *versus* 150 Hz (eletrodos em sínfise púbica) em mulheres com B.H (n = 49) ou com urgência sensorial (n = 31). A mesma proporção de mulheres (44%) em cada grupo de tratamento demonstrou melhora clínica após a eletroestimulação e o grupo de estimulação sacral obteve elevação significativa da capacidade vesical (p = 0,037).

Em estudo semelhante, Lobel e col. (1998)[41] não encontraram diferenças estatisticamente significativas nos episódios de urgência e na qualidade de vida entre os grupos de tratamento embora mais da metade das pacientes tenham referido melhora sintomática.

Quando se comparou a cinesioterapia do assoalho pélvico isolada ou associada a EE verificou-se que, em três dos quatro estudos avaliados, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos que receberam tratamento combinado e aqueles com cinesioterapia apenas.[42,43]

Quando se avalia o fator idade na indicação desses tratamentos verifica-se que não há evidências na literatura que justifiquem a exclusão de pacientes mais idosas. Considera-se, portanto, que a idade não é fator de contraindicação do uso de EE de assoalho pélvico.

Considera-se que o diagnóstico da disfunção, a integridade das vias neurais envolvidas no funcionamento vesical, esfincteriano e do assoalho pélvico e a adesão ao tratamento sejam fatores decisivos no sucesso dessas terapias.

Não foram identificados estudos que analisaram o efeito da EE sobre sintomas específicos do trato urinário, ou seja, frequência de micção, urgência, noctúria, etc.

Estimulação magnética (EM)

A EM do assoalho pélvico foi desenvolvida com o objetivo de estimular tanto o sistema nervoso central como periférico, não invasivamente[44], EM para o tratamento da IU foi relatada pela primeira vez em 1999 por Galloway (1999). Em contraste com a EE, a EM estimula as raízes nervosas da musculatura do assoalho pélvico e sacral sem inserção de sonda vaginal ou anal.[45] O equipamento de EM consta de uma cadeira em cujo assento está inserido um gerador de campo magnético, que é alimentado e controlado por uma unidade de alimentação externa. Um gradiente de campo magnético concentrado é dirigido verticalmente através do assento da cadeira. Quando o paciente encontra-se adequadamente sentado o seu períneo estará centrado no meio do banco de forma que o assoalho pélvico e o esfíncter estejam diretamente orientados em relação ao eixo principal do campo magnético. Dessa forma todos os tecidos do assoalho pélvico e períneo serão atingidos pelo campo magnético.

Galloway (1999) afirma que nenhuma energia, mas apenas o fluxo magnético penetra no corpo do paciente a partir do dispositivo. Alguns autores sugerem que, em contraste com a corrente elétrica, a condução de energia magnética não é afetada pela impedância dos tecidos, criando uma vantagem teórica em relação à EE já que estruturas como as raízes sacrais ou nervos pudendos podem ser magneticamente estimulados sem o desconforto e inconveniência de uma sonda vaginal ou retal. Estimuladores magnéticos convencionais utilizam frequências de 10 a 50 Hz.[45]

O uso de EM em pacientes com IUE ou IU, com números variados de sessões, trouxe efeitos controversos quando se avalia a literatura específica. Embora a EM seja comprovadamente segura e isenta de eventos adversos o papel dessa forma de terapia depende de investigações mais aprofundadas sobre o método.[46-48]

Regimes miccionais programados

O treinamento vesical é um termo que tem sido amplamente e, por vezes, inadequadamente aplicado a qualquer tipo de intervenção programada nos hábitos miccionais.

Os tipos de interferência programada nas micções podem ser categorizados em: treinamento vesical, micção agendada e alerta de micção.[49,50] Embora esses regimes partilhem uma característica comum de um cronograma miccional, eles diferem em função de ajustes no cronograma, do envolvimento ativo ou passivo do paciente e da natureza das informações fornecidas ao paciente.

Treinamento vesical

O treinamento da micção compreende um programa de orientação do paciente associado a um regime de micção programada com intervalos de esvaziamento gradualmente ajustados. Os objetivos do treinamento vesical são corrigir padrões e hábitos miccionais "defeituosos", melhorar o controle sobre a urgência miccional, prolongar os intervalos de esvaziamento e aumentar a capacidade funcional da bexiga. Com isso consegue-se muitas vezes reduzir os episódios de incontinência e restaurar um controle mais adequado das micções.

O mecanismo pelo qual o treinamento vesical funciona é mal compreendido. Postula-se que a inibição cortical tenha efeito inibitório sobre contrações detrusoras involuntárias e aumente o controle sobre o esfíncter uretral.[51]

Micção agendada

A micção agendada ou programada consiste na adoção de um regime de micções com base em um calendário fixo que permanece inalterado ao longo do curso do tratamento.[52] O objetivo dessa forma de terapia é evitar episódios de IU, oferecendo oportunidades regulares de esvaziamento vesical antes que o volume da bexiga exceda a sua capacidade. Essa técnica tem sido recomendada a pacientes que têm dificuldade de controle miccional e déficit de sensibilidade e propriocepção vesical que impedem o seu acesso ao sanitário em tempo hábil quando o desejo miccional surge.[53] É utilizada principalmente em ambientes institucionais como um programa de assistência passiva no qual um cuidador conduz o paciente ao toalete a intervalos regulares (2 a 4 horas) e a pacientes com bexiga neurogênica especialmente aquelas associadas a trauma raquimedular.[54]

Treinamento de hábito

A modificação do hábito urinário pode ser obtida através de programação da toalete de forma a, paulatinamente, alterar o padrão de micções do paciente. Usando gráfico dos hábitos miccionais do paciente, atribui-se um programa de higiene e micções com o objetivo de antecipar-se

aos episódios de perda urinária, conduzindo o paciente ao sanitário em um intervalo de tempo mais curto do que o padrão habitual. Desta forma evitam-se episódios de incontinência e urgência miccional.

Com essa técnica os intervalos miccionais podem ser alongados ou encurtados ao longo do dia dependendo do padrão do paciente. O treinamento de hábito pode ser implementado por cuidadores ou pelos próprios pacientes quando têm condições intelectuais e cognitivas adequadas.

O treinamento de hábito tem sido usado principalmente em ambientes institucionais com pacientes idosos ou portadores de deficiência física.[55,56]

Uma revisão de Cochrane sobre modificação comportamental foi publicada em 2004 após 18 anos da revisão anterior de 1986.[51] Esse trabalho identificou três estudos que descrevem os efeitos do treinamento de hábito, combinados com outras formas de tratamento, na freqüência e gravidade da IU.[53] Os participantes eram principalmente mulheres dependentes de cuidados com deficiência cognitiva e/ou física, que não representam a população ideal para obtenção dos melhores benefícios da terapia.

O mecanismo de ação do treinamento da bexiga é mal compreendido. Várias hipóteses foram propostas, incluindo a melhora da inibição cortical sobre contrações do detrusor, facilitação cortical, melhora das ações neurais sobre o fechamento uretral e modulação central de impulsos sensoriais aferentes.[56]

Alerta de micção

A "micção solicitada" se refere a um programa de educação do cuidador em combinação com um esquema de micção programada, tipicamente a cada duas horas. É utilizada em pacientes com ou sem deficiência cognitiva para incentivá-los a ter controle sobre seus hábitos miccionais através da solicitação de ajuda e envolve também o uso de reforço positivo desses cuidadores.[57,58] Embora tenha sido mais utilizado em ambientes institucionais e em pacientes com deficiência física e cognitiva pode ser muito útil em pacientes idosos.

As diversas abordagens descritas com o objetivo de treinar e corrigir hábitos miccionais e prevenir incontinência urinária podem ser bastante eficazes e devem ser priorizadas em relação ao uso de medicamentos antimuscarínicos pela ausência de efeitos colaterais e eventos adversos desses fármacos.

Referências

1. Al-Shaiji TF, Radomski SB: Relationship between Body Mass Index and Overactive Bladder in Women and Correlations with Urodynamic Evaluation. Int Neurourol J. Sep;16(3):126-31,2012.
2. Markland AD, Richter HE, Burgio KL, Myers DL, Hernandez AL, Subak LL.Weight loss improves fecal incontinence severity in overweight and obese women with urinary incontinence. Int Urogynecol J. Sep;22(9):1151-7,2011.
3. Pinto AM, Kuppermann M, Nakagawa S, Vittinghoff E, Wing RR, Kusek JW, Herman WH, Subak LL. Comparison and correlates of three preference-based health-related quality-of-life measures among overweight and obese women with urinary incontinence. Qual Life Res. Dec;20(10):1655-62.,2011.
4. Wing RR, West DS, Grady D, Creasman JM, Richter HE, Myers D, Burgio KL, Franklin F, Gorin AA, Vittinghoff E, Macer J, Kusek JW, Subak LL; Program to Reduce Incontinence by Diet and Exercise Group,Effect of weight loss on urinary incontinence in overweight and obese women: results at 12 and 18 months. J Urol. Sep;184(3):1005-10,2010.
5. Richter HE, Kenton K, Huang L, Nygaard I, Kraus S, Whitcomb E, Chai TC, Lemack G, Sirls L, Dandreo KJ, Stoddard AThe impact of obesity on urinary incontinence symptoms, severity, urodynamic characteristics and quality of life. J Urol. Feb;183(2) 2010.
6. Brown JS, Seeley DG, Fong J, Black DM, Ensrud KE, Grady D: Urinary incontinence in older women: who is at risk? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Obstet Gynecol. 87(5 Pt 1):715-21, 1996.
7. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S: Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 110(3):247-54, 2003.
8. Brown JS, Seeley DG, Fong J, Black DM, Ensrud KE, Grady D: Urinary incontinence in older women: who is at risk? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Obstet Gynecol. 87(5 Pt 1):715-21, 1996.
9. Subak LL, Richter HE, Hunskaar S.Obesity and urinary incontinence: epidemiology and clinical research update. Subak LL, Richter HE, Hunskaar S. J Urol. 2009 Dec;182(6 Suppl):S2-7,2009.
10. Hay-Smith J, Herderschee R, Dumoulin C, Herbison P. Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women: an abridged Cochrane systematic review. Eur J Phys Rehabil Med. 2012 Dec;48(4):689-705.
11. Nygaard, I E, F L Thompson, S L Svengalis, and J P Albright. "Urinary Incontinence in Elite Nulliparous Athletes." *Obstetrics and Gynecology* 84, nº 2 (August 1994): 183–187.
12. Gleason DM, Jonathan L, Holly E Richter, David T Redden, Patricia S Goode, Kathryn L Burgio, and Alayne D Markland. "Caffeine and Urinary Incontinence in US Women." *International Urogynecology Journal* 24, nº 2 (February 2013): 295–302.
13. Townsend, M.K., Catherine A Matthews, William E Whitehead, and Francine Grodstein. "Risk Factors for Fecal Incontinence in Older Women." *The American Journal of Gastroenterology* 108, nº 1 (January 2013): 113–119.
14. Brown, J S, D G Seeley, J Fong, D M Black, K E Ensrud, and D Grady. "Urinary Incontinence in Older Women: Who Is at Risk? Study of Osteoporotic Fractures Research Group." *Obstetrics and Gynecology* 87, nº 5 Pt 1 (May 1996): 715–721.
15. Räisänen, Sari, Katri Vehviläinen-Julkunen, Mika Gissler, and Seppo Heinonen. "Smoking During Pregnancy Is Associated with a Decreased Incidence of Obstetric Anal Sphincter Injuries in Nulliparous Women." *PloS One* 7, nº 7 (2012): e41014.
16. Dallosso, H, R Matthews, C McGrother, and M Donaldson. "Diet as a Risk Factor for the Development of Stress Urinary Incontinence: a Longitudinal Study in Women." *European Journal of Clinical Nutrition* 58, nº 6 (June 2004): 920–926. doi:10.1038/sj.ejcn.1601913.
17. Wyman, J F, K L Burgio, and D K Newman. "Practical Aspects of Lifestyle Modifications and Behavioural Interventions in the Treatment of Overactive Bladder and Urgency Urinary Incontinence." *International Journal of Clinical Practice* 63, nº 8 (August 2009): 1177–1191. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02078.x.
18. Dallosso, HM, Catherine W McGrother, Ruth J Matthews, and Madeleine M K Donaldson. "Nutrient Composition of the Diet and the Development of Overactive Bladder: a Longitudinal Study in Women." *Neurourology and Urodynamics* 23, nº 3 (2004): 204–210. doi:10.1002/nau.20028.
19. Bryant CM, Dowell CJ, Fairbrother G: Caffeine reduction education to improve urinary symptoms. Br J Nurs. 11(8):560- 5, 2002.
20. Lee, Andy H, and Fumi Hirayama. "Alcohol Consumption and Female Urinary Incontinence: a Community-based Study in Japan." *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association* 19, nº 2 (February 2012): 143–148. doi:10.1111/j.1442-2042.2011.02889.x.
21. Swithinbank, L, H Hashim, and P Abrams. "The Effect of Fluid Intake on Urinary Symptoms in Women." *The Journal of Urology* 174, nº 1 (July 2005): 187–189. doi:10.1097/01.ju.0000162020.10447.31.
22. Townsend, Mary K, Ying H Jura, Gary C Curhan, Neil M Resnick, and Francine Grodstein. "Fluid Intake and Risk of Stress, Urgency, and Mixed Urinary Incontinence." *American Journal of Obstetri-*

cs and Gynecology 205, nº 1 (July 2011): 73.e1–6. doi:10.1016/j.ajog.2011.02.054.

23. Morris M. Maternity and post-operative exercises. Medical books ltd. London: William Heinemann; 1936.
24. Kegel AH: Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. Am J Obstet Gynecol. 56:238-48, 1948.
25. Constantinou, Christos E. "Dynamics of Female Pelvic Floor Function Using Urodynamics, Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging (MRI)." *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 144 Suppl 1 (May 2009): S159–165. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.02.021.
26. Verelst M, Leivseth G: Are fatigue and disturbances in pre- programmed activity of pelvic floor muscles associated with female stress urinary incontinence? Neurourol Urodyn. 23(2):143-7, 2004.
27. Arab, Amir Massoud, and Mahshid Chehrehrazi. "Ultrasound Measurement of Abdominal Muscles Activity During Abdominal Hollowing and Bracing in Women with and Without Stress Urinary Incontinence." *Manual Therapy* 16, nº 6 (December 2011): 596–601. doi:10.1016/j.math.2011.06.002.
28. Koenig, Joel F, and Patrick H McKenna. "Biofeedback Therapy for Dysfunctional Voiding in Children." *Current Urology Reports* 12, nº 2 (April 2011): 144–152. doi:10.1007/s11934-010- 0166-9.
29. Godec C, Cass AS, Ayala GF: Bladder inhibition with functional electrical stimulation. Urology. 6:6630-666, 1975.
30. Peattie AB, Plevnik S: Cones versus physiotherapy as conservative management of genuine stress incontinence [Abstract 72]. Neurourol Urodyn. 7(3):255-6, 1988.
31. Plevnik S. New method for testing and strengthening of pelvic floormuscles. 15th Annual Meeting of the International Continence Society;London, England. 1985. p. 267-8.
32. Hahn I, Milsom I, Ohlsson BL, Ekelund P, Uhlemann C, Fall M:-Comparative assessment of pelvic floor function using vaginal cones,vaginal digital palpation and vaginal pressure measurements. GynecolObstet Invest. 41(4):269- 74, 1996.
33. Haddad, Jorge Milhem, Ricardo Muniz Ribeiro, Wanderley Marques Bernardo, Maurício Simões Abrão, and Edmund Chada Baracat. "Vaginal Cone Use in Passive and Active Phases in Patients with Stress Urinary Incontinence." *Clinics (São Paulo, Brazil)* 66, nº 5 (2011): 785–791.
34. Wilson PD, Herbison GP: A randomized controlled trial of pelvic floor muscle exercises to treat postnatal urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 9(5):257-64, 1998.
35. Bø K, Talseth T, Holme I: Single blind, randomised controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. Br Med J. 318(7182):487-93, 1999.
36. Williams KS, Assassa RP, Gillies CL, Abrams KR, Turner DA, Shaw C, et al.: A randomized controlled trial of the effectiveness of pelvic floor therapies for urodynamic stress and mixed incontinence. BJU Int. 98(5):1043-50, 2006
37. Brubaker L: Electrical stimulation in overactive bladder. Urology. 55(5A Suppl):17-23; discussion 31-2, 2000.
38. Gungor Ugurlucan, Funda, Murat Onal, Ergul Aslan, Habibe Ayyildiz Erkan, Nezihe Kizilkaya Beji, and Onay Yalcin. "Comparison of the Effects of Electrical Stimulation and Posterior Tibial Nerve Stimulation in the Treatment of Overactive Bladder Syndrome." *Gynecologic and Obstetric Investigation* 75, nº 1 (2013): 46–52. doi:10.1159/000343756.
39. Knight S, Laycock J, Naylor D: Evaluation of neuromuscular electrical stimulation in the treatment of genuine stress incontinence. Physiotherapy. 84(2):61-71, 1998.
40. Bower WF, Moore KH, Adams RD: Randomised sham- controlled trial of two surface neuromodulation sites in women with detrusor instability. Neurourol Urodyn. 16(5):428- 9, 1997
41. Lobel RW, Sasso KM, Sand PK. Prospective randomized trial of maximal electrical stimulation for treatment of detrusor instability [Abstract]. The 28th Annual Meeting of the International Continence Society; Jerusalem, Israel. 1998
42. Terlikowski, Robert, Bozena Dobrzycka, Maciej Kinalski, Anna Kuryliszyn-Moskal, and Slawomir J Terlikowski. "Transvaginal Electrical Stimulation with surface-EMG Biofeedback in Managing Stress Urinary Incontinence in Women of Premenopausal Age: a Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Clinical Trial." *International Urogynecology Journal* (February 27, 2013). doi:10.1007/s00192-013-2071-5.
43. Tapp AJS, Hills B, Cardozo LD: Randomised study comparing pelvic floor physiotherapy with the Burch colposuspension [Abstract 44]. Neurourol Urodyn. 8:356- 7, 1989.
44. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, et al.: Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nerve system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. Neurosurgery. 20:100-9, 1997.
45. Galloway NT, El-Galley RE, Sand PK, Appell RA, Russell HW, Carlan SJ: Extracorporeal magnetic innervation therapy for stress urinary incontinence. Urology. 53(6):1108-11, 1999.
46. Wallis, Marianne C, Elizabeth A Davies, Lukman Thalib, and Susan Griffiths. "Pelvic Static Magnetic Stimulation to Control Urinary Incontinence in Older Women: a Randomized Controlled Trial." *Clinical Medicine & Research* 10, nº 1 (February 2012): 7–14. doi:10.3121/cmr.2011.1008.
47. Gilling, Peter J, Liam C Wilson, Andre M Westenberg, William J McAllister, Katie M Kennett, Christopher M Frampton, Deborah F Bell, Patricia M Wrigley, and Mark R Fraundorfer. "A Double-blind Randomized Controlled Trial of Electromagnetic Stimulation of the Pelvic Floor Vs Sham Therapy in the Treatment of Women with Stress Urinary Incontinence." *BJU International* 103, nº 10 (May 2009): 1386–1390. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08329.x.
48. Almeida, Fernando Goncalves, Homero Bruschini, and Miguel Srougi. "Urodynamic and Clinical Evaluation of 91 Female Patients with Urinary Incontinence Treated with Perineal Magnetic Stimulation: 1-year Followup." *The Journal of Urology* 171, nº 4 (April 2004): 1571–1574; discussion 1574–1575. doi:10.1097/01.ju.0000117791.72151.f8.
49. Amira, Peco-Antic, Paripovic Dusan, Milosevski-Lomic Gordana, Trojanovic Sandra, and Ivana Ivanisevic. "Bladder Control Training in Girls with Lower Urinary Tract Dysfunction." *International Braz j Urol: Official Journal of the Brazilian Society of Urology* 39, nº 1 (January 2013): 118–127.
50. Hadley EC:Bladder training and related therapies for urinary incontinence in older people. JAMA. 256(3):372-9, 1986.
51. Fantl JA,Newman DK,Colling J,et al.Urinaryincontinence in adults: acute and chronic management. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Health Care Policy and Research.; 1996.
52. Ostaszkiewicz J, Johnston L, Roe B: Timed voiding for management of urinary incontinence in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1(CD002802), 2007.
53. Colling J, Owen TR, McCreedy M, Newman D: The effects of a continence program on frail community-dwelling elderly persons. Urol Nurs. 23(2):117-22, 27-31, 2003.
54. "Behavioural Interventions for Urinary Incontinence in Community-dwelling Seniors: An Evidence-based Analysis." *Ontario Health Technology Assessment Series* 8, nº 3 (2008): 1–.
55. Allahdin, S, and N Oo. "An Overview of Treatment of Overactive Bladder Syndrome in Women." *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 32, no. 3 (April 2012): 217–221. doi:10.3109/01443615.2011.649317.
56. Ostaszkiewicz, J, L Johnston, and B Roe. "Timed Voiding for the Management of Urinary Incontinence in Adults." *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* nº 1 (2004): CD002802. doi:10.1002/14651858.CD002802.pub2.
57. Boris Friedman, MD,Conservative treatment for female stress urinary incontinence: simple, reasonable and safe. Can Urol Assoc J. 2012 February; 6(1): 61–63
58. Patel, A. "Conservative Management of Voiding Dysfunction." *Indian Journal of Urology* 23, nº 2 (2007): 161. doi:10.4103/0970-1591.32068.

Capítulo 51

Dr. Carlos Alberto Bezerra
Dr. Alexandre Oliveira Rodrigues
Dr. Caio Cesar Cintra

Tratamento cirúrgico da incontinência urinária de esforço e dos prolapsos da vagina

Palavras-chave: incontinência urinária, *sling*, prolapsos genitais, hiperatividade detrusora, bexiga hiperativa

Introdução

Incontinência Urinária de Esforço (IUE) na mulher é uma entidade com alta prevalência e de consequências médicas, sociais e psicológicas importantes.

Nos casos de falha do tratamento conservador, como mudanças de estilo de vida, terapias comportamentais e reabilitação do assoalho pélvico, o tratamento cirúrgico se impõe. Desde o início do século passado, diversas técnicas cirúrgicas têm sido descritas, entretanto ainda não há consenso sobre o procedimento ideal, ou seja, aquele com técnica simples, barata, reprodutível, com baixa curva de aprendizado, minimamente invasiva, com resultados satisfatórios e permanentes, e de baixa morbidade.

O *sling* de uretra média sem tensão (SUM) é atualmente o procedimento mais comumente utilizado no tratamento cirúrgico da IUE, entretanto ainda existem muitas controvérsias e dúvidas quanto a melhor via de acesso e o material sintético ideal a serem utilizados. Até meados da década passada a avaliação da literatura não permitia grandes conclusões a respeito da eficácia e segurança dos SUM.[1] Entretanto, ao longo dos anos uma série de estudos de melhor qualidade possibilitou considerar o SUM como "padrão ouro" para pacientes com IUE genuína.

Encorajados pelos bons resultados dos SUM, sua indicação estendeu-se para o tratamento de casos de maior complexidade como IUE recidivada, incontinência urinária mista e nas pacientes obesas ou idosas. No entanto, a recomendação do SUM para todos os casos de IUE permanece controversa.

Histórico

Em 1997, o Consenso sobre tratamento da IUE da Sociedade Americana de Urologia concluiu que as cirurgias de suspensão retropúbica e os *slings* pubovaginais (SPV) eram os mais eficazes. Já em 1999, Ulmsten & Petros descreveram a utilização da Fita vaginal sem tensão (TVT), um *sling* de uretra média retropúbico (RP) de material sintético, considerado minimamente invasivo e com elevadas taxas de sucesso a curto prazo. Graças à facilidade e reprodutibilidade da técnica, somados aos seus bons resultados iniciais, tornou-se rapidamente o procedimento mais comumente realizado e inspirou o desenvolvimento de vários outros SUM sintéticos. Em 2001, Delorme introduziu o SUM via transobturatória (TOT), ou seja, com a fita sendo transpassada pelo forame obturador, em que o principal apelo era evitar o espaço retropúbico e suas complicações maiores e potencialmente letais, como lesões vesicais, vasculares e intestinais.[2]

Resultados

A validação do SUM como primeira linha de tratamento cirúrgico para IUE feminina ocorreu pela confirmação de seus resultados por meio de estudos clínicos randomizados e meta-análises.

Novara et al., por meio de meta-análise com 39 estudos randomizados e controlados, evidenciaram que o SUM é mais eficaz do que a colposuspensão de *Burch* e igualmente efetivo ao SPV. As pacientes submetidas a SUM tiveram significativamente maiores taxas de cura total (*odds ratio* [OR]: 0,61; intervalo de confiança [IC]: 0,46-

0,82; p = 0,00009) e objetiva (OR: 0,38, IC: 0,25-0,57; p < 0,0001) do que as que realizaram colpossuspensão de *Burch*, apesar do maior risco de perfurações da bexiga (OR: 4,94, IC: 2,09-11,68; p = 0,00003). Aquelas submetidas à SUM e SPV obtiveram taxas de cura semelhantes, embora SPV fosse ligeiramente mais propenso a desencadear sintomas urinários de armazenamento no pós-operatório (OR: 0,31, IC: 0,10-0,94; p = 0,04) e maiores taxas de reoperação (OR: 0,31, IC: 0,12-0,82; p = 0,02). As mulheres tratadas com SUM via RP alcançaram taxas ligeiramente superiores de cura objetiva (OR: 0,8; CI: 0,65-0,99; p = 0.04) quando comparadas àquelas tratadas com TOT, no entanto, as taxas de cura subjetivas foram semelhantes. A via TOT apresentou um risco muito menor de lesões vesicais e perfurações vaginais (OR: 2,5; IC: 1,75-3,57; p < 0,00001), hematoma (OR: 2,62; IC: 1,35-5,08; p = 0,005), e sintomas urinários de armazenamento (OR: 1,35; IC: 1,05-1,72; p = 0,02). Entretanto, os autores discutem que heterogeneidade nos grupos estudados e nos resultados e a falta de Estudos com acompanhamentos mais significativos podem comprometer as evidências, limitando suas conclusões sobre os resultados em longo prazo.[3]

Um dos estudos de relevância comparando o SUM via RP e TOT consiste na meta-análise da base Cochrane conduzida por Ogah et al. que demonstraram que a abordagem RP tem taxas de cura objetiva ligeiramente maiores (88% *versus* 84%), mas sem nenhuma diferença na taxa de cura subjetiva (83% para ambos os grupos). Já os *slings* TOT têm maior incidência de dor transitória na virilha (12%), mas os RP têm um maior risco de perfuração da bexiga (5,5% *versus* 0,3%) e de disfunção miccional pós-operatória (7% contra 4%).[4]

Com relação às complicações, um número muito limitado de complicações maiores foi observado em estudos controlados e randomizados, embora lesões vasculares, intestinais e nervosas, fasciite necrotizante, abscesso isquiorretal, fístula uretrovaginal, sepse e mortes de pacientes foram relatados após a colocação de SUM tanto por via RP quanto TOT.[3] Em julho de 2011, a *Food and Drug Administration* (FDA) emitiu um comunicado afirmando que as complicações graves associadas ao uso de malhas sintéticas nas cirurgias anti-IUE e correção de prolapsos genitais não são raros e sua utilização deve ser ponderada. Também convocou um painel de especialistas para a elaboração de estudos clínicos mais criteriosos, consentimentos mais claros para os pacientes, adequação do treinamento e credenciamento dos cirurgiões e vigilância rigorosa da utilização dos dispositivos de malha sintética.

A literatura apoia, portanto, a utilização dos SUM, seja por via RP ou TOT, como forma eficaz e segura no tratamento da IUE feminina, com uma discreta vantagem para a abordagem TOT em relação às complicações pós-operatórias. Entretanto, ainda existem dúvidas e discussões nos casos mais complexos de IUE na tentativa de determinar se os SUM são apropriados para todas as formas de IUE.

Deficiência esfincteriana intrínseca

Embora não haja uma normatização em sua definição, a deficiência esfincteriana intrínseca (DEI) é definida na literatura com base nos achados do estudo urodinâmico de Pressão de perda sob esforço inferior a 60 cmH_2O ou pressão de fechamento uretral inferior a 20 cmH_2O. Mulheres com DEI têm sido descritas com IUE mais graves e com maiores riscos de falhas cirúrgicas e, historicamente, os SPV têm sido recomendados nessas situações.

Em estudo randomizado e controlado, Schierlitz et al. avaliaram 164 mulheres com DEI submetidas a TVT ou TOT e que realizaram avaliação urodinâmica no sexto mês pós-operatório. Do grupo TVT 21% das mulheres possuem IUE urodinamicamente demonstrável em comparação a 45% do grupo TOT (p = 0,004), sendo que 13% das do grupo TOT necessitaram de novo procedimento anti-IUE *versus* nenhuma das submetidas à TVT.[5]

Procedimentos de SUM parecem ser eficazes no tratamento das pacientes com DEI, sendo uretras mais rígidas um fator de risco para falha da via TOT, quando a abordagem RP parece ser a mais adequada.

Incontinência urinária mista

Cerca de um terço das pacientes com IUE apresentam sintomas de armazenamento associados e contrações detrusoras na avaliação urodinâmica, sendo sabidamente este um fator de risco isolado para falha cirúrgica e um desafio terapêutico, uma vez que a perda urinária pós-operatória pode ser decorrente de IUE recorrente, persistência dos sintomas de armazenamento ou urgência "de novo".

Em um estudo de coorte observacional, Lee et al. avaliaram 514 mulheres com IUE e perdas urinárias por urgência e 754 mulheres com IUE e somente sintomas de urgência miccional tratadas com SUM via RP e TOT. Em um seguimento médio de 50 meses, houve resolução da incontinência mista em 67,7% e da urgência miccional em 59,7%. A abordagem TOT foi um preditor significativo para a resolução de urgência apesar de não afetar a cura das perdas urinárias por urgência.[6]

Avaliando a literatura disponível a respeito, pode-se concluir que contrações detrusoras no pré-operatório sejam um preditivo de persistência dos sintomas de armazenamento após tratamento cirúrgico e que o SUM é efetivo na resolução do componente de IUE e também pode curar as perdas por urgência em pelo menos 50% das pacientes a curto prazo, no entanto, os sintomas de armazenamento podem se repetir ao longo do tempo. A abordagem TOT parece oferecer o melhor controle da urgência, porém com menos efeito sobre as perdas por urgência. Novamente nota-se a necessidade de estudos bem desenhados e com seguimento longo para obtenção de melhores evidências. Sugere-se, portanto, cautela nos casos de incontinência urinária mista, sendo que as pacientes devem ser aconselhadas extensivamente sobre os

riscos elevados de persistência dos sintomas de urgência, particularmente naqueles com contrações detrusoras demonstráveis no estudo urodinâmico.[7]

IUE recidivada

Frente aos resultados pobres no seguimento em longo prazo das técnicas cirúrgicas utilizadas no passado e o uso indiscriminado do SUM como terapia primária para todos os casos de IUE é cada vez mais comum depararmos com IUE recidivada na prática clínica diária. Esses casos podem ser desafiadores, uma vez que existe a tendência de perdas de maior gravidade, uretras mais rígidas e piores condições do campo operatório, não sendo incomuns mulheres submetidas a mais de um procedimento cirúrgico por técnicas diferentes.

Em seguimento médio de 50 meses em 1225 mulheres incontinentes, Stav et al. encontraram uma taxa de cura subjetiva significativamente menor nas 77 mulheres submetidas a *sling* de repetição em comparação àquelas com colocação primária (62% *versus* 86%, p < 0,001). Houve uma incidência significativa maior de DEI no grupo de repetição (31% *versus* 13%). A técnica RP obteve uma taxa de cura significativamente mais elevada do que a TOT (71% *versus* 48%), apesar de maior taxa de DEI nesse último grupo, embora não significativa (38% *versus* 21%). Não houve maior incidência de complicações pós-operatórias gerais no grupo reoperado, mas as taxas de urgência "de novo" (30% *versus* 14%, p < 0,001) e de urgência com perda (22% *versus* 5%, p<0.001) foram significativamente superiores.[8]

A literatura apoia o uso de SUM no manejo da IUE recidivada, embora com resultados mais pobres. Por meio de análise das taxas de cura relatadas para ambas as abordagens, parece que a via RP é preferível, o que pode ser decorrente da elevada incidência de DEI e uretras fixas nessa população. Parece razoável, portanto, considerar as circunstâncias envolvidas na recidiva, para determinar a melhor abordagem em cada caso em particular.

Obesidade e senilidade

Com o envelhecimento da população em nosso meio, os índices alarmantes de obesidade em todas as faixas etárias e a alta prevalência IUE nessas populações, devemos dar especial atenção a esses grupos.

Uma meta-análise de sete estudos observacionais realizada por Greer et al. avaliou a segurança e eficácia do TVT na população obesa. Incluídos na meta-análise, Rafii et al. relataram maior taxa de persistência de sintomas de armazenamento no pós-operatório das obesas (17,9% *versus* 46%, p = 0,02) e Lovatsis et al. encontraram maior taxa de perfurações vesicais (14% contra 0%, p = 0,03). Skriapas et al. demonstraram uma maior taxa significativa de complicações pós-operatórias precoces nas pacientes obesas (48,4% *versus* 38,5%, p = 0,021), a maioria das quais eram menores. No entanto, deve-se ressaltar dois casos de trombose venosa profunda, um de arritmia cardíaca e uma pneumonia no grupo de obesas contra nenhum nas não obesas.[9]

Em resumo, a população de obesas pode experimentar uma taxa ligeiramente maior de complicações, necessitando de um aconselhamento mais detalhado sobre os potenciais riscos cirúrgicos, peri e pós-operatórios, assim como a possibilidade de uma menor taxa de cura. A literatura não nos propicia suporte sobre qual melhor manejo dessa população.

As mulheres idosas também têm que lidar com um aumento da prevalência de IU mista e DEI, que pode potencialmente acarretar em maiores riscos de complicações e menor sucesso terapêutico. Essas preocupações têm provavelmente contribuído para a exclusão de mulheres idosas da maioria dos ensaios clínicos publicados, o que resulta em dados limitados nessa população.

Sevestre et al. relataram seus resultados com 76 mulheres incontinentes com mais de 70 anos submetidas a TVT. Destaca-se que 29% tinham IUE recorrente após procedimentos de suspensão do colo vesical, 74% tinham pressão de fechamento uretral inferior a 30 cm H2O, 31% IU mista e apenas 53% tinham hipermobilidade uretral. Após seguimento médio de dois anos, 77% delas estavam curadas com base em questionário validado; dos insucessos, 13,7% tinham IUE e 18,4% tinham IU mista. Houve um caso de perfuração da bexiga, sem outras complicações perioperatórias maiores, no entanto, a taxa de urgência "de novo" foi de 21% e de urgência com perda urinária em 5%.[10]

Parece que os SUM constituem um procedimento adequado e seguro na população geriátrica, no entanto, com taxas de sucesso menores, principalmente pelo risco de sintomas urinários de armazenamento pós-operatórios.

Slings transobturatórios

As telas de polipropileno utilizadas na uretra média, com o objetivo de tratar a incontinência urinária de esforço, procuram reforçar os pontos de inserção muscular, os ligamentos pélvicos e recuperar a função uretral por meio da restauração das forças de abertura e fechamento musculares.[11] Sob este prisma, o objetivo da via transobturatória (TOT) seria reforçar o ligamento uretropélvico. Ela foi introduzida por Delorme, na tentativa de desenvolver um procedimento mais seguro e menos invasivo, na medida em que evita a passagem cega de uma agulha no espaço retropúbico.

Os kits disponíveis no mercado disponibilizam opções de passagem da agulha de fora para dentro (*outside in*), conforme preconizado por Delorme[12] e de dentro para fora (*inside out*), descrito por Leval.[13]

Ao analisar os resultados desta via de inserção, vários aspectos necessitam ser comentados:

Eficácia em relação a outras vias

Nos últimos anos, um número crescente de estudos vem sendo publicado, comparando a via transobturatória aos *slings* sintéticos retropúbicos.

No entanto, antes de avaliarmos os resultados destes *trials*, devemos nos ater à metodologia e determinar qual o tipo de paciente que foi e vem sendo estudado por esses estudos.

Na grande maioria, as pacientes incluídas têm história de IUE não responsiva a tratamentos conservadores (fisioterapia perineal), têm um teste de esforço positivo, apresentam IMC > 35 kg/m^2 e não têm história clínica ou evidência objetiva de incontinência urinária mista avaliada por meio de questionários específicos, urodinâmica e\ou diário miccional. Cirurgia prévia, resíduo elevado, antecedente de ITU, radioterapia pélvica e comorbidades clínicas normalmente são critérios de exclusão.

Os critérios de sucesso variam entre os estudos, mas normalmente apresentam dados subjetivos - questionários e objetivos - teste de esforço. Avaliação urodinâmica não é utilizada de rotina em muitos deles e os instrumentos de análise, assim como os objetivos dos estudos, variam amplamente.

A primeira pergunta que deve ser feita é: "*Nossas pacientes se assemelham àquelas incluídas e avaliadas por tais estudos comparativos?*"

Se a resposta for positiva, poderemos aplicar os seus resultados à prática clínica diária. Caso contrário, e se nossas pacientes não forem tão simples como as avaliadas por esses *trials*, os dados publicados não serão reprodutíveis, na vida real.

Ou seja, ao discutir os resultados terapêuticos com uma mulher obesa, já operada ou com sintomas clínicos de hiperatividade detrusora, talvez ainda não tenhamos dados suficientes para julgar a melhor alternativa terapêutica.

Em 2009, a fundação Cochrane (2009) publicou uma meta-análise com 17 estudos avaliados e 2.343 mulheres tratadas e seguidas, por 12 meses. Nesse estudo, a via transobturatória demonstrou uma taxa de cura objetiva inferior à via retropúbica, embora a avaliação subjetiva de sucesso tenha sido semelhante, para as duas vias.[14] De particular interesse na avaliação desses dados, é a variedade de instrumentos utilizado nos *trials* incluídos na análise e a absoluta falta de estratificação das mulheres segundo seu quadro clínico de base, conforme apontado pelos próprios autores da revisão e conforme já comentado.

Palva e col.[15] compararam TVT e TVT-O num estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado utilizando os critérios de exclusão e inclusão mencionados, e seguiram as pacientes por 36 meses. A taxa de cura objetiva foi semelhante entre os grupos (94,6% para o TVT e 89,5% para o TVT-O (p = 0,131)). A avaliação subjetiva dos resultados a as complicações observadas também foram equiparáveis, nos dois grupos. Noventa e dois por cento das pacientes desenvolveram hiperatividade "de novo" no grupo submetido ao TVT e 5,6%, no grupo do TVT-O (p=0.270). Apesar dos bons resultados iniciais, esses autores chamam a atenção para o declínio de eficácia dos TVT-O nas curvas de seguimento, ao comparar os dados iniciais aos obtidos após 3 anos e apontam essa preocupação como motivo de análise para os dados a serem coletados após 5 anos do procedimento inicial.

Wang e col.[16] avaliaram 386 mulheres com diagnóstico de IUE leve e moderada submetidas a avaliação urodinâmica, teste de esforço e *pad test* pré-operatórios com acompanhamento de 36 meses. As mulheres com deficiência esfincteriana intrínseca, hiperatividade detrusora e disfunção de esvaziamento foram excluídas do estudo, juntamente com as obesas e as portadoras de comorbidades, cirurgias prévias e/ou radioterapia pregressa. O critério de cura utilizado foi o de ausência de perda durante teste de esforço, na visita de seguimento. Os autores concluíram que ambas as vias são eficazes e a cirurgia TOT é mais rápida, embora se associe a maior dor no pós-operatório. Novamente, apesar dos resultados favoráveis, os dados apresentados não podem ser extrapolados para casos mais complexos em função das características das mulheres incluídas na análise.

Em 2012, um grupo francês também publicou um estudo prospectivo, randomizado e com 4 anos de seguimento comparando a via retropúbica à transobturatória. Após esse período, os critérios de cura objetiva e subjetiva utilizados não demonstraram diferenças estatísticas. No entanto, os escores de qualidade de vida apresentaram uma queda ao final do seguimento, em comparação ao primeiro ano de pós-operatório, sem diferença entre as técnicas.[17] Esses dados, em conjunto com os apresentados por Palva e col. apontam para a necessidade de se avaliar, em estudos futuros, a manutenção dos resultados cirúrgicos iniciais, nas duas técnicas.

Em outro estudo, Dyrkorn e col.[18] avaliaram, em estudo prospectivo e randomizado, 5.942 mulheres. Destas, 4.281 foram submetidas a TVT e 731 a TVT-O ou TOT. O seguimento médio publicado foi de 8 meses. A base de dados utilizada foi a do Grupo Norueguês de Uroginecologia. A avaliação pré-operatória incluía questionários validados para perda aos esforços e hiperatividade detrusora, *pad test* de 24 horas e um teste de esforço padronizado. Alguns hospitais optaram em associar a avaliação urodinâmica aos exames pré-operatórios.

A escolha pela técnica era feita pelo cirurgião e o seguimento pós-operatório utilizava os mesmos exames. Embora os grupos fossem equiparáveis, as mulheres submetidas a TVT estavam muito mais satisfeitas e apresentavam menos perda urinária, ao final de 8 meses. Comparando TOT e TVT-O, as mulheres no segundo grupo apresentaram maiores perdas no *pad test* de 24 horas (p = 0,043). Interessantíssima a diferença observada no número da pacientes tratadas com cada técnica. Os cirurgiões noruegueses parecem demonstrar uma predileção pela via retropúbica.

Concluindo, a literatura apresenta evidência crescente de equiparação de eficácia da via TOT à via retropúbica no tratamento da IUE em casos simples e sem fatores compli-

cadores a curto e médio prazo; embora dados a longo prazo ainda não estejam disponíveis para esta comparação. Para os casos complexos e de deficiência esfincteriana intrínseca ainda não dispomos de dados suficientes para chegar à mesma conclusão e extrapolar as conclusões iniciais dos estudos apresentados, o que é um erro que vem se tornando comum.

Indicações relacionadas ao quadro clínico

a) Utilização de *Sling*s sintéticos de uretra média no tratamento das recidivas pós-operatórias

Meta-análise recentemente publicada avaliou1 *trial* randomizado e 11 séries prospectivas de boa qualidade metodológica e concluiu que a taxa de cura subjetiva, nesta situação, utilizando-se um *sling* sintético é de cerca de 78,5% com 30 meses de seguimento, em média. Os resultados com a via TOT tendem a ser inferiores à via retropúbica.[19]

b) Deficiência esfincteriana intrínseca

Ao avaliar a utilização dos *slings* de uretra média no tratamento da deficiência esfincteriana intrínseca, Lim e Dwyer[20] publicaram um artigo de revisão do assunto, em 2009. Os autores concluem que a via transobturatória se associa a uma elevada taxa de falhas, nesta condição clínica.

Também avaliando esta mesma situação, Schierlts e col.[21] publicaram um estudo prospectivo e randomizado de TVT x TOT no tratamento de 164 mulheres com IUE tipo 3, seguidas por 3 anos. O objetivo principal do estudo era avaliar a necessidade de reintervenção cirúrgica e o objetivo secundário, os parâmetros de qualidade de vida. Vinte por cento das mulheres do grupo TOT necessitaram ser reoperadas, ao passo que apenas 1,4% das pacientes do grupo submetidas ao TVT, necessitaram de reintervenção. O risco de reoperação foi 15 vezes maior no grupo do TOT. Concluiu-se que a via TOT não se presta a esta situação.

Incontinência urinária mista

Abdel-fattah e col. avaliaram, por meio de uma análise secundária aplicada a seu estudo prospectivo, os resultados cirúrgicos da via transobturatória em 83 mulheres com incontinência urinária mista clínica e sintomas predominantemente relacionados a perdas por esforço, seguidas por 12 meses.

O objetivo principal da análise foi avaliar a cura subjetiva dos sintomas e o objetivo secundário, a evolução dos sintomas de armazenamento. Embora 90% das pacientes apresentasse critério objetivo de cura, apenas 75% referiu o mesmo resultado na avaliação subjetiva. Cinquenta por cento das mulheres apresentaram cura dos sintomas de urgência e 57%, de urge-incontinência. Embora os autores concluam pela boa taxa de resposta do tratamento, é importante ressaltar que a persistência dos sintomas de armazenamento tem impacto significativo sobre a percepção de cura apresentada pelas pacientes. Indubitavelmente este fato tem de ser levado em consideração ao se optar pelo tratamento cirúrgico dessas mulheres.[22]

TOT *inside out* x TOT *outside in*

Na meta-análise publicada pela Cochrane em 2009, não houve diferença estatística entre os resultados subjetivos e objetivos entre esses dois acessos. A incidência de sintomas de armazenamento, esvaziamento, de complicações da tela e de dor na coxa, também foram semelhantes.

Em 2012, Madhuvrata e col.[23] publicaram uma meta -análise envolvendo 5 estudos randomizados e três estudos de coorte comparando as duas metodologias, analisando esse mesmo assunto. Nesse estudo, também não foram constatadas diferenças entre as técnicas em termos de eficácia e de qualidade de vida entre as pacientes, com seguimento de até 12 meses. As lesões de mucosa vaginal se mostraram mais comuns na técnica *outside-in*, ao passo que dor na coxa foi mais observada com a técnica *inside-out*; este último achado diferindo dos resultados da Cochrane.

Segurança e complicações

A via transobturatória não demonstrou diferenças em relação à retropúbica na taxa de complicações da faixa e à necessidade de reintervenção cirúrgica na meta-análise da Cochrane (2009). No entanto, os autores chamam a atenção para o efeito que o intervalo de confiança utilizado possa ter exercido nesses achados, uma vez que as dados clínicos favorecem a via retropúbica nesses quesitos. Esse mesmo estudo descreve uma diferença significativa em relação à dor pós-operatória, na região da coxa, desfavorável à via.

A via TOT se associou a uma taxa significativamente menor de disfunção de esvaziamento vesical, na mesma revisão, quando comparada aos *slings* retropúbicos. Embora nesta meta-análise não se tenha evidenciado diferença entre as vias na incidência de sintomas de armazenamento pós-terapêuticos, alguns autores, em séries mais atuais têm descrito essa diferença.

Publicação recente, relativa a análise inicial com 2 anos de seguimento do Tomus Trial[24], descreve uma incidência de 42% de complicações em mulheres submetidas a cirurgia de *Sling*, 20% dos quais classificados com sérios e 4% relacionados às telas. Apesar de a maioria ter sido classificada como não séria, esse número é significativo e deve ser discutido com as pacientes.

Resultados em longo prazo

Resultados em longo prazo ainda são escassos na literatura, de modo que conclusões nesse sentido devem ser motivo de estudo contínuo. Digno de nota são os dados apresentados por alguns autores, no que se refere à perda de eficácia notada com o passar dos anos, em relação aos resultados cirúrgicos iniciais. Esse fato precisa ser melhor analisado para que, se confirmado, possa fazer parte do rol de discussões pré-operatórias.

Minislings (single incision slings)

Como consequência natural da evolução da técnica e na tentativa de se desenvolver abordagens mais simples e seguras, os *minislings* foram desenvolvidos. Eles consistem de pequenas faixas de polipropileno com mecanismos de autofixação no nível da fáscia endopélvica. Dessa maneira, evita-se a passagem de agulhas através da cavidade pélvica.

Essa "terceira geração de faixas" é constituída por uma faixa menor de tela e requer menor dissecção vaginal, com o potencial teórico de serem implantadas sob um verdadeiro regime ambulatorial, com anestesia local. Objetivam, assim, diminuir a morbidade do procedimento.

De maneira geral, sua fixação pode ser feita no espaço parauretral de duas maneiras. Na primeira, suas hastes são fixadas com uma orientação de 45 graus em relação à linha média, em direção ao púbis (inserção em "U"), o que reconstituiria o ligamento pubouretral e se assemelha à disposição das hastes dos *Slings* retropúbicos.

Na fixação horizontal (inserção em "H), a fixação é feita na musculatura obturatora interna, paralela ao assoalho pélvico, mimetizando o ligamento uretropelvico e a disposição dos *slings* transobturatórios.

Avaliando experimentalmente a tese de faixa "autofixante", um estudo experimental em cadáveres analisou a força de ancoramento de diferentes estruturas da anatomia pélvica (membrana, fáscia e musculatura obturadora) e concluiu que a musculatura e a membrana obturadora não proporcionam condições adequadas para tal fixação. Os autores sugerem mecanismos de fixação por meio das três estruturas analisadas, a fim de prover uma força de fixação adequada, para dispositivos com essa finalidade.[25]

Apesar de suas vantagens teóricas, dados de qualidade ainda são escassos na literatura. Ao avaliarmos o que existe de disponível é importante ter em mente o que é realmente importante para a paciente e para o seu cirurgião. Devemos valorizar dados objetivos, subjetivos ou ambos. Grande parte dos estudos são patrocinados, e muitas vezes, existe uma valorização de pontos positivos do produto que, na prática, precisam ser criticamente avaliados.

Apesar de suas vantagens teóricas, alguns autores têm publicado risco de sangramento importante na sua fixação, incluindo um caso de lesão da *corona mortis* (anomalia vascular compreendendo as artérias epigástrica e obturadora). A maioria desses relatos se associou à necessidade de reintervenção cirúrgica para controle do sangramento.[26] Lesão uretral e vesical durante a inserção da haste de fixação também já foi relatado, tornando questionável a total segurança de sua realização em ambiente completamente ambulatorial, sem a necessidade de cistoscopia formal, conforme preconizado inicialmente.

O primeiro trabalho prospectivo, randomizado e comparativo entre *minislings* e TVT foi publicado por Basu e Ducket, em 2010.[27] Setenta e uma pacientes com incontinência urinária inicialmente tratadas com fisioterapia perineal sem sucesso foram randomizadas e seguidas por 6 meses. Nesse estudo, os objetivos principais eram as curas subjetiva e objetiva da perda.

Embora os autores tenham observado uma taxa semelhante de complicações em ambos os grupos, houve uma significativa diferença na taxa de persistência das perdas no grupo tratado com *minislings*, após 6 semanas (OR 9.49) e 6 meses (OR: 7.58). Nove pacientes desse grupo necessitaram de reoperações ao final desse período. No outro grupo, nenhuma paciente foi retratada.

Esse trabalho foi importante por alguns motivos:

a) Sua metodologia.

b) Seus resultados. Diferentemente de alguns relatos de série com pequeno período de seguimento publicados até então, todos com bons resultados, a eficácia desse método passou a ser questionada, em relação ao tratamento padrão.

Ainda mais: o grupo estudado não incluía pacientes portadoras de perdas graves (incontinência urinária do tipo III) e utilizava a mesma metodologia implicada na maioria dos estudos comparativos entre *sling*s retopúbicos e transobturatórios, conforme já discutido.

Debodinance e col.[28], em estudo prospectivo, multicêntrico com 154 mulheres operadas, também concluíram negativamente sobre o método após comparar seus achados com dados históricos disponíveis relacionados à eficácia dos *slings* tradicionais, após 1 ano de seguimento.

Nesse estudo, apenas 70% das pacientes apresentavam-se curadas, com um ano de seguimento. Interessantemente, e apesar de não ser um estudo comparativo, nesse grupo foram incluídas pacientes com deficiência esfincteriana (12) e incontinência urinária mista. Os autores também descrevem complicações como hemorragia (5 casos), lesão vesical, disfunção de esvaziamento vesical pós-operatório (21 casos) e 12,3% de incidência de urge incontinência "de novo", após esse período. Esses dados reforçam a tese de que, apesar de teoricamente interessante, esta via também pode apresentar problemas e complicações no intra e no pós-operatório.

Apesar desses dados desfavoráveis, também existem publicações de boa qualidade metodológica favoráveis ao método. Estudo prospectivo, randomizado com 84 pacientes submetidas a tratamento cirúrgico por meio da utilização de TVT-O x *minislings* não encontrou diferença de eficácia e/ou complicações entre os dois métodos, em 1 ano de seguimento após avaliação de dados objetivos e subjetivos.[26]

Atualmente, uma série de artigos comparativos tem sido publicada, além de revisões e séries retrospectivas com maior número de pacientes, e seguimento mais longo. No entanto, dados de longo prazo ainda são escassos.

Estudo recente, prospectivo, randomizado, comparou o *minisling* à via TOT, com seguimento mais longo (5 anos). Nessa série, os resultados em relação à cura objetiva foram favoráveis aos *minislings* ($p = 0,02$). No entanto, ambas as técnicas se associaram a perda de eficácia entre 3 a 5 anos

(7% para os *minislings* e 9% para o TOT), demonstrando, mais uma vez, que esses dados precisam ser melhor avaliados para todas as vias de inserção das faixas, em um futuro próximo.[29]

Stavros e col.[30] publicaram uma grande série comparativa, retrospectiva entre os métodos retropúbico, TOT e autofixante, com uma taxa de reoperação por falha de 1,04% para TO e 5,48% para os *minislings*, após 30 meses de seguimento. Nenhuma paciente do grupo retropúbico precisou ser reoperada por esse motivo. No entanto, 2,25% e 2,07% foram reabordadas por complicações da faixa nos grupos retropúbicos e TOT, respectivamente e nenhuma no grupo de *minislings*, o que, para alguns, pode compensar a inferioridade na sua eficácia, inicialmente observada.

Outro aspecto a ser considerado é a taxa observada de sintomas de armazenamento pós-operatório, no grupo tratado com *minislings*. Em um trabalho prospectivo, multicêntrico publicado recentemente com 137 mulheres randomizadas (TOT x *minisling*), o grupo submetido ao *minisling* demonstrou uma tendência maior a esse tipo de intercorrência, em relação ao grupo controle (27,7% x 8,8%).[31]

Barber e col.[32] avaliaram a cura subjetiva de pacientes randomizadas para TVT x MS. Embora as taxas de tal quesito não tenham sido estatisticamente diferentes após 12 meses, a severidade das perdas era maior no grupo tratado com *minisling*.

Neuman e col.[33] avaliaram a incidência de dor pós-operatória e de dispaureunia em mulheres tratadas com TVT O e TVT Secur. Os autores concluíram que dor pós-operatória na região da coxa e na vagina eram mais prevalentes no grupo tratado com *sling* TOT. Essa dor era autolimitada e durava, em média, 2 semanas. Dispaureunia persistente, entretanto, foi uma alteração muito mais prevalente no grupo do *minisling* (7,9 % x 0). Considerando que a eficácia e as outras complicações foram semelhantes, em ambos os grupos, os autores sugerem que vida sexual ativa possa ser uma contraindicação relativa ao método.

Concluindo, os dados disponíveis não permitem uma posição segura a respeito da real eficácia desses dispositivos quando comparados ao tratamento padrão. Em muitas publicações, o *minisling* parece ser inferior aos outros métodos. Em outras poucas, não.

A simplicidade e praticidade do método também necessitam ser ponderadas, o que pode se relacionar ao custo do procedimento. Aspectos como disfunção de esvaziamento, armazenamento e disfunção sexual pós-operatória também precisam ser estudados e agregados na interpretação dos resultados e na utilidade do método.

Confirmando-se esses resultados iniciais, o mecanismo de fixação e o posicionamento das hastes talvez possam ser revistos, uma vez que existe diferença entre os dispositivos, diferentes resistências teciduais à tração e dúvida quanto à relação entre esses aspectos e sua provável perda de eficácia, com o passar do tempo.

A despeito dessas ponderações, os dispositivos autofixantes (*minislings*) estão disponíveis para comercialização. Cabe, portanto, ao especialista definir a segurança de sua utilização e suas indicações. Ressaltamos que alguns autores defendem, no estado do conhecimento atual, que sua utilização seja apenas em ambiente de pesquisa até que mais dados estejam disponíveis.[34-36]

Uretrólise em obstrução infravesical na mulher

A obstrução infravesical (OIV) na mulher é uma condição pouco diagnosticada no dia a dia do Urologista, principalmente por não ser suspeitada. Como a obstrução urinária na mulher, diferentemente do homem, raramente se manifesta por dificuldade de esvaziamento vesical, como jato urinário fino, hesitação, esforço miccional e sensação de esvaziamento incompleto, esse distúrbio não é lembrado. As mulheres obstruídas podem se queixar de dor uretral à micção, urgência miccional, às vezes com perda urinária associada, e infecções urinárias de repetição. Dentre as causas menos comuns de OIV temos a fibrose do colo vesical, estenose uretral ou do meato uretral, carúncula ou divertículo uretral, carcinomas vaginal, do colo uterino, vesical ou uretral, estenose secundária a manipulações uretrais como sondagem, dilatação, excisões e reconstruções, cálculos vesicais, vaginite e uretrite atrófica. Dentre as causas funcionais destacamos a dissinergia vesicoesfincteriana, a micção incoordenada e a obstrução primária do colo vesical. Entretanto, as situações mais frequentemente associadas com OIV são os prolapsos genitais e principalmente as cirurgias anti-incontinência.

Séries de estudos com cirurgias de *sling*, incluindo as de uretra média sem tensão, demonstraram taxas de retenção ou obstrução urodinamicamente comprovadas com necessidade de intervenção cirúrgica inferiores a 5%.[37]

Acreditamos que o aumento da resistência uretral e talvez, algum grau de obstrução, seja necessário para o sucesso dos procedimentos cirúrgicos para incontinência urinária de esforço (IUE). Esse aumento da resistência uretral, entretanto, deve ser significativo apenas durante aumentos na pressão intra-abdominal, mantendo-se mínimo durante a micção voluntária. A obstrução urinária está relacionada com tensão excessiva na faixa suburetral levando a hiperelevação do colo vesical e compressão direta da uretra. Observações urodinâmicas sugerem que a OIVl está diretamente relacionada a disfunções miccionais pós-operatórias.

Há muitas controvérsias a respeito dos fatores predisponentes de dificuldade miccional e retenção urinária após cirurgias anti-incontinência. Acredita-se que pacientes com volumes de urina residual elevados, bexigas de grande capacidade e pico de fluxo urinário reduzido na urofluxometria livre estão mais suscetíveis a complicações obstrutivas.[38]

Embora sintomas urinários de armazenamento e esvaziamento sejam comuns no período pós-operatório imediato, a maioria tem resolução espontânea nas primeiras

quatro semanas. No entanto, em pacientes com sintomas intensos ou persistentes a propedêutica e intervenção se impõem.

Além de atenção especial quanto a suspeita de OIV, devemos nos familiarizar com o seu diagnóstico e tratamento. História clínica detalhada, exame físico minucioso e diário miccional são ferramentas diagnósticas fundamentais. De acordo com a suspeita clínica de sua etiologia, podemos solicitar uroanálise, ultrassonografia do trato urinário e pélvico, uretrocistografia, uretrocistoscopia e estudo urodinâmico. Existem muitas dúvidas a respeito dos parâmetros urodinâmicos de OIV na mulher, havendo vários nomogramas, nenhum deles universalmente aceitos. O nomograma mais utilizado é o de Blaivas-Groutz, no qual fluxo urinário menor que 10 mL/s associado à pressão detrusora de micção acima de 12 cmH_2O é interpretado como OIV.[39]

O tratamento da OIV deve se basear na causa da obstrução urinária e sua severidade, no grau de comprometimento do trato urinário superior e da discussão com a paciente, principalmente sobre o risco de incontinência urinária após o tratamento. Dentre as opções clínicas temos o uso de agentes relaxantes musculares, alfabloqueadores, anticolinérgicos, *biofeedback* e cateterismo intermitente limpo (CIL). As opções de intervenções cirúrgicas são dilatação uretral, uretrotomia, uretrólise, incisão e reconstrução do colo vesical.

A prevenção de obstrução durante a cirurgia pode ser a melhor maneira de evitar esta complicação. Na cirurgia de *Burch* é importante não reaproximar a parede vaginal anterior ao ligamento de Cooper. Já nos procedimentos de *sling* são fundamentais todos os cuidados técnicos para evitar tensão excessiva na faixa (nós amplos e uso de tesoura de Metzenbaum entre a faixa e a uretra) e sua devida fixação na uretra média para evitar migração desta para o colo vesical nos casos de dissecções periuretrais mais amplas.

Inicialmente as pacientes podem ser tratadas com a CIL, dilatação uretral e/ou medicações anticolinérgicas. Se os sintomas persistirem por mais de três meses geralmente um procedimento cirúrgico é necessário.

O momento ideal da indicação da uretrólise parece ser precoce, havendo potencial dano à função detrusora vesical com o retardo da desobstrução. Leng et al., estudando 15 pacientes com tempo médio de indicação da uretrólise variando de 2 a 66 meses, sendo 8 delas operadas tardiamente, observaram uma associação altamente sugestiva entre tempo prolongado de obstrução e maior probabilidade de disfunção miccional após uretrólise.[40]

Várias técnicas de uretrólise têm sido descritas para o tratamento da obstrução após cirurgia, incluindo a abordagem retropúbica, transvaginal, combinada e suprameatal. A escolha da via de acesso deve ser individualizada, levando-se em consideração a cirurgia anti-incontinência que ocasionou a obstrução, condições cirúrgicas abdominais e vaginais, se o caso é recidivado e a experiência do cirurgião.

A uretrólise via transvaginal parece ser a abordagem inicial adequada para a correção da OIV na maioria dos casos. Através de incisão em U invertido na parede vaginal anterior na altura da uretra média é realizada uma ampla dissecção da fáscia periuretral até a perfuração da fáscia endopélvica. Por dissecção romba, a uretra deve ser completamente dissecada da face da superfície inferior da sínfise púbica sendo a dissecção estendida até o colo vesical.

Já na abordagem suprameatal, o ápice da incisão em U invertido feita na parede vaginal anterior está localizado às "12 horas" anterior ao meato uretral. Esta incisão permite a dissecção da porção ventral da uretra e sua total mobilização da superfície da sínfise púbica. As vantagens teóricas desta via são permitir a dissecção sob visão direta e a não abertura da fáscia endopélvica, minimizando a chance de hipermobilidade uretral e consequente incontinência urinária.[41]

A uretrólise via retropúbica pode ser utilizada preferencialmente nos casos decorrentes de procedimentos anti-incontinência realizados por via abdominal. O espaço de Retzius é acessado através de incisão mediana infraumbilical ou Pfannenstiel e todas as suturas de suspensão visíveis ou componentes do *sling* são excisadas. Todas as aderências retropúbicas devem ser liberadas promovendo total mobilização da uretra, colo vesical e parede vaginal anterior. Um retalho de omento pode ser mobilizado e interposto entre a uretra e a sínfise púbica para evitar readerências. É importante a correção do defeito paravaginal criado pela dissecção.

A realização do procedimento anti-incontinência profilático concomitante à uretrólise é controversa. Analisando a literatura, nota-se que as taxas de recorrência da incontinência urinária são semelhantes em pacientes submetidas ou não a cirurgia anti-incontinência concomitante, não havendo, portanto, benefícios e acrescentando riscos potenciais de recidiva da obstrução.[37]

Nos casos de recidiva ou naqueles com intensa aderências periuretrais podemos utilizar o retalho de *Martius*, que consiste em enxerto de gordura pediculado retirado do grande lábio que é colocado circunferencialmente na uretra. Seu uso está embasado na tentativa de diminuir o risco de fibrose recorrente, facilitar e diminuir o risco de lesão uretral na necessidade de futura cirurgia uretral e proporcionar certo grau de apoio uretral. Por outro lado, pode haver infecções, deiscências, hematoma e dor no sítio doador, retração e problemas estéticos na genitália feminina.[42]

As taxas de sucesso da cirurgia de uretrólise variam de 63% a 100%, com a maioria dos estudos relatando de 70% a 85% de sucesso. A recidiva da incontinência urinária após uretrólise ocorre em até 19% dos casos.[37]

Goldman et.al. realizaram uretrólise transvaginal sem cirurgia anti-IUE concomitante em 31 mulheres, sendo que três com uretrólises prévias. Com acompanhamento médio de sete meses (1 a 27 meses), 26 (84%) pacientes apresentaram sucesso ou melhora significativa dos sintomas, sendo que seis (19%) apresentavam IUE. Os autores não encontraram nenhum fator preditivo de sucesso nesse grupo.[43]

Carey et al. estudaram 23 pacientes submetidas a uretrólise transvaginal associada a retalhos de Martius, sendo que 17 (74%) delas estavam em regime de CIL. Com seguimento médio de 15 meses (máximo de 44), 20 de 23 (87%) pacientes tiveram resolução completa da OIV, três (13%) mantinham regime de CIL. IUE foi relatada por seis (26%) delas.[42]

Petrou et al. realizaram uretrólise via suprameatal em 32 pacientes. Com um acompanhamento médio de 18 meses (3 a 72 meses), das 20 pacientes obstruídas houve sucesso em 13 (65%). Já nas 12 pacientes com sintomas de armazenamento, houve resolução dos sintomas em oito delas (67%). Em uma (5%) paciente do grupo das obstruídas houve recidiva da IUE.[41]

Petrou & Young avaliaram 12 pacientes submetidas a uretrólise retropúbica sem cirurgia anti-IUE associada, sendo que cinco delas já haviam realizado uma uretrólise anteriormente e uma delas com IUE associada. Destas, 10 (83%) pacientes alcançaram um resultado bem-sucedido depois da uretrólise e duas (17%) obtiveram melhora. Entretanto, houve necessidade do uso de proteção em 5 (42%) pacientes, sendo três (25%) por IUE e duas (17%) por urgência com perda. Duas (18%) das 11 pacientes continentes no pré-operatória desenvolveram IUE. A realização prévia de uretrólise não teve impacto nos índices de continência.[44]

Scarpero et al. revisaram 24 casos de uretrólise de repetição por obstrução iatrogênica por cirurgia anti-IUE. Um total de 23 pacientes tinham sido submetidas a uretrólise transvaginal. O procedimento foi repetido pela via retropúbica em 12 mulheres (50%), transvaginal em 10 (42%) e combinados em duas (8%). Destaca-se que não foi utilizado retalho de Martius. Após acompanhamento médio de 14 meses, 20 (91%) das 22 pacientes que realizavam CIL não necessitavam mais de cateterização. Sintomas irritativos e incontinência de urgência foram completamente resolvidos em 12% dos casos, 69% dependiam de medicação e em 19% não houve melhora. Quatro (18%) das 22 mulheres queixavam-se de IUE.[45]

Concluímos, portanto, que apesar da eficácia do tratamento cirúrgico anti-incontinência ser satisfatória, não é incomum a ocorrência de disfunções miccionais pós-operatórias, podendo as pacientes obstruídas apresentar sintomas urinários de esvaziamento ou, principalmente, sintomas de armazenamento e infecções urinárias de repetição. Caso os sintomas sejam severos ou persistam por mais de três meses uma avaliação clínica e urodinâmica é mandatória. Nos casos refratários, a uretrólise inicialmente via transvaginal se impõe. A via suprameatal pode ser útil na liberação da uretra da sínfise púbica. Já a abordagem retropúbica é reservada àquelas submetidas a suspensões do colo vesical via abdominal e nas falhas de uretrólise transvaginal. A utilização de cirurgia anti-incontinência profilática parece não ser útil e a realização de retalho de Martius é controversa.

Tratamento dos prolapsos da parede vaginal anterior

Introdução

A popularização da cirurgia vaginal entre urologistas, ao longo das últimas duas décadas, tornou essencial o conhecimento e o aprimoramento, tanto no diagnóstico quanto no tratamento dos prolapsos de órgãos pélvicos (POP) na mulher.

Prolapso é o deslocamento de um órgão pélvico, uretra, bexiga, útero e reto, em direção ao introito vaginal. Outras estruturas também podem se deslocar, como o intestino delgado e os anexos, porém, com menor frequência.

Essa condição já é conhecida da medicina há muito, embora a evolução do conhecimento, que possibilitou melhor compreensão da etiologia e dos fatores de risco, tenha ganho impulso no final do século passado e início deste. Com essa evolução, surgiram novas propostas de tratamento ao mesmo tempo em que apareceram, também, mais candidatas às cirurgias e, infelizmente, novas complicações.

Nos últimos anos, para facilitar a avaliação dos resultados do tratamento e a melhor seleção de pacientes, a *Associação Internacional de Uroginecologia* (IUGA) e a *Sociedade Internacional de Continência* (ICS) produziram diretrizes com a finalidade de uniformizar o conhecimento, os termos técnicos relacionados aos prolapsos e a classificação das complicações.[46] Essas medidas têm como objetivo principal facilitar o intercâmbio de informações e o desenvolvimento desse campo da cirurgia vaginal.

Apresentaremos a seguir as principais informações disponíveis na literatura moderna, no que se refere ao tratamento cirúrgico atual.

Anatomia aplicada aos prolapsos

Qualquer cirurgião interessado em reconhecer e tratar os prolapsos de órgãos pélvicos necessita estar familiarizado com a anatomia da região.

Primeiro, é importante entender a anatomia e suporte da vagina, tendo em vista que os órgãos pélvicos se deslocam através de suas paredes anterior ou posterior em direção ao introito. A vagina se conecta ao tecido conjuntivo, músculos e ligamentos do assoalho pélvico e forma o aparelho de sustentação da unidade vesicouretral, do útero e do reto. Assim, a vagina tem sido didaticamente dividida em três partes, de acordo com as estruturas de sustentação:[47]

- Terço Superior (relacionado ao ápice da vagina, também chamado de Nível I): nessa parte a vagina está unida aos ligamentos cardinais e uterossacros; esses ligamentos unem-se à parede pélvica e ao sacro, promovendo sustentação do ápice da vagina e do colo uterino;
- Terço Médio (relacionado à porção mais horizontalizada da vagina, também chamada de Nível II): nessa parte, a vagina e os espessamentos do tecido conjuntivo estão ligados ao arco tendíneo, desde a espinha

isquiática até as proximidades do ramo isquiático do púbis, no forame obturatório;
- Terço Inferior (relacionado à parte mais distal da vagina, que está em íntimo contato com a uretra, também chamado de nível III): nessa parte estão os ligamentos pubouretrais e uretropélvicos que ligam a uretra média ao púbis e a uretra proximal e vagina ao arco tendíneo anterior.

Segundo, é importante compreender a relação espacial desses órgãos com as diversas porções do músculo elevador do ânus e suas relações com a bacia e com o sacro. Os órgãos pélvicos se localizam sobre a sua porção central, conhecida como músculo pubococcígeo. A contração e relaxamento desse músculo tem a propriedade de fechar ou abrir o hiato por onde os órgãos pélvicos se comunicam com o exterior através do esfíncter uretral, introito vaginal e esfíncter anal. As porções laterais do músculo elevador do ânus estão unidas às paredes pélvicas em conjunto com os espessamentos ligamentares que fixam os órgãos pélvicos em sua posição anatômica.[48]

Outra forma de enxergar o sistema de suporte do assoalho pélvico divide as estruturas do tecido conectivo de músculos e ligamentos em 9 pontos:[49]

- Na zona anterior da bacia
  1. Ligamento uretral externo
  2. Ligamento pubouretral
  3. O suporte (*hammock*) da parede vaginal suburetral
- Na zona média da bacia
  4. Arco tendíneo da fáscia pélvica
  5. Fáscia pubocervial
  6. Parte anterior do anel cervical
- Na zona posterior da bacia
  7. Ligamento uterossacro
  8. Fáscia retovaginal
  9. Corpo perineal.

Tratamento

Os prolapsos de órgãos pélvicos resultam em cirurgia em até 11,1% das mulheres em torno de 80 anos de idade.[50] Normalmente indicamos cirurgias para os prolapsos maiores ou para prolapsos menores, porém sintomáticos. Os sintomas que nos levam a tratar uma paciente com prolapso de órgãos pélvicos são: dor ou sensação de peso vaginal ou perineal; sintomas urinários de esvaziamento ou de armazenamento; dificuldade de exoneração fecal; problemas no intercurso sexual (dispareunia) e estética genital. Os prolapsos também podem causar infecções urinárias de repetição e obstrução ureteral. O objetivo da cirurgia é reestabelecer o suporte dos órgãos pélvicos, sendo em geral, recomendada a correção de todos os defeitos identificados para que se obtenha sucesso em longo prazo. Há controvérsia a respeito dos critérios de sucesso e cura, o que torna difícil comparar os resultados de diferentes técnicas. De modo geral, considera-se bem-sucedida a cirurgia que promove uma redução do prolapso a ponto de não mais ser percebido pela paciente (embora ainda possa ser identificado no exame físico). Também é necessário que qualquer defeito anatômico remanescente (ou mesmo na ausência de qualquer defeito perceptível) permita que a paciente fique livre de sintomas após a cirurgia. Alguns trabalhos medem seus resultados de acordo com a classificação de Baden e Walker[51] e outros de acordo com aferições em centímetros, segundo a classificação da ICS/IUGA.[46] O leitor deve estar familiarizado com essas classificações para compreender a maioria dos trabalhos publicados de modo a avaliar as cirurgias de tratamento dos prolapsos.

Preparação para a cirurgia

As pacientes devem receber profilaxia antibacteriana a partir da chegada ao centro cirúrgico que se mantém por 24 a 48 horas. Alguns autores recomendam manter antibióticos por via oral até uma semana de pós-operatório. O preparo intestinal é necessário apenas quando o tratamento de uma retocele é recomendado, principalmente se forem utilizadas telas. Nesse caso, deve ser recomendada uma lavagem intestinal simples na véspera do procedimento, seguido de uma dieta sem resíduos nas 24 horas anteriores ao procedimento. A paciente deve ser colocada em posição de litotomia na borda da mesa cirúrgica com as coxas fletidas no máximo em 90 graus. Afastadores de vagina e suturas nos lábios vaginais devem ser utilizados para exposição adequada do campo cirúrgico. Recomenda-se a inserção de sonda de *Foley* durante todo o ato operatório.

Técnica cirúrgica

A paciente deve ser posicionada na mesa com as coxas fletidas num ângulo ligeiramente superior a 90 graus e com a extremidade perineal cerca de 4 centímetros à frente da borda da mesa. Esse posicionamento facilitará a inserção da válvula de peso vaginal para afastamento da parede vaginal posterior.

Recomenda-se colocar uma sonda de *Foley* de 18Fr para manter a bexiga vazia durante o ato operatório. Pode ser necessária a aplicação de pontos para afastamento dos pequenos lábios quando a anatomia da genitália exigir.

Em seguida, deve-se demarcar os limites da incisão vaginal, os quais variam de acordo com o grau de prolapso. Nos prolapsos maiores são colocadas pinças de Allis entre a transição do colo vesical até a proximidade do colo uterino. Muitas vezes é necessária a colocação de uma pinça intermediária para facilitar a incisão que então será realizada em duas partes: do colo vesical ao terço médio e deste ao colo uterino. Outra manobra recomendada para facilitar a incisão deve ser a infiltração de solução salina no espaço subepitelial, na linha média e bilateralmente, que promoverá o descolamento da parede vaginal e da fáscia pubocervical.

Após a realização da incisão deve ser realizada a dissecção romba com tesoura de Metzembaun isolando-se a parede vaginal até o nível das espinhas isquiáticas de am-

bos os lados. A dissecção no plano correto raramente provoca sangramento significativo. Eventualmente podem ser necessárias aplicação de pontos hemostáticos ou utilização de bisturi elétrico para complementar a hemostasia. Uma vez completada essa etapa a finalização do procedimento dependerá da técnica utilizada.

Na colporrafia anterior clássica procede-se uma plicatura da fáscia pubocervical sob a bexiga para reduzir a cistocele. Utiliza-se fio de Catgut 2 ou 3-0. Em seguida são aplicados pontos separados aproximando o músculo elevador do ânus de cada lado, utilizando-se para isso fios de Catgut cromado 2-0 ou Vycril 2 ou 3-0. São aplicados tantos pontos quantos necessários para aproximação da musculatura sob a fáscia pubocervical.

Nas correções sítio-específicas entende-se que o defeito causador da cistocele pode ser de duas naturezas: central, no qual existe uma abertura anteroposterior da fáscia pubocervical; e lateral, onde existe uma desinserção da fáscia pubocervical de sua fixação no arco tendíneo da fáscia pélvica. De acordo com esta teoria esses defeitos devem ser corrigidos antes da aproximação do músculo elevador do ânus.

Quando se utiliza telas ou enxertos biológicos, esses produtos são colocados logo após a plicatura da fáscia pubocervical e não é necessária a aproximação dos músculos elevadores do ânus. Esses enxertos podem ser apenas colocados sem sutura, sob a fáscia pubocervical; podem ser suturados lateralmente em cada lado do músculo elevador do ânus; ou podem ser fixados por meio de *kits* de agulhas apropriadamente desenvolvidas para tal, utilizando-se punções através do forame obturatório com hastes da tela ou com fios de polipropileno. Não há espaço aqui para discussão de todos os tipos de enxertos e suas variações técnicas.

Após o término da correção do prolapso, com sutura muscular ou com enxertos, a parede vaginal anterior é suturada com pontos separados ou contínuos de Vycril 2-0. O excesso de mucosa pode ser ressecado em caso de ser exagerado, porém não é obrigatório.

Em seguida procede-se o tratamento complementar, seja a correção de incontinência urinária de esforço associada ou dos demais defeitos (prolapsos posteriores, perineoplastia). Prolapsos uterinos de primeiro grau geralmente acabam sendo corrigidos pelo tratamento da cistocele. Prolapsos uterinos maiores exigem histerectomia vaginal ou histeropexia. O urologista não deve realizar esses procedimentos a não ser que tenha treinamento específico para tal. Entretanto qualquer prolapso ou defeito associado presente deve ser tratado no mesmo ato operatório sob pena de se comprometer os resultados do tratamento do prolapso anterior. Sendo assim, é necessária a composição de uma equipe mista de especialistas da qual deve participar um ginecologista. Nas pacientes previamente histerectomizadas os prolapsos de parede vaginal anterior podem vir acompanhados de prolapso da cúpula vaginal que pode ser tratado por via vaginal, por meio da fixação no ligamento sacro-espinhoso ou por via alta (aberta ou laparoscópica), por meio da fixação do promontório, geralmente utilizando-se telas. Dada a limitação de páginas para este capítulo abdicamos de discutir detalhadamente cada uma das cirurgias associadas que acabamos de citar.

Ao final de toda a cirurgia vaginal reconstrutiva deve-se avaliar a necessidade de colocação de um tampão vaginal para diminuir o risco de formação de hematomas no pós-operatório. A sonda e o tampão são retirados na manhã seguinte ao procedimento. A paciente pode receber alta no primeiro dia pós-operatório. Em caso de não apresentar micção espontânea deve ser encaminhada com sonda e reavaliada ambulatorialmente em 7 dias. A grande maioria das pacientes reassume micção espontânea após esse período.

Em seguida discutiremos os resultados das cirurgias dos prolapsos da parede vaginal anterior, os quais são mais prováveis de serem abordados por urologistas no dia-a-dia de consultório. O cirurgião interessado em se aprofundar nos tratamentos de prolapsos precisarão recorrer a referências complementares.

Resultados das cirurgias para tratamento de cistocele

Os defeitos da parede vaginal anterior (PVA) estão entre os mais frequentes. A correção cirúrgica é realizada em 81% das cirurgias de prolapso genital. Estima-se que nos Estados Unidos ocorram aproximadamente 150.000 cirurgias por ano para correção desse problema.[50,52,53]

Diversas técnicas para correção da parede vaginal anterior já foram descritas. As primeiras cirurgias foram descritas inicialmente para tratamento de incontinência urinária de esforço e posteriormente para correção do prolapso vaginal anterior por Kelly[54], modificadas várias vezes. Essas cirurgias utilizam os tecidos da própria paciente para corrigir o suporte da bexiga. Recentemente ganharam popularidade as cirurgias de substituição do suporte por enxertos biológicos e sintéticos. Finalmente, em casos graves e recidivados de pacientes que não têm vida sexual pode-se realizar a obliteração da vagina (colpocleise).[55]

Historicamente a colporrafia anterior foi descrita em 1913 por Howard Kelly. Consiste na plicatura central da fáscia pubocervical. As taxas de sucesso desta técnica variam de 40% a 100% em séries retrospectivas.[56-59]

White GR, em 1909[60], demonstrou a importância do defeito paravaginal no PPVA. Em 1912 já notificava a possibilidade de falha pelo tratamento utilizado na época. Richardson et al.[61] introduziram o conceito de múltiplos defeitos na fáscia anterior (pubocervical), explicando porque nenhuma técnica cirúrgica única poderia ser aplicada indiscriminadamente a todos os defeitos da parede anterior. Estudos posteriores demonstraram taxa de sucesso entre 75% a 97% para a correção paravaginal abdominal, mas houve morbidade importante, como hematoma retropúbico e abscesso.[62-66] Outra ponderação interessante seria que a correção sem o devido reconhecimento do defeito,

determinaria oportunidade de sucesso em até 66%, seja corrigindo como defeito central ou como defeito lateral.[67]

Apesar da existência de várias técnicas, observa-se elevado índice de recorrência do PPVA, chegando a 43% pelas técnicas de colporrafia anterior ou tratamento sítio-específico.[68] Nas cirurgias com utilização de enxertos, observamos falha em cerca de 10% a 15%, e exposição em torno de 10%.[69-71]Kapoor et al.,[72] apresenta dados de estudo retrospectivo de quatro anos, em que a real taxa sintomática de falha alcança 9,1%. Revisão de três técnicas para correção do PPVA (colporrafia anterior, tratamento do defeito lateral e incremento com tela absorvível) demonstra resultados iguais em recorrência após três anos de seguimento, não adicionando nenhuma vantagem ou risco quando se utiliza enxerto.[73,74] Porém os autores se utilizaram de critérios de sucesso diferentes dos aceitos pela ICS.[75]

A taxa de sucesso cirúrgico da colporrafia, em série de casos, varia entre 67% a 100%.[76-78] Quando tratamos cirurgicamente por via abdominal ou laparoscópica existem complicações relativas à técnica. Assim, Mallipeddi et al.[79], em série de 45 pacientes, tratadas por via abdominal, observaram obstrução ureteral, hematoma retropúbico com necessidade de tratamento cirúrgico, abscessos vaginais e hemotransfusão. De forma semelhante, Young et al.[78], em série de 100 pacientes, reportaram 21 complicações sérias e 16% de hemotransfusão. Nguyen[80] revisou o tratamento cirúrgico dos defeitos paravaginais e concluiu que não há diferença nas taxas de cura quando se utiliza a via abdominal ou a vaginal.[65,66]

As técnicas sítio-específicas baseiam-se na utilização da própria fáscia pubocervical para a correção dos defeitos. Esse fato poderia justificar a recidiva, uma vez que o tecido lesado provavelmente não possui as propriedades físicas e biomecânicas desejáveis para o adequado suporte pélvico.[81]

Quando se manifesta a intenção de utilizar algum tipo de enxerto, este deverá apresentar biocompatibilidade com o ambiente fisiológico, não promovendo dano ao hospedeiro. O enxerto deveria ser química e fisicamente inerte; não carcinogênico; mecanicamente resistente; não causar reações inflamatórias ou alérgicas; passível de esterilização; não ser fisicamente modificado pelo tecido humano; ter disponibilidade, ser economicamente viável e conveniente para a utilização clínica.[82,83]

Há grande variabilidade de materiais utilizados para tratamento de prolapsos de paredes vaginais, sendo basicamente dividida em dois tipos: sintéticas e biológicas. As melhores telas sintéticas são de polipropileno, monofilamentares e com macroporos. Essas telas podem ser introduzidas após descolamento da bexiga e dos tecidos remanescentes da fáscia pubocervical da parede vaginal anterior. Podem-se utilizar *kits* de agulhas passando-se as hastes das telas através dos espaços retropúbicos e transobturatórios ou simplesmente interpor-se a tela entre a vagina e a fáscia pubocervical, suturando-a ou não aos restos da fáscia pubocervical. As complicações descritas são lesões viscerais pelas agulhas em cerca de 2,5% dos atos operatórios e exposição de telas em até 15% dos casos.[84]

Foram realizados ensaios clínicos randomizados (ECR) comparando pacientes operadas com e sem telas. Em uma revisão com seis ECRs não foram encontradas diferenças nas complicações entre os dois tipos de tratamento.[85] Porém a quantidade de pacientes incluídas na revisão ainda é pequena. Os índices de complicação foram 2,5% de complicações severas; 12% de exposição vaginal, 17% de contração vaginal e 9% de dispareunia. Outros estudos revelaram que a realização concomitante de histerectomia aumenta o risco de complicações em até 8 vezes.[86]

Em julho de 2011 o FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos alertou para o risco da utilização de telas em cirurgias vaginais informando que haviam sido notificados mais de 1.000 problemas com telas em suas agulhas e 11 casos de mortes relacionadas a lesões de grandes vasos e abscessos intra-abdominais. Todavia a totalização de eventos graves foi inferior a 0,3%.[87] Estima-se ainda que 50% das mulheres sexualmente ativas apresentem algum tipo de problema em decorrência das telas.[88]

Uma revisão sistemática seguida de meta-análise foi publicada por Maher et al.[89] incluindo estudos publicados entre 1966 e 2009. Foram identificadas 38 publicações originais, 17 estudos randomizados e 1.586 mulheres com prolapsos de órgãos pélvicos operadas com e sem telas. Dezenove estudos referiam-se a prolapsos da parede vaginal anterior sugerindo que as telas melhoram de forma significativa o resultado anatômico da correção cirúrgica. O risco relativo foi de 3,55 (2,29 – 5,5) com Intervalo de confiança de 95%. Todavia, quando analisados os resultados subjetivos (qualidade de vida e sintomas) não foram encontradas diferenças significativas. As taxas de reoperação foram semelhantes, porém por motivos diferentes: complicações nas telas e falha da cirurgia nas colporrafias sem tela.

Referências

1. Bezerra CA, Bruschini H, Cody DJ. Traditional suburethral sling operations for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, Jul 2005.
2. Lee EW, MD, Nitti VW, MD, Brucker BM. Midurethral Slings for all stress incontinence: A Urology perspective. Urol Clin N Am, 39: 299–310; 2012.
3. Novara G, Artibani W, Barber MD, et al. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. Eur Urol, 58: 218–238, 2010.
4. Ogah J, Cody JD, Rogerson L. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2009.
5. Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A, et al. Effectiveness of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol, 112: 1253–61; 2008.
6. Lee JH, Cho MC, Oh SJ, et al. Long-term outcome of the tension-free vaginal tape procedure in female urinary incontinence: a 6-year follow-up. Korean J Urol, 51: 409–415; 2010.
7. Jain P, Jirschele K, Botros SM, et al. PM. Effectiveness of midurethral slings in mixed urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J, 22: 923-32; 2011.

8. Stav K, Dwyer PL, Rosamilia A, et al. Long-term outcomes of patients who failed to attend following midurethral sling surgery - a comparative study and analysis of risk factors for nonattendance. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 50(2):173–178; 2010.
9. Greer WJ, Richter HE, Bartolucci AA, et al. Obesity and pelvic floor disorders: a systematic review. Obstet Gynecol, 112(2 Pt 1): 341–349; 2008.
10. Sevestre S, Ciofu C, Deval B, et al. Results of the tension-free vaginal tape procedure in the elderly. Eur Urol, 44: 128–131; 2003.
11. Lee YS, Lee HN, Lee KS. The evolution of surgical treatment for female stress urinary incontinence:era of mid-urethral slings. Korean J Urol2010;51:223-32).
12. Delorme E (Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women. Prog Urol 2010; 11:1306-13.
13. deLeval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturatot vaginal tape inside-out. Eur Urol 2003; 44:724-30.
14. Joseph O, June C, Linne R. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women. Cochrane database of systematic reviews, Issue 7,2010.
15. Palva K, Rinne K, Aukee P, Kivela A, Laurikainnen E, Takala T, Valpas A, Nilsson CG.A randomized trial comparing tension-free vaginal tape with tension-free tape-obturator: 36 months results. Int Urogynecol J 2010; 21:1049-55.
16. Wang W, Zhu L, Lang J. Transobtutaror tape procedure versus tension free vaginal tape for treatment o urinary stress incontinence. Int J Urogynecol Obst 2009;104: 113-6.
17. Ballester M, Bui C, Frobert JL, Grisard-Anaf M, Lienhart J, Fernandez H, David-Montefiore E, Rouzier R, Darai E. Four-year functional results for urinary stress incontinence: a French prospective, randomized multicentre study comparing the retropubic and transobturator routes. World J Urol 2012 Feb; 31(1):117-22.
18. Dyrkorn AO, Kulseng-Hanssen S, L Sandvik. TVT compared with TVT-O: results from norwegian National Continence Registry. Int Urogynecol J. 2010 Nov;21(11):1321-6. doi: 10.1007/s00192-010-1195-0. Epub 2010 Jun 18.
19. Pradhan A, Jain P, Latthe PM. Effectiveness of midurethral slings in recurrent urinary stress incontinence: a systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J 2012 Jul; 23(7):831-41.
20. Lim YN, Dwyer PL. Effectiveness of midurethral slings in intrinsic sphincteric-related stress urinary incontinence, 2009. Curr Opin Obstet Gynecol; 21(5):428-33.
21. Schiertilz L, Dwyer PL, Rosamilia A, Murray C, Thomas E, De Sousa A, HIscock R. Three year follow-up of tension-free vaginal tape compared to transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficency. 2012 Feb;119(2 Pt 1):321-7.
22. Abdel-Fattah M, Mostafa A, Young D, Ramsay I. Evaluation of transobturator tension free vaginal tapes in the management of women with mixed urinary incontinence: one year-outcomes. Am J Obstet Gynecol 2011 Aug; 205(2): 150-6.
23. Madhuvrata P, Riad M, Ammembal MK, Agur W, Abdel- Fatah M. Systematic review and meta-analysis of inside-out versus outside-in transobturator tapes in management of stress urinary incontinence in women 2012 May; 162(1):1-10.
24. Brubeker L, Norton PA, Albo ME, Chai TC, Dandreo KJ, Loyd KL, Lowder JL, Lemack GE, Arisco AM, Kusek JW. Adverse events over two years after retopubic or transobturator midurethral sling surgery: findings from the Trial of Miduretrhral slings (TOMUS) study. Am J Obstet Gynecol 2011 Nov;205(5):498.e1-6.
25. Lenz F, Doll S, Brocker K, Meir-Hein J, Sohn C. Tension strength of the membrane obturatoria in the use of mini-slings) abstract). INt J Urogynecol Pelvic Floor Dysfunc 2009;20 (Suppl2)S:220.
26. Tommaselli GA, Di Carlo C, Gargano V, Formisano C, Scala M, Nappi C. Efficacy and safety of TVT-O and TVT-Secur in the treatment off emale stress urinary incontinence:1-year follow-up. Int Urogynecol J Pelvic floor Dysfunct. 2010 may.
27. Basu M, Duckett J. A randomized trial of a retropubic tension free vaginal tape versus a mini sling for stress incontinence. B J OG 2010may: 117(6): 730-5.
28. Debodinance P, Amblard J, Lucot JP, Cosson M, Villet R, Jacquetin B. TVT secur: prospective study and follow upa t 1 year about 154 patients. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2009 Jun;38(4) 299-303.
29. Sivaslioglu AA, Unlubilgin E, Aydogmos S, Keskin L, Dolen I. A prospective, randomized, controlled trial os the trans-obtutaror tape and tissue fixation mini-sling in patients with stress urinary incontinence:5-year results. J Urol 2012 Jul;188(1):194-9.
30. Stavros C, Ioannis V, Vasileios SI, Gkoth, Georgios S, Papathanasiou A, Rombis V. Comparison of TVT,TVT-O\TOT and mini slings for the treatment off emale stress urinary incontinence: 30 months follow -up in 531 patients.Arch ItalUrolAndrol. 2012 Sep;84(3):129-36.
31. Abdel-Fatah M,Agur W, Abdell- All M, Guerrero K, Allam M, Mackintosh A, Mostafa A, Youssef M. Prospective Multi-center study of adjustable single incision sling (Adjust) in the management of stress urinary incontinence in women: 1 year follow-up study. BJU Int 2012 Mar; 109(6):880-6.
32. Barber MD, Weidner AC, Sokol AI, Amundsen CL, Jelovsek JE, Karram MM, Ellerkmann M, Rardin CR, Iglesia CB, Toglia M,. Single incision mini sling compared with tension free vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence:a randomized controlled trial. Obstet gynecol.2012 Feb; 119 (2pt1):328-37.
33. Neuman M, Sosnovski V, Kais M, Ophir E, Borsntein J. Transobturator vs single-incision suburethral mini-slings for treatment of female stress urinary incontinence: early postoperative pain and 3-year follw – up.Int J Urol. 2012 Dec;19(12):1103-7. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03117.x. Epub 2012 Aug 12.
34. Walsh CA. TVT-Secur mini-sling for stress urinary incontinence: a review of outcomes at 12 months. BJU INt 2011 Sep; 108(5):652-7).
35. Cornu NJ, Haab F. Mini-slings for female stress urinary incontinence: not yet the age of reason. EurUrol 2011 Sep; 60(3): 481-2).
36. Oliveira R, Silva C, Dinis P, Cruz F. Suburethral single incision slings in the treatment of female urinary incontinence: what is the evidence for using then in 2010. Arch Esp Urol. 2011May:64(4):339-46.
37. Gomelsky A, Nitti VW, Dmochowski RR. Management of obstructive voiding dysfunction after incontinence surgery: lessons learned. Urol, 62: 391-399; 2003.
38. Hong B, Park S, Kin HS, Choo MS. Factors predictive of urinary retention after a tension free vaginal tape procedure for female stress urinary incontinence. J Urol, 170: 852–856; 2003.
39. Blaivas JG, Groutz A. Bladder outlet obstruction nomogram for women with lower urinary tract symptomatology. Neurourol Urodynam, 19 (5): 553-564; 2000.
40. Leng WW, Davies BJ, Tarin T, Sweeney DD, Chancellor MB. Delayed treatment of bladder outlet obstruction after sling surgery: association with irreversible bladder dysfunction. . J Urol, 172: 1379-1381; 2004.
41. Petrou SP, Brown JA, Blaivas JG. Suprameatal transvaginal urethrolysis. J Urol, 161: 1268–1271; 1999.
42. Carey JM, Chon JK, Leach GE. Urethrolysis with martius labial fat pad graft for iatrogenic bladder outlet obstruction. Urol 61: 21–25, 2003.
43. Goldman HB, Rackley RR, Appell RA. The efficacy of urethrolysys with our re-suspension for iatrogenic urethral obstruction. J Urol, 161: 196-199; 1999.
44. Petrou SP & Yong PR. Rate of recurrent stress urinary incontinence after retropubic urethrolysis. J Urol, 167: 613-615; 2002.
45. Scarpero HM, Dmochowski RR, Nitti VW. Repeat urethrolysis after failed urethrolysis for iatrogenic obstruction. J Urol, 169: 1013-1016; 2003.
46. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1996;175:10-7.
47. DeLancey JO. Anatomy and biomechanics of genital prolapse. ClinObstet Gynecol. 1993;36:897-909.
48. DeLancey JO, Kearney R, Chou Q, Speights S, Binno S. The appearance of levatorani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. Obstet Gynecol. 2003 Jan;101(1):46-53.
49. Petros, PP. Overview of Pelvic Floor Function and Dysfunction According to the Integral Theory. In: Petros PP, The Female Pelvic Floor: Function, Dysfunction and Management according to the integral Theory. Heidelberg, Germany, 2007. 2nd Ed. Springer. Pp 3-7.
50. Olsen, A. L., Smith, V. J., Bergstrom, J. O. et al: Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. Obstet Gynecol, 89:501, 1997.
51. Baden WF, Walker TA. Genesis of the vaginal profile: A correlated classification of vaginal relaxation. Clinical Obstetrics and Gynecology 1972;15:1048-54.

52. Boyles SH, Weber AM, Meyn L. Procedures for pelvic organ prolapse in the United States, 1979-1997. Am J Obstet Gynecol. 2003;188:108-15.
53. Boyles SH, Edwards SR. Repair of the anterior vaginal compartment. Clin Obstet Gynecol. 2005;48(3):682-90.
54. Kelly HA. Incontinence of urine in women. UrolCutan Rev. 1913;17:291-3.
55. Weber AM, Richter HE (2005) Pelvic organ prolapse. Obstet Gynecol 106(3):615–634.
56. Macer GA. Transabdominal repair of cystocele, a 20 year experience, compared with the traditional vaginal approach. Am J Obstet Gynecol. 1978;131:203-7.
57. Stanton SL, Hilton P, Norton C, Cardozo L. Clinical and urodynamic effects of anterior colporrhaphy and vaginal hysterectomy for prolapse with and without incontinence. Br J Obstet Gynaecol. 1982;89:459-63.
58. Walter S, Olesen KP, Hald T, Jensen HK, Pedersen PH. Urodynamic evaluation after vaginal repair and colposuspension. Br J Urol. 1982;54:377-80.
59. Porges RF, Smilen SW. Long-term analysis of the surgical management of pelvic support defects. Am J Obstet Gynecol. 1994;171:1518-26.
60. White GR. Cystocele-a radical cure by suturing lateral sulci of the vagina to the white line of pelvic fascia. JAMA 1909;53:1707-10.
61. Richardson AC, Lyon JB, Nl W. A new look at pelvic relaxation. Am J Obstet Gynecol. 1976;126:568-73.
62. Shull BL, Baden WF. A six-year experience with paravaginal defect repair for stress urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol. 1989;160:1432-9.
63. Scotti RJ, Garely AD, Greston WM, Flora RF, Olson TR. Paravaginal repair of lateral vaginal wall defects by fixation to the ischial periosteum and obturator membrane. Am J Obstet Gynecol. 1998;179:1436-45.
64. Bruce RG, El Galley RE, Galloway NT. Paravaginal defect repair in the treatment of female stress urinary incontinence and cystocele. Urology. 1999;54:647-51.
65. Shull BL, Benn SJ, Kuehl TJ. Surgical management of prolapse of the anterior vaginal segment: an analysis of support defects, operative morbidity, and anatomic outcome. Am J Obstet Gynecol. 1994;171:1429-36.
66. Colombo M, Vitobello D, Proietti F, Milani R. Randomised comparison of Burch colposuspension versus anterior colporrhaphy in women with stress urinary incontinence and anterior vaginal wall prolapse. BJOG 2000;107:544-51.
67. DeLancey JO. The hidden epidemic of pelvic floor dysfunction: achievable goals for improved prevention and treatment. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(5):1488-95.
68. Natale F, La Penna C, Padoa A, Agostini M, De Simone E, Cervigni M. A prospective, randomized, controlled study comparing Gynemesh, a synthetic mesh, and Pelvicol, a biologic graft, in the surgical treatment of recurrent cystocele. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2009;20(1):75-81.
69. Birch C, Fynes MM. The role of synthetic and biological prostheses in reconstructive pelvic floor surgery. Curr Opin Obstet Gynecol. 2002;14(5):527-35.
70. Begley JS, Kobashi KC. The use of graft materials in anterior compartment pelvic reconstruction. Curr Urol Rep. 2004;5(5);397-402.
71. Birch C. The use of prosthetics in pelvic reconstructive surgery. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2005;19(6):979-91.
72. Kapoor DS, Nemcova M, Pantazis K, Brockman P, Bombieri L, Freeman RM. Reoperation rate for traditional anterior vaginal repair: analysis of 207 cases with a median 4-year follow-up. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2009; Sep 11.
73. Sand PK, Koduri S, Lobel RW, Winkler HA, Tomezsko J, Culligan PJ, et al. Prospective randomized trial of polyglactin 910 mesh to prevent recurrence of cystoceles and rectoceles. Am J Obstet Gynecol. 2001;184:1357-62.
74. Weber AM, Walters MD, Piedmonte MR, Ballard LA. Anterior colporrhaphy: a randomized trial of three surgical techniques. Am J Obstet Gynecol. 2001;185:1299-304.
75. Chmielewski L, Walters MD, Weber AM, Barber MD. Reanalysis of a randomized trial of 3 techniques of anterior colporrhaphy using clinically relevant definitions of success. AM j ObstGnecol. 2011:204.
76. Grody MHT, Nyirjesy P, Kelley LM et al. Paraurethral fascial sling urethropexy and vaginal paravaginal defects cystopexy in the correction of urethrovesical prolapse. IntUrogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1995;6:80-85.
77. Elkins TE, Chesson RR, Videla F et al. Transvaginal paravaginal repair. A useful adjunctive procedure at pelvic relaxation surgery. J Pelvic Surg. 2000;6:11-5.
78. Young SB, Daman JJ, Bony LG. Vaginal paravaginal repair: one-year outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2001;185:1360-7.
79. Mallipeddi PK, Steele AC, Kohli N, Karram MM. Anatomic and functional outcome of vaginal paravaginal repair in the correction of anterior vaginal wall prolapse. IntUrogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2001; 12:83-8.
80. Nguyen JK. Current concepts in the diagnosis and surgical repair of anterior vaginal prolapse due to paravaginal defects. Obstet Gynecol Surv. 2001;56:239-46.
81. Walters MD, Paraiso MF. Anterior vaginal wall prolapse: innovative surgical approaches. Cleve Clin J Med. 2005;72(Suppl 4):S20-7.
82. Stanton SL. Preoperative investigation and diagnosis. Clin Obstet Gynecol. 1978 Sep;21(3):705-24.
83. Hodde J. Extracellular matrix as a bioactive material for soft tissue reconstruction. ANZ J Surg. 2006;76(12):1096-100.
84. Shaker D. Surgical management of vaginal mesh erosion: an alternative to excision. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2010 Apr;21(4):499-501. Epub 2009 Oct 8.
85. Jacquetin B, Cosson M. Complications of vaginal mesh: our experience. IntUrogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2009 Aug;20(8):893-6.
86. Ganj FA, Ibeanu OA, Bedestani A, Nolan TE, Chesson RR. Complications of transvaginal monofilament polypropylene mesh in pelvic organ prolapse repair. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2009 Aug;20(8):919-25. Epub 2009 Apr 7.
87. Morrisroe S, Lee U, Raz S. The use of mesh in vaginal prolapse repair: do the benefits justify the risks? Current Opinion in Urology. 2010:20:7.
88. Altman D, Elmér C, Kiilholma P, Kinne I, Tegerstedt G, Falconer C. Sexual dysfunction after trocar-guided transvaginal mesh repair of pelvic organ prolapse. Nordic Transvaginal Mesh Group.Obstet Gynecol. 2009 Jan;113(1):127-33.
89. Maher C, Feiner B, Baessler K, Adams EJ, Hagen S, Glazener CMA. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 4. Art. Nº: CD004014. DOI: 10.1002/14651858.CD004014.pub4.

Capítulo 52

Dr. Fernando Gonçalves de Almeida
Dr. João Paulo Zambon

Estimulação elétrica e neuromodulação na insuficiência de armazenamento e esvaziamento vesical

Palavras-chave: neuromodulação, bexiga hiperativa, incontinência urinária, eletroestimulação

Histórico da neuromodulação

A neuromodulação consiste em submeter o córtex cerebral de forma direta ou indireta a um estímulo elétrico, promovendo alterações neuroquímicas nos neurônios. Isso libera neurotransmissores que podem ser excitatórios ou inibitórios, o que resulta em facilitação ou inibição de determinada função ou comportamento, dependendo do local onde o estímulo elétrico foi ofertado, sua duração e suas características.[1]

Os primeiros relatos do uso de corrente elétrica para fins terapêuticos são do século 18, com o médico italiano Luigi Galvani. A eficácia da neuroestimulação foi comprovada pela primeira vez na década de 30, com o advento da eletroconvulsoterapia para o tratamento dos casos de depressão e esquizofrenia. Entretanto, na Segunda Guerra Mundial a estimulação elétrica foi usada para a prática de tortura e o procedimento foi abandonado no pós-guerra.[1]

Especificamente na Urologia, os primeiros relatos do uso de neuroestimuladores para o tratamento das disfunções vesicais são do século 18. Em 1878, Saxtroph realizou a estimulação elétrica vesical pela colocação de um cateter metálico transuretral para o tratamento de pacientes com retenção urinária. Na década de 70, McGuire demonstrou em cachorros que a estimulação direta da bexiga aumentava a pressão intravesical; no entanto, para atingir uma contração vesical uniforme e efetiva era necessária a colocação de múltiplos eletrodos.[2]

O músculo detrusor também pode ser estimulado através dos nervos pélvicos ou da musculatura perineal. Na década de 60, Dees e colaboradores demonstraram que a estimulação dos nervos pélvicos em gatos desencadeava a contração simultânea do músculo detrusor e do esfíncter urinário.[3] Em 1965, Caldwell demonstrou que a estimulação da musculatura perineal poderia ser aplicada para o tratamento da incontinência urinária e fecal.[4] A estimulação do nervo tibial posterior com o objetivo de inibir a contração detrusora foi descrita pela primeira vez por McGuire na década de 80.[5]

A estimulação direta das raízes nervosas foi descrita primeiramente por Magendie em 1822. O autor demonstrou que a secção das raízes posteriores de cães associava-se a alterações da sensibilidade.[1] Na década de 70, Jonas e Tanagho realizaram as primeiras tentativas de estimular diretamente as raízes sacrais com o objetivo de desencadear a micção.[6] Em 1972, Brindley implantou estimuladores sacrais em pacientes paraplégicos com incontinência urinária.[7] Em 1982 Tanagho e Schmidt implantaram estimuladores sacrais em cães e conseguiram demonstrar contrações detrusoras efetivas sem contração esfincteriana uretral concomitante.[8] A partir de então, pesquisadores começaram a caracterizar os padrões de resposta da estimulação das diferentes raízes sacrais com o objetivo de aplicação terapêutica em seres humanos.

Neurofisiologia da micção

Para se estudar as disfunções de armazenamento e esvaziamento vesicais, é necessário o conhecimento dos mecanismos envolvidos no processo fisiológico da micção.

A bexiga é o único órgão do corpo humano que possui uma inervação somática e autonômica. O reflexo da micção ocorre no centro sacral da micção, que é coordenado

e modulado pela ponte e pelo córtex cerebral. A coordenação entre a contração detrusora e o relaxamento do esfíncter uretral ocorre no centro pontino da micção. O córtex e a ponte atuam de forma inibitória sobre o centro sacral da micção.

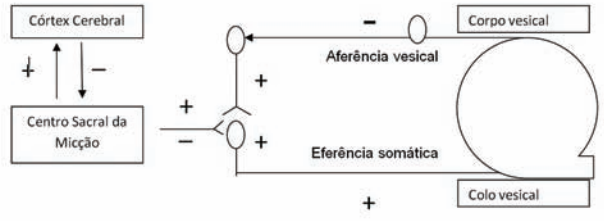
A função detrusora normal depende de um equilíbrio entre os centros sacrais e suprassacrais e o sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático. A ativação do sistema simpático inibe a contração detrusora e estimula o tônus esfincteriano uretral, promovendo a continência. Em contrapartida, a ativação do sistema parassimpático estimula a contração detrusora e promove o esvaziamento vesical.

O armazenamento de urina em condições normais depende basicamente de dois reflexos: o reflexo de guarda ("*guarding reflex*") e o reflexo aferente vesical ("*bladder afferent loop reflex*").[9]

Reflexo de guarda

O reflexo de guarda é influenciado principalmente por vias somáticas e previne as perdas urinárias em ocasiões associadas com aumento da pressão vesical, como tosse, espirro, esforço físico e outras ocasiões que poderiam desencadear a micção (Figura 1).

***Figura 1**. O Reflexo de guarda promove continência e contrai o esfíncter uretral externo durante os períodos em que ocorre um aumento da pressão abdominal (esforço físico e tosse). Esse reflexo pode ser inibido voluntariamente pelo córtex cerebral para promover o esvaziamento vesical.*



Modificado de Leng WW, Chancellor MB. How sacral nerve stimulation neuromodulation works.UrolClin North Am. 2005; 32:11-8.

Reflexo aferente vesical

O reflexo aferente vesical é influenciado principalmente pelo sistema nervoso simpático. Os neurônios intersacrais estimulam reflexamente o nervo pudendo para manter o tônus esfincteriano durante o processo de armazenamento de urina.

O esvaziamento vesical fisiológico depende da integridade da ponte, que promove a coordenação entre a contração detrusora e o relaxamento do esfíncter uretral. As aferências vesicais são transmitidas para os centros medulares através das fibras A delta e das fibras tipo C. Em condições normais, após atingir um determinado volume vesical, a bexiga envia informações para os centros medulares e corticais, que vão estimular o sistema nervoso parassimpático. A micção ocorre a partir do momento em que a pressão detrusora se torna maior que a pressão uretral.[10]

Anatomia sacral e função das raízes nervosas sacrais

O sacro é a fusão de cinco vértebras e tem a forma de uma pirâmide quadrangular com a base voltada para cima e o ápice para baixo. Articula-se superiormente com a quinta vértebra lombar e inferiormente com o cóccix. A base sacral é formada pelo promontório, pelas asas sacrais, pelos processos articulares superiores direito e esquerdo e pelo canal sacral. O ápice articula-se diretamente com o cóccix e as faces laterais servem de ponto de articulação com o osso ilíaco. A face anterior (ilíaca) apresenta quatro cristas transversais, que correspondem aos discos intervertebrais e quatro forames sacrais anteriores. A face posterior (dorsal) é convexa e apresenta a crista sacral mediana, a crista sacral lateral, a crista sacral intermédia, os forames sacrais posteriores, o hiato sacral e os cornos sacrais.

Conforme descrito anteriormente, o reflexo miccional ocorre na medula sacral. Existem quatro raízes nervosas sacrais com funções motoras e sensitivas diferentes, conforme descrito na tabela 1.[11]

***Tabela 1**. Função motora e sensitiva das diferentes raízes sacrais.*

Raiz sacral	Função motora e sensitiva
S1	Motor: músculo gastrocnêmio e reflexo plantar Sensibilidade: região lateral do pé
S2	Motor: flexão plantar, rotação lateral do pé e contração do músculo esfincteriano anal Sensibilidade: região das pernas e nádegas
S3	Motor: flexão dorsal do hálux Sensibilidade: grandes lábios vaginais, escroto e ânus
S4	Motor: reflexos inferiores mais rudimentares Sensibilidade: sensação de tenesmo retal

Neuromodulação sacral

Apesar dos recentes avanços nas pesquisas e no conhecimento das disfunções miccionais e da neurofisiologia da micção, ainda não se sabe qual é o exato mecanismo de ação da neuromodulação sacral. Uma das maneiras de se estimular as raízes sacrais é por intermédio do implante de um neuromodulador na região sacral.

Existem duas teorias que tentam explicar o mecanismo de ação da neuromodulação sacral. A primeira teoria postula que a estimulação das vias eferentes do músculo esfincteriano uretral poderia reflexamente inibir a contração do músculo detrusor. A segunda postula que a ativação das aferências vesicais por meio da estimulação das raízes sacrais atuaria estimulando ou inibindo os centros suprassacrais.

Apesar de não sabermos o mecanismo da neuromodulação sacral, estudos clínicos demonstraram bons resultados no tratamento dos distúrbios do esvaziamento vesical (retenção urinária) e nos distúrbios do armazenamento vesical (urgência, polaciúria e urgeincontinência).[12,13]

Distúrbios do armazenamento vesical

Durante o enchimento vesical fisiológico, ocorre a ativação do sistema nervoso simpático, que inibe a contração detrusora e mantém o tônus do esfíncter uretral. Em contrapartida, o sistema nervoso parassimpático permanece inibido. O armazenamento de urina depende de uma perfeita coordenação do sistema autonômico e do sistema nervoso central.

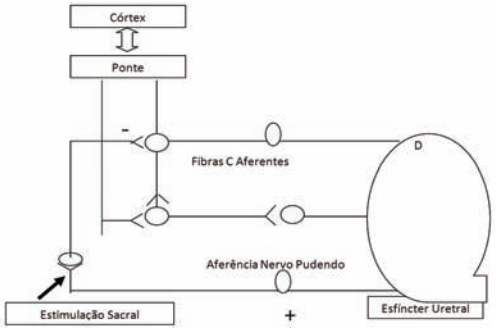
Os distúrbios do armazenamento são representados clinicamente pela urgência miccional, urgeincontinência, noctúria e polaciúria. Funcionalmente a urgência é secundária a uma hiperatividade do músculo detrusor, no entanto, a prevalência de hiperatividade detrusora, demonstrada por meio de estudo urodinâmico, em pacientes com urgência miccional varia entre 50 e 70%.[14,15]

A noctúria e a polaciúria são sintomas que podem estar presentes na ausência de qualquer disfunção vesical. Nesse contexto, a caracterização dos sintomas a partir de uma história clínica detalhada e de um diário miccional deve ser bem documentada antes de se instituir qualquer tipo de tratamento para os distúrbios do armazenamento vesical. A realização de estudo urodinâmico não é obrigatória, porém nos casos de urgência e/ou urgeincontinência refratários ao tratamento clínico é recomendada.

Nos casos refratários ao tratamento clínico, a neuromodulação é um dos tratamentos indicados, porém até o momento não há nenhum fator preditivo pré-clínico que identifica os pacientes que vão ou não ter boa resposta com a neuromodulação.[16,17]

Um dos mecanismos de ação da neuromodulação sacral no tratamento dos distúrbios de armazenamento é por meio da modulação das vias aferentes vesicais e da ativação dos interneurônios sacrais medulares. Esses interneurônios estimulam os centros suprassacrais (ponte e córtex) com o objetivo de ativar o reflexo de guarda e o reflexo aferente vesical[9] (Figura 2).

Figura 2. *Aferências do nervo pudendo podem modular e inibir o reflexo da micção.*



Modificado de Leng WW, Chancellor MB. How sacral nerve stimulation neuromodulation works.UrolClin North Am 2005; 32:11-8.

Existem alguns trabalhos publicados avaliando a eficácia da neuromodulação sacral no tratamento dos sintomas de armazenamento. Schmidt e colaboradores avaliaram 76 pacientes com urgeincontinência refratária ao tratamento conservador, dos quais 34 foram submetidos ao implante do neuromodulador sacral (*Interstim, Medtronic, Mineapolis, USA*). Após seis meses, 47% dos pacientes estavam secos e 29% apresentavam uma melhora superior a 50%.[18] Em outro estudo multicêntrico realizado por Hassouna e colaboradores, foram avaliados 51 pacientes com urgência e urgeincontinência refratárias. Após seis meses foi observada uma redução do número de micções/dia e melhora dos episódios de urgência e de urgeincontinência. Os resultados observados após seis meses se mantiveram após dois anos.[19] Em 2009 Herbison e colaboradores publicaram uma meta-análise que demonstrou que a neuromodulação é um tratamento eficaz nos casos de urgência e urgeincontinência refratárias. Como ressalva, os autores enfatizam o alto índice de falhas do equipamento ao longo dos anos, o alto custo do neuromodulador e um risco não desprezível de complicações pós-operatórias como, por exemplo, a migração do eletrodo e a dor no local do implante.[20]

A indicação da neuromodulação sacral para o tratamento dos distúrbios do armazenamento vesical deve ser feita de forma criteriosa. A neuromodulação está indicada no tratamento dos casos de urgência e/ou urgeincontinência refratários aos tratamentos conservador ou minimamente invasivo. Entende-se por tratamento conservador, o uso de medicações anticolinérgicas, as medidas comportamentais e a reabilitação do assoalho pélvico. Os tratamentos minimamente invasivos podem ser representados pela aplicação intravesical de toxina botulínica.

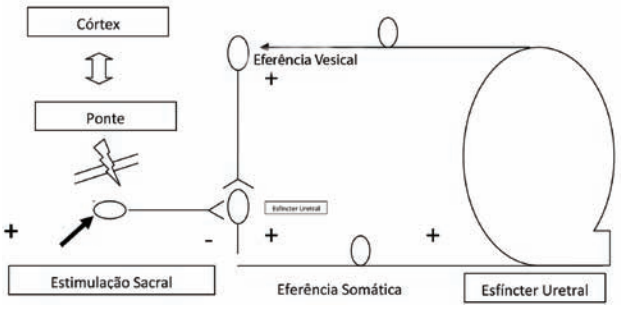
Nos casos de hiperatividade detrusora de etiologia neurogênica a neuromodulação sacral também pode ser uma opção de tratamento. Em 2010 foi publicada uma meta-análise avaliando a eficácia da neuromodulação em pacientes neurogênicos com sintomas de armazenamento e/ou de esvaziamento. Foi observada uma melhora dos sintomas em 62% com o implante provisório e 92% nos candidatos ao implante definitivo. Os autores enfatizam que os resultados obtidos devem ser interpretados com cautela, pois os estudos avaliados apresentam pequena casuística e período de seguimento curto.[21]

Distúrbios do esvaziamento vesical

Os distúrbios do esvaziamento vesical são caracterizados pelas alterações do jato urinário e pela retenção urinária. Conforme descrito anteriormente, a micção depende de uma perfeita coordenação entre a contração detrusora e o relaxamento do esfíncter uretral.

Quando ocorre uma alteração anatômica e/ou funcional das vias aferentes ou eferentes suprassacrais, o reflexo de guarda e o reflexo aferente vesical ficam preservados, pois as sinapses ocorrem na medula sacral. Consequentemente o esfíncter uretral mantém-se hipertônico, o que pode ocasionar alterações do jato urinário e/ou retenção urinária (Figura 3).

Figura 3. *Disfunções neurogênicas alteram o mecanismo de inibição pontino e cortical, o que estimula o reflexo de guarda podendo causar retenção urinária. A estimulação sacral pode ser utilizada para modular o reflexo exacerbado.*



Modificado de Leng WW, Chancellor MB. How sacral nerve stimulation neuromodulation works.UrolClin North Am 2005; 32:11-8.

O mecanismo pelo qual a neuromodulação sacral atua nos distúrbios do esvaziamento vesical não está bem esclarecido. Nos pacientes com hipertonia esfincteriana e obstrução funcional, a neuromodulação promove a inibição do reflexo de guarda e do reflexo aferente vesical por meio da ativação ou da inibição dos centros pontinos e corticais envolvidos no processo de micção. Alguns estudos demonstraram que na Síndrome de Fowler (obstrução vesical funcional em mulheres), algumas áreas do córtex cerebral e da substância cinzenta periaquedutal apresentavam atividades exacerbadas durante o enchimento vesical com consequente hipertonia do esfíncter uretral.[22-24]

A avaliação clínica dos distúrbios do esvaziamento vesical nos homens é feita basicamente por meio do Índice Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS). Em alguns casos recomenda-se realizar a fluxometria livre. No entanto, estudos demonstram que pacientes com IPSS e/ou fluxometria normal podem estar obstruídos.[25-28] Com relação às mulheres com distúrbios do esvaziamento vesical, até o momento não existem parâmetros fidedignos de obstrução infravesical e muitas mulheres obstruídas são assintomáticas.[29,30]

Nos casos em que se programa o implante do neuromodulador sacral para o tratamento dos distúrbios de esvaziamento vesical é recomendável realizar o estudo urodinâmico. Bertapelle e colaboradores demonstraram que os resultados da neuromodulação sacral são piores nos pacientes com a contratilidade detrusora.[31]

A realização de eletromiografia concomitantemente ou não ao estudo urodinâmico é recomendada e pode demonstrar alterações como, por exemplo, a hipertonia do esfíncter durante o esvaziamento vesical.

Conforme demonstrado em estudos clínicos, a neuromodulação sacral apresenta bons resultados no tratamento dos casos de retenção urinária funcional tanto em homens quanto em mulheres. Num estudo multicêntrico randomizado publicado por Jonas, 71% dos pacientes apresentaram melhora da retenção e 69% descontinuaram o uso do cateterismo intermitente limpo.[32] Esses resultados foram comprovados por outros estudos.[33,34]

A neuroestimulação sacral também tem sido utilizada para o tratamento das disfunções miccionais pós-cirurgia de *sling*, disfunções miccionais na população infantil, cistites intersticiais e disfunções intestinais; porém os resultados ainda são iniciais, com um pequeno número de pacientes e curto prazo de seguimento. Nos Estados Unidos, essas indicações ainda não são aprovadas pelo FDA.

Implante do neuromodulador sacral

O implante do neuromodulador sacral é realizado em dois estágios diferentes. No primeiro estágio implanta-se um gerador de pulso externo provisório, conectado aos eletrodos implantados por via percutânea na raiz sacral S3. Recomenda-se que o paciente fique com o neuromodulador provisório por no mínimo 15 e no máximo 30 dias. Nesse período, os sintomas devem ser anotados em um diário miccional. Geralmente, para os casos de urgência ou urgeincontinência, quinze dias é um período satisfatório para avaliação dos resultados. Nos casos de retenção urinária, recomenda-se de três a quatro semanas.

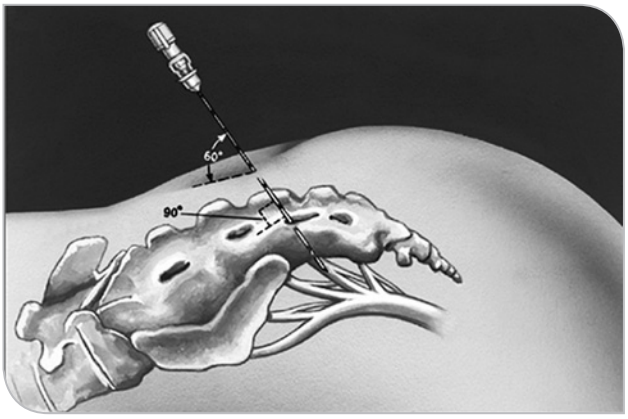
A resposta é considerada satisfatória quando ocorre uma melhora maior ou igual a 50% após o implante do neuroestimulador. Nesse caso, recomenda-se o implante do gerador de pulso definitivo (segundo estágio).

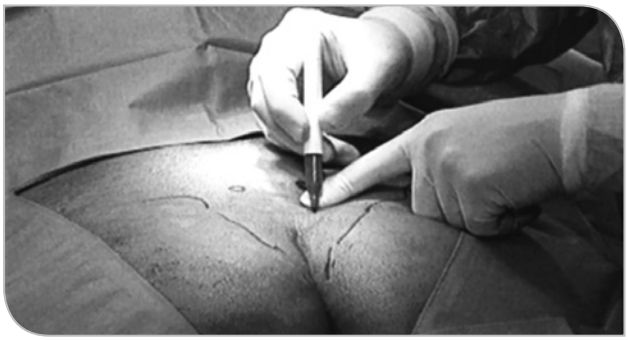
Nos casos em que o implante provisório não tem boa resposta, a conduta deve ser discutida com o paciente. Pode-se optar pela colocação do implante provisório bilateral ou pelo abandono do tratamento e a retirada do estimulador provisório. A colocação do eletrodo bilateralmente ainda não tem comprovação de eficácia na literatura.[1]

Implante do eletrodo na raiz sacral

Antes do procedimento recomenda-se uso de antibioticoprofilaxia. O paciente é colocado em posição prona e deve-se deixar exposta a região do sacro e das nádegas. O forame sacral S3 localiza-se a 9 cm do cóccix e a 11 cm do ânus. Lateralmente, os forames localizam-se a 2 cm à direita e à esquerda da linha média (Figura 4).

Figura 4. *Implante da agulha na raiz sacral S3 e localização anatômica de S3.*



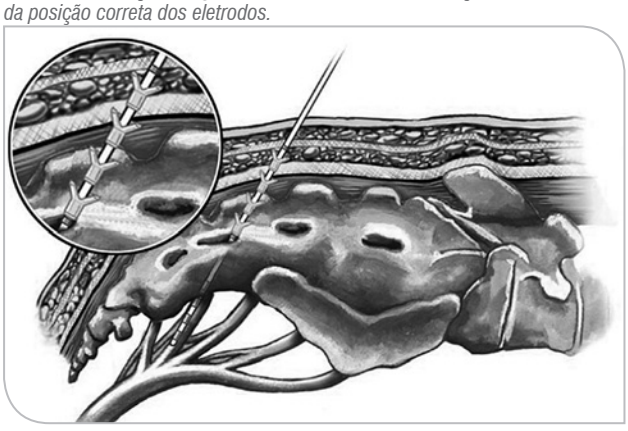


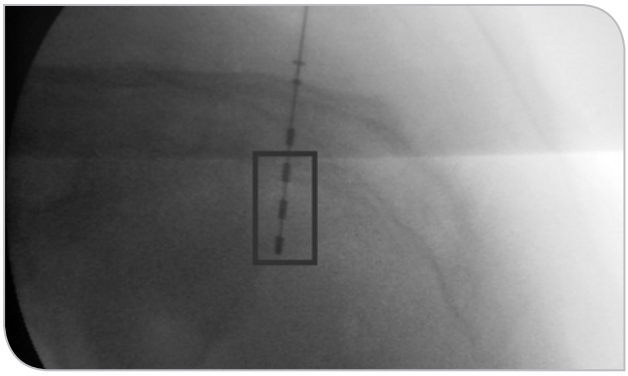
Medtronic, Minneapolis, MN, USA.

Deve-se tomar cuidado com a introdução da agulha, pois o plexo pélvico e o nervo pudendo estão localizados próximos ao local da implantação da agulha. Após a localização do forame, introduz-se a agulha por via percutânea, guiada por fluoroscopia e sua localização é confirmada pela avaliação da resposta motora de S3, que corresponde à flexão dorsal do hálux e a contração dos músculos perineais. A avaliação da sensibilidade da região dos grandes lábios vaginais e do escroto também pode ser realizada.

A agulha é substituída por uma bainha para colocação dos eletrodos na posição correta. Recomenda-se que os três eletrodos mais distais fiquem posicionados anteriormente à superfície anterior do sacro (Figura 5). Após o posicionamento dos eletrodos, avalia-se novamente a resposta motora de S3.

Figura 5. *Introdução da agulha na raiz sacral S3 e confirmação por fluoroscopia da posição correta dos eletrodos.*





Medtronic, Minneapolis, MN, USA.

O implante do gerador de pulso definitivo é realizado após a avaliação inicial da resposta ao implante provisório, conforme descrito anteriormente. Existem diferentes locais para a colocação do gerador definitivo, porém usualmente ele é colocado na região subcutânea da região glútea superior (Figura 6).

Figura 6*. Colocação do gerador de pulso definitivo no subcutâneo da região glútea superior.*

Medtronic, Minneapolis, MN, USA.

Complicações pós-operatórias

As complicações pós-operatórias podem ocorrer após o procedimento percutâneo ou após o implante do gerador definitivo. A prevalência de complicações é muito variável entre os diferentes estudos.

Com relação ao procedimento percutâneo, as complicações mais comuns são a migração do eletrodo, que ocorre em 7 a 12% dos casos e a dor no local do implante, que ocorre em 2 a 5% dos casos. Complicações como infecção no local da punção sacral e fratura do implante sacral também são relatadas, porém são incomuns.[21,35,36]

Com relação ao procedimento definitivo, a complicação mais frequente é a dor no local do implante do gerador definitivo, que ocorre em 5 a 15% dos casos. A infecção ocorre em aproximadamente 5 % dos casos e a migração do neuromodulador permanente em 1 % dos casos.[21,35,36]

O manuseio das diferentes complicações deve ser individualizado para cada paciente. Na literatura a probabilidade de revisão do implante em decorrência de efeitos adversos relacionados ao procedimento ou a falhas mecânicas do neuroestimulador é de 30%.[21,35,36]

Além das complicações supracitadas, muitas vezes o ajuste do neuromodulador é complicado e requer múltiplas visitas ao Urologista.

Contraindicações para a neuromodulação sacral

Apesar dos bons resultados da neuromodulação sacral no tratamento dos distúrbios de armazenamento e de esvaziamento, existem contraindicações para o implante do neuromodulador sacral. Nos pacientes com alterações anatômicas na coluna vertebral e no sacro, com limitações

mentais ou físicas que impeçam o correto manuseio do aparelho e nos pacientes não complacentes, o procedimento estará contraindicado.

Outra consideração importante é que a ressonância magnética está contraindicada em pacientes com neuromodulador.[1]

Eletroestimulação para o tratamento dos distúrbios de armazenamento

A neuromodulação também pode ser realizada de forma intermitente por intermédio da estimulação elétrica ou magnética. Os tipos de neuroestimulação intermitente são:

- Estimulação elétrica transcutânea dos segmentos sacrais (TENS) e a estimulação elétrica intracavitária;
- Estimulação magnética sacral ou perineal (cadeira magnética);
- Estimulação elétrica percutânea – acupuntura e estimulação percutânea do nervo tibial posterior.

A neuromodulação sacral é um tratamento com bons resultados nas disfunções miccionais, no entanto, é um procedimento invasivo, caro, com morbidade considerável e risco de complicações. O uso de eletroestimuladores intracavitários, percutâneos ou transcutâneos e de estimuladores magnéticos são alternativas menos invasivas de neuromodulação.[37]

O uso de TENS e de eletroestimuladores intracavitários não possui comprovação científica para a utilização no tratamento das disfunções miccionais. O objetivo dos estimuladores intracavitários (anal ou vaginal) é estimular as aferências e as eferências do nervo pudendo com o objetivo de modular o mecanismo de armazenamento e esvaziamento vesicais. As duas grandes limitações do método são a imprecisão com relação à localização do nervo e o desconforto relatado pelos pacientes.[38-40]

A estimulação magnética sacral ou perineal (cadeira magnética) foi descrita por Galloway e colaboradores. O mecanismo de ação da estimulação magnética não está bem esclarecido e há uma série de restrições ao método. Não existem estudos comprovando sua eficácia.[41]

O nervo tibial posterior é formado por fibras nervosas provenientes dos segmentos L4 a S3; portanto sua estimulação pode induzir alguma resposta na contração detrusora ou no esfíncter uretral. O princípio da estimulação do nervo tibial posterior com o objetivo de modular a atividade do músculo detrusor foi descrito por McGuire na década de 80.[42]

O mecanismo de ação da neuromodulação por meio da eletroestimulação do nervo tibial posterior ainda não está estabelecido. Teoricamente, a estimulação do nervo tibial posterior pode neuromodular a atividade das raízes sacrais, por meio da ativação do reflexo de guarda e do reflexo aferente vesical e da estimulação do sistema nervoso simpático inibindo a atividade do músculo detrusor.

Existem dois estudos randomizados controlados, com curto período de seguimento (12 semanas), que demonstraram que a eletroestimulação do nervo tibial posterior melhorou a urgência, a urgeincontinência e a polaciúria em pacientes com sintomas de armazenamento refratários ao tratamento conservador.[43,44]

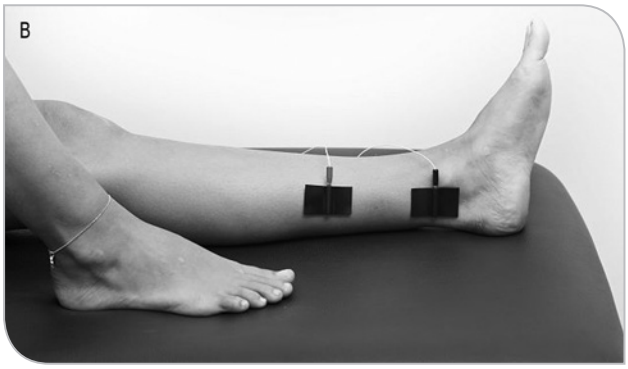
Moossdorff-Steinhauser e colaboradores publicaram os resultados de uma meta-análise avaliando a eficácia da eletroestimulação do nervo tibial posterior no tratamento da bexiga hiperativa. A eletroestimulação melhorou a urgeincontinência e a polaciúria. Com relação à urgência e a noctúria, a meta-análise enfatiza que até o momento não há estudos com boa qualidade demonstrando a efetividade do método.[37]

Localização do nervo tibial posterior

A estimulação do nervo tibial posterior é realizada com a colocação de uma agulha percutânea a aproximadamente cinco centímetros do maléolo medial em sentido cefálico. O ponto de inserção da agulha tem como base os pontos usados na acupuntura para o tratamento das disfunções urinárias[45,46] (Figuras 7A e 7B).

Anatomicamente, o nervo tibial posterior localiza-se dois dedos acima do maléolo medial. É nesse ponto que se coloca a agulha ou os eletrodos para a neuroestimulação. Nos estudos avaliados utilizou-se largura de pulso de 200μs, frequência de 20 Hz e intensidade de pulso de 10 mA. O tratamento foi realizado de uma a duas vezes por semana por 12 semanas.[47,48]

Figura 7. *Pontos de acupuntura e localização do nervo tibial posterior.*



Eletroestimulação para o tratamento dos distúrbios do esvaziamento

O uso da eletroestimulação para o tratamento dos distúrbios do esvaziamento vesical não está estabelecido. Não existem estudos comprovando a eficácia do método.[21,49,50]

Neuromodulação sacral – Pontos-chave

Principais indicações:

- Urgência ou urgeincontinência idiopática refratária ao tratamento conservador
- Retenção urinária funcional não associada a fator anatômico obstrutivo
- Síndrome de Fowler

Critérios negativos:

- Alto custo do neuromodulador
- Risco de complicações pós-operatórias não é desprezível
- Considerar o risco de falha mecânica e a necessidade de revisão do neuromodulador na indicação do tratamento

Eletroestimulação – Pontos-chave

Principais indicações:

- Urgência ou urgeincontinência idiopática refratária ao tratamento conservador
- Não há indicação para o tratamento dos distúrbios de esvaziamento
- A eletroestimulação do nervo tibial posterior é a que apresenta os melhores resultados

Critérios negativos:

- Não existem resultados com tempo de seguimento longo
- Até o momento não existe padronização com relação aos parâmetros aplicados

Conclusões e tendências futuras

O estudo e as pesquisas na área de neurofisiologia do trato urinário têm se aprimorado nos últimos anos, no entanto ainda não se sabe quais são os mecanismos envolvidos na neuromodulação. O desenvolvimento de novos equipamentos, o aprimoramento das diferentes técnicas, a realização de estudos com resultados em longo prazo são tendências futuras. Ainda não temos um tratamento ideal para os distúrbios funcionais vesicais e muitas questões referentes à fisiologia vesical ainda precisam ser respondidas. A busca por novas alternativas e as pesquisas na área molecular e celular podem trazer à tona novos horizontes.

Referências

1. Vasavada SP, Rackley RR. Electrical stimulation and neuromodulation in storage and emptying failure. In: Campbell Walsh Urology 10th ed. Philadelphia: Elsevier Sauders; 2012. p.2026-46.
2. McGuire EJ, Herlihy E. Bladder and urethral responses to isolated sacral motor root stimulation. Invest Urol. 1978; 16(3):219-23.
3. Dees JE. Contraction of the urinary bladder produced by electric stimulation preliminary report. Invest Urol. 1965; 2:539-47.
4. Caldwell KP, Flack FC, Broad AF. Urinary incontinence following spinal injury treated by electronic implant. Lancet 1965; 1(7390): 846-47.
5. McGuire EJ, Zhang SC, Korwinski ER, Lytton B. Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. J Urol. 1983; 129(1):78-9.
6. Jonas U, Tanagho EA. Electric stimulation of the sacral spinal cord to obtain micturition in dogs. J Urol Nephrol. 1974; 80(12 Pt 2): 290-3.
7. Brindley GS. Electrode arrays for making long-lasting electrical connexion to spinal roots. J Physiol. 1972; 222(2): 135-36.
8. Bazeed MA, Thuroff JW, Schmidt RA, Wiggin DM, Tanagho EA. Effect of chronic electrostimulation of the sacral roots on the striated urethral sphincter. J Urol. 1982; 128(6): 1357-62.
9. Leng WW, Chancellor MB. How sacral nerve stimulation works. Urol Clin North Am. 2005; 32(1): 11-8.
10. De Groat, Yoshimura N. Afferent nerve regulation of bladder function in health and disease. Handb Exp Pharmacol. 2009; 194: 91-138.
11. Juenemann KP, Lue TF, Schmidt RA, Tanagho EA. Clinical significance of sacral and pudendal nerve anatomy. J Urol. 1988; 139(1): 74-80.
12. DasGupta R, Critchley HD, Dolan RJ, Fowler CJ. Changes in brain activity following sacral neuromodulation for urinary retention. J Urol. 2005; 174(6): 2268-72.
13. DasGupta R. Different brain effects during chronic and acute sacral neuromodulation in urge incontinent patients with implanted neurostimulators. BJU Int. 2007; 99(3): 700.
14. Digesu GA, Khullar V, Cardozo L, Salvatore S. Overactive bladder symptoms: do we need urodynamics? Neurourol Urodin. 2003; 22: 105-108.
15. Malone-Lee J, Henshaw DJ, Cummings K. Urodynamic verification of an overactive bladder is not a pre-requisite for antimuscarinic treatment response. BJU Int. 2003; 92:415-7.
16. Koldewijn EL, Rosier PF, Meuleman EJ, Koster AM, Debruyne FM, van Korrebroeck PE. Predictors of success with neuromodulation in lower urinary tract dysfunction: results of trial stimulation in 100 patients. J Urol. 1994; 152(6Pt 1):2071-75.
17. Yazdani T, Bhatia N, Nguyen J. Determining outcomes, adverse events, and predictors of success after sacral neuromodulation for lower urinary disorders in women. Int Urogynecol J. 2011; 22(12): 1549-54.
18. Schmidt RA, Jonas U, Oleson KA, JAnkegt RA, HAssouna MM, Siegel SW, Von Korrebroeck PEV. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urgeincontinence. J Urol. 1999; 162: 352-7.
19. Hassouna MM, Siegel SW, Lycklama AAB, Alhiali MM, Van Korrebroeck PEV, Das AK et al. Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: a multicenter study efficacy and safety. J Urol. 2000; 163(6): 1849-54.
20. Herbison GP, Arnold EP. Sacral Neuromodulation with implanted devices for urinary storage and voiding dysfunction in adults (Review). Cochrane Database Rev. 2009; 15(2): CD004202.
21. Kessler TM, La Framboise L, Trelle S, Fowler CJ, Sievert KD, Engeler DS. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract

dysfunction: systematic review and metaanalysis. Eur Urol. 2011; 58(6): 865-74.

22. Kavia R, Dasgupta R, Critchley H, Fowler C, Griffiths D. A functional magnetic ressonance imaging study of the effect of sacral neuromodulation on brain responses in women with Fowler's Syndrome. BJU Int. 2010; 105(3): 366-72.
23. Kessler TM. Fowler CJ. Sacral neuromodulation for urinary retention. Nat ClinPrac Urol. 2008; 5(12): 657-66.
24. Dasgupta R, Fowler CJ. The management of female voiding dysfunction: Fowler's Syndrome- a contemporary update. Curr Opin Urol. 2003; 13(4): 293-99.
25. Reynard JM, Yang Q, Donovan JL, Peters TJ, Schafer W, De La Rossette JJ, Dabhoiwala NF, Osawa D, Kim AT, Abrams P. The ICS-BPH Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. Br J Urol. 1998; 82:619-623.
26. Tomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic follow up of untreated detrusor underactivity. BJU Int. 2005; 96(9): 1295-300.
27. Rosario DJ, Woo HH, Chapple CR. Definition of normality of pressure-flow parameters based on observations in asymptomatic men. Neurourol & Urodyn. 2008; 27(5): 388-94.
28. Nitti VW. Pressure flow urodynamic studies: the gold standard for diagnosing bladder outlet obstruction. Reviews in Urology 2005; 7(6): S14-S21.
29. Espuna-Pons N, Cardozo L, Chapple C, Sievert KD, Van Kerrebroeck P, Kirby MG. Overactive bladder symptoms and voiding dysfunctions in neurologically normal women. Neurourol Urodyn. 2012; 31(4): 422-8.
30. Robinson D, Staskin D, Laterza RM, Koelbl H. Defining female voiding dysfunction: ICI-RS 2011; Neurourol Urodyn. 2012; 31(3): 313-6.
31. Bertapelle P, Bodo G, Carone R. Detrusor acontractility in urinary retention: detrusor contractility test as exclusion criteria for sacral neuromodulation. J Urol. 2008; 180(1): 215-6.
32. Jonas U, Fowler CJ, Chancellor MB, Elhiali MM, Fall M, Gajewski JB, Grunewald V, Schmidt RA et al. Efficacy of sacral neuromodulation for urinary retention: results 18 months after implantation. J Urol. 2001; 165(1): 15-9.
33. Datta SN, Chaliha C, Singh A, Gonzalez G, Mishra VC, Fowler CJ, Elneil S et al. Sacral neuromodulation for urinary retention: 10 year experience from one UK centre. BJU Int. 2008; 101(2): 192-6.
34. White WM, Dobmeyer-Dittrich C, Klein FA, Wallace LS. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary retention: long-term efficacy and durability. Urology 2008; 71(1): 71-4.
35. Sutherland SE, Lavers A, Carlson A, Holtz C, Kesha J, Siegel SW. Sacral nerve stimulation for voiding dysfunction: one institution 11 year experience. Neurourol Urodyn 2007; 26: 19-28.
36. Everaert K, Kerckhaert W, Caluwaerts H. A prospective randomized trial comparing 1-stage with the 2-stage implantation o a pulse generator in patients with pelvic floor dysfunction. Eur Urol. 2004; 45: 649-54.
37. Moossdorff-Steinhauser HFA, Berghmansn B. Effects of percutaneous tibial nerve stimulation on adult patients with overactive bladder syndrome: A systematic review. Neurourol and Urodyn. 2012 (ahead print).
38. Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R. Randomized double-blind study of electrical stimulation for urinary incontinence due to detrusor overactivity. Urology 2000; 55: 353-7.
39. Bower WF, Moore KH, Adams RD. A pilot study of the home application of transcutaneous neuromodulation in children with urgency or urge-incontinence. J Urol. 2001; 166(6): 2420-2.
40. Bower WF, Moore KH, Adams RD, Shepherd R. A urodynamic study of surface neuromodulation versus sham in detrusor instability and sensory urgency. J Urol. 1998; 160(6 Pt 1): 2133-6.
41. Galloway NT, El-Galley RT, Sand PK, Appel RA, Russell HW, Carlin SJ. Update on extracorporeal magnetic innervation (EXMI) therapy for stress urinary incontinence. Urology 2000; 56 (6 Suppl 1): 82-6.
42. McGuire E, Morrisey S, Zhang S, Horxinski E. Control of reflex detrusor activity in normal and injured non-human primates. J Urol. 1983; 129(1): 197-9.
43. Peters KM, Carrico DJ, Perez-Marrero. Randomized Trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUMIT trial. J Urol. 2010; 183: 1438-43.
44. Finnazzi-Agro E, Petta F, Sciobica F. Percutaneous tibial nerve stimulation effects on detrusor overactivity incontinence are not due to a placebo effect: a randomized, double blind placebo controlled trial. J Urol. 2010; 184: 2001-6.
45. Cooperberg MR, Stoller L. Percutaneous neuromodulation. Urol Clin North Am. 2005; 32: 71-8.
46. Van Balken MR, Vandoninck V, Gisolf KW. Posterior tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of lower urinary tract dysfunction. J Urol. 2001; 166: 914-18.
47. Karademir K, Baykal K, Sen B. A peripheric neuromodulation technique for curing detrusor overactivity: Stoller afferent neurostimulation. Scand J UrolNephrol. 2005; 39: 230-3.
48. Govier FE, Litwiller S, Nitti V. Percutaneous afferent neuromodulation for the refractory overactive bladder. Results of multicenter study. J Urol. 2001; 165: 1193-8.
49. Mattiasson A. Characterization of lower urinary tract disorders: a new view. Neurourol Urodyn. 2001; 20: 601-21.
50. Cooperberg MR, Stoller MI. Percutaneous neuromodulation. Urol Clin North Am. 2005; 32: 71-8.

Capítulo 53

Dr. Júlio Resplande de Araújo Filho
Dr. Carlos Alberto Ricetto Sacomani

Incontinência urinária feminina e prolapso pélvico: tratamento das complicações da cirurgia

Palavras-chave: complicações cirúrgicas, lesão de bexiga, disfunção miccional, extrusão vaginal, retenção urinária

Incontinência Urinária de Esforço

Introdução

O tratamento cirúrgico é a abordagem padrão para mulheres com incontinência urinária de esforço (IUE) que falham às condutas conservadoras, como mudanças de estilo de vida, micção programada, fisioterapia do assoalho pélvico e terapias comportamentais. Centenas de técnicas cirúrgicas foram descritas ao longo dos anos em busca de um procedimento cirúrgico simples, barato, fácil de ser aprendido e ensinado, minimamente invasivo, de longa durabilidade e com baixo índice de morbidade e complicações cirúrgicas.[1] A escolha da técnica cirúrgica para cada paciente com IUE depende de uma série de fatores, como idade, presença de comorbidades, tratamentos cirúrgicos prévios, expectativas, tempo de recuperação, sucesso ao longo prazo e riscos de complicações. Embora esses fatores interfiram na abordagem cirúrgica escolhida, a experiência do cirurgião com cada técnica também deve ser levada em consideração.[2]

Nas últimas décadas diferentes cirurgias foram realizadas para tratar a IUE. Desses tratamentos, as suspensões retropúbicas (Burch) e os *slings* pubovaginais demonstraram resultados mais duradouros e consistentes.[3] Entretanto, em função da morbidade associada a essas cirurgias, houve grande ênfase no desenvolvimento de procedimentos minimamente invasivos para a IUE, surgindo, a partir da década de 90, os *slings* sintéticos de uretra média, que rapidamente se difundiram como tratamento padrão para a IUE, independentemente de sua fisiopatologia.[4] Subsequentemente, algumas variações na colocação retropúbica desses *slings* foram relatadas e em 2001 foi descrita a via transobturatória dos *slings* de uretra média (*transobturator tape* - TOT), havendo a partir de então, uma grande comparação na literatura entre as duas vias, tanto em termos de sucesso quanto de suas complicações.[5,6]

À luz das evidências atuais, os *slings* sintéticos de uretra média consistem no tratamento mais frequentemente realizado para IUE e deverão ser, nos próximos anos, uma abordagem cada vez mais aplicada, pois sua eficácia é no mínimo comparável à cirurgia de Burch[7] e sua equivalência ao *sling* pubovaginal foi demonstrada em vários estudos.[8,9] Por esses e outros motivos a comunidade científica urológica e ginecológica tem focado cada vez mais a atenção em estudos que avaliam essas cirurgias.

Apesar de a maioria das complicações serem tratáveis e reversíveis, o ideal é preveni-las ou minimizar bastante o risco de seu surgimento. Este é um processo que se inicia no período pré-operatório, ainda na fase de diagnóstico. Recomenda-se dar atenção adequada aos fatores passíveis de reversibilidade e introdução de tratamento adequado prévio ao ato cirúrgico. Pacientes com atrofia vaginal por hipoestrogenismo, infecção urinária e genital recorrente, diabetes, distúrbios nutricionais, obesidade mórbida e outros devem ser adequadamente tratados antes da cirurgia.

A escolha da técnica cirúrgica deve levar em conta também aspectos próprios de cada paciente. Por exemplo, deve-se evitar os *slings* sintéticos em pacientes com IUE e fístula uretrovaginal ou divertículos uretrais. Da mesma forma, deve-se questionar seu uso em pacientes com múltiplas cirurgias para IUE, principalmente aque-

las nas quais outras telas foram previamente colocadas, pelo risco de complicações. Em outras situações, como na presença de prolapso pélvico, procurar ajustar os *slings* após a correção do prolapso. Outras medidas como a realização rotineira de cistoscopia também diminuem complicações indesejáveis. Por outro lado, existem estudos que demonstram que as falhas cirúrgicas estão relacionadas a técnica cirúrgica inadequada, indicação errada do procedimento e inexperiência do cirurgião. À medida que o número de procedimentos aumenta, diminuem os índices de complicações.[10]

Importante mencionar que a incidência de complicações é variável a depender de como os dados são coletados, se são utilizados instrumentos validados, da forma e tempo de seguimento das pacientes e da própria definição de complicação. De uma forma geral, os estudos que incluem dor e infecção urinária no pós-operatório relatam taxas mais elevadas de complicações.[11]

Como o número de pacientes submetidas a tais cirurgias aumenta a cada ano, é imperativo ter conhecimento de suas principais complicações e a conduta a ser adotada em cada caso. Neste tópico serão abordadas as principais complicações descritas com os *slings* de uretra média e os tratamentos indicados. Para fins didáticos, esta discussão será dividida em complicações durante as cirurgias e as pós-operatórias.

Complicações intraoperatórias

Sangramento

Múltiplos vasos sanguíneos ocupam a pelve feminina e atravessam o espaço retropúbico e a fossa obturatória, estando sujeitos a lesões inadvertidas durante a passagem de agulhas e trocartes. Lesões de grandes vasos podem causar hemorragias de maior porte e expor as pacientes a risco de morte, se não identificados imediatamente. Grandes hematomas podem surgir em consequência dessas lesões. A ocorrência de sangramentos varia na literatura de 0,7 a 8%.[12] Numa série de mais de 500 *slings* de uretra média, a ocorrência desse problema foi da ordem 2,7%.[13] e em um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, de 597 mulheres submetidas a *sling* retropúbico *versus* transobturatório, a incidência de sangramento foi de 4,7 e 2,3%, respectivamente.[14]

A maioria dos casos de sangramento intraoperatório pode ser evitada com dissecção cirúrgica cuidadosa, seguindo planos anatômicos. Uma fonte comum de pequenos sangramentos ocorre durante a dissecção da parede anterior vaginal dos planos subjacentes ou na abertura da fáscia endopélvica. Se o sangramento é persistente, algumas manobras devem ser tentadas, como elevação e compressão manual da parede anterior contra a sínfise púbica por alguns minutos, utilização de compressas ou mesmo o auxílio de uma espátula maleável com compressão contínua. Se houver persistência, deve-se terminar rapidamente o procedimento e tamponar a vagina com compressas. É descrito também o uso de sonda de Foley com balão hiperinsuflado e tracionado como manobra auxiliar. Caso não haja resolução do problema após algum tempo de avaliação ou se houver instabilidade hemodinâmica, uma abordagem cirúrgica por meio de laparotomia deverá ser realizada imediatamente.[11]

O surgimento de hematomas pode ser observado em algumas pacientes no período pós-operatório e a realização de exames de imagem e dosagem de hemoglobina e hematócrito poderão definir a extensão do problema. Pequenos hematomas inferiores a 100 mL podem ser assintomáticos, mas hematomas maiores podem provocar dor abdominal e prolongar o pós-operatório. Regressão espontânea é a regra, mas pode levar até alguns meses para ocorrer. Grandes hematomas associados a dor pélvica podem necessitar drenagem cirúrgica, pois a simples punção ou colocação percutânea de drenos normalmente são insuficientes.

Estudo anatômico com o *tension-free vaginal tape* (TVT) refere que a distância média entre trocartes e os vasos pélvicos mais importantes variou de 3,2 a 4,9 cm ao direcionar sua ponta para o ombro ipsilateral e posterior ao osso púbico. Qualquer desvio lateral ou cefálico pode aumentar o risco de lesão desses vasos.[15] Em relação ao acesso transobturatório há descrição de hematomas e sangramentos intraoperatórios na ordem de 0 a 2,3%, com conduta semelhante à descrita anteriormente.[16]

Lesão do trato urinário

Durante a cirurgia de *sling*, tanto a bexiga, quanto a uretra e mais raramente o ureter podem ser lesados. A chave para a conduta nesses casos é a identificação imediata e a correção do problema.

Uretra

A uretra pode ser lesada durante a dissecção da parede vaginal da fáscia subjacente, principalmente em casos com múltiplas cirurgias prévias. Também pode ser perfurada durante a passagem dos trocartes ou agulhas, o que é relatado em menos de 1% dos *slings* retropúbicos e 0,5% dos transobturatórios.[17] A colocação de uma sonda de Foley no início do procedimento auxilia no reconhecimento do problema e sua correção. Na suspeita de lesão uretral, uma uretroscopia pode auxiliar no diagnóstico. Em pequenas lacerações, simples sondagem vesical de demora pode ser suficiente. Nos demais casos, a conduta é cirúrgica. A uretra deve ser reparada imediatamente em dois planos, com fio absorvível, sobre uma sonda 16 Fr, que deverá ser mantida por alguns dias. Se um *sling* sintético estava sendo planejado, este deverá ser abortado, pelos riscos de erosão uretral. Um *sling* autólogo poderia ser considerado uma alternativa, mas existem dados insuficientes que suportam tal conduta. Uma lesão uretral não identificada poderá ocasionar uma fístula uretrovaginal, erosão do *sling* para o lúmen uretral, infecção e secreção local.[18]

Bexiga

Perfuração vesical durante a passagem das agulhas não é incomum, com taxas relatadas de 0,7 a 24% nas cirurgias de *sling*.[11] Os motivos para esta variabilidade são desconhecidos, mas os fatores de risco para a sua ocorrência incluem a presença de cirurgias prévias e a inexperiência do cirurgião. Tal ocorrência pode acontecer com a passagem das agulhas de baixo para cima ou de cima para baixo. Dois recentes estudos multicêntricos, randomizados e controlados comparando as duas vias de colocação dos *slings* de uretra média demonstraram maiores taxas de lesão vesical na via retropúbica (5 – 8%) contra 0% na via transobturatória.[14,19]

Para evitar lesão, deve-se ter o cuidado de sempre esvaziar completamente a bexiga antes da passagem das agulhas. A lesão de bexiga é identificada no intraoperatório com a realização de uma cuidadosa cistoscopia. A bexiga deverá ser infundida aos poucos e todas as suas paredes avaliadas. Se uma lesão for identificada, o trocarte ou a agulha deverá ser retirada e passada novamente. Uma sonda de Foley deverá ser deixada por 48 horas, a fim de evitar urinoma, formação de fístula ou abscesso pélvico. Lesões vesicais não identificadas são responsáveis por sintomas do trato urinário inferior no pós-operatório, principalmente sintomas irritativos, dor pélvica e vesical, dispareunia, formação de cálculos e infecção urinária recorrente, pois haverá invariavelmente um corpo estranho (*sling*) intravesical.

Como as agulhas do *sling* transobturatório (TOT) não penetram o espaço retropúbico, a chance de lesão à bexiga por esta via é bastante baixa (máximo descrito 0,5%), sendo observado principalmente nos casos em que se realiza uma cirurgia vaginal secundária.[16] Por esse motivo, é bastante difundida a ideia de que não é necessária cistoscopia nos *slings* TOT. Entretanto, pela facilidade de realização e os potenciais riscos de uma lesão não identificada, recomendamos sua realização em todos os casos de *sling* de uretra média, independentemente da via de acesso.

Lesão vaginal

Lesão vaginal pode ocorrer durante a dissecção do epitélio vaginal dos tecidos subjacentes ou durante a passagem das agulhas ou trocartes para transposição dos *slings*. Quando essas perfurações não forem identificadas no intraoperatório, haverá exposição da tela na cavidade vaginal, originando complicações tardias como secreção local recorrente, dispareunia e extrusão subsequente.

A identificação da lesão é facilmente realizada procurando-se ter o cuidado de sempre inspecionar e tocar os fórnices vaginais logo após a passagem das agulhas, pois é nesse local que comumente se observam as lesões. Caso uma lesão seja identificada, deve-se retirar o trocarte e repassá-lo. A lesão pode ser suturada com fio absorvível e o procedimento poderá prosseguir.

O estudo TOMUS que comparou as duas vias de acesso (retropúbica e transobturatória) dos *slings* de uretra média, observou uma taxa de lesão vaginal de 4,4% no grupo submetido ao TOT e de 2,0%, no retropúbico.[20] Outros estudos confirmam esta maior incidência de lesão vaginal quando a via transobturatória é utilizada.[21]

Lesão intestinal

Apesar de ser uma complicação bastante rara (menos de 1%), existindo poucos relatos na literatura, seu resultado final pode ser extremamente sério e inclusive fatal, pois normalmente o diagnóstico somente é realizado no pós-operatório. Esse tipo de lesão ocorre durante a passagem às cegas das agulhas ou trocartes no espaço retropúbico nos *slings* pubovaginais ou de uretra média. Os sintomas e sinais principais que sugerem a presença de uma lesão intestinal incluem dor abdominal, íleo paralítico e febre. A suspeita clínica indicará a realização de exames laboratoriais e de imagem apropriados para um caso de abdômen agudo (hemograma, bioquímica completa, radiografia de abdômen e tomografia abdominal). Em se confirmando o diagnóstico, a conduta definitiva deverá ser por meio de laparotomia de urgência, com sutura da lesão, enterectomia ou até mesmo realização de derivação intestinal temporária.[22]

É importante ter em mente esta complicação ao realizarmos um *sling* retropúbico em pacientes com cirurgias pélvicas prévias pelos riscos de aderências de alças no espaço retropúbico por onde deverão passar os trocartes. Durante a passagem das agulhas, recomenda-se colocar a paciente em posição de Trendelenburg para diminuição deste risco. Outra manobra é tentar manter o mais rente possível da sínfise púbica. Na dúvida é mais seguro indicar a via transobturatória, já que não há relatos, até o momento, desse tipo de lesão por esta via.[11]

Complicações pós-operatórias

Disfunção miccional e retenção urinária

As cirurgias de *sling* são responsáveis por grande parte dos quadros de retenção e dificuldade miccional em mulheres. A história de procedimento cirúrgico prévio deve sempre ser pesquisada e eleva a chance de diagnóstico. Normalmente, pode se apresentar como retenção urinária crônica, resíduo pós-miccional persistentemente elevado ou com uma associação de sintomas de armazenamento (urgência, incontinência) e esvaziamento (jato fraco, esforço miccional, gotejamento terminal), bem como a necessidade de posição ideal para a micção. Não existe um consenso quanto a definição de retenção urinária no pós-operatório, mas geralmente significa reter por mais de 7 dias. Na literatura, a incidência de retenção urinária que perdura mais de quatro semanas e que requer alguma intervenção é de 2 a 8% nos *slings* autólogos, 5 a 15% nos *slings* sintéticos de colo vesical e de 2 a 4% nos *slings* de uretra média.[23]

De forma geral, tem sido relatado que 0 a 4% das pacientes submetidas a *sling* de uretra média necessitarão intervenção cirúrgica para solução do problema.[14] Apesar de alguns estudos que comparam os *slings* retropúbicos e tran-

sobturatórios relatarem uma incidência discretamente maior de dificuldade miccional na via retropúbica[16,20], outros descrevem taxas de disfunção miccional e retenção urinária na via transobturatória que variam de 0 a 15,6%.[24] Uma meta-análise da *Cochrane* não conseguiu identificar nenhuma diferença quanto a esse aspecto em 24 estudos avaliados.[25]

Uma vez feito o diagnóstico de uma obstrução infravesical secundária a um *sling*, diversas condutas são relatadas, a depender do tempo de pós-operatório em que se apresenta a paciente: manter sonda uretral por mais alguns dias, cateterismo intermitente limpo com ou sem antimuscarínicos ou colocação de uma cistostomia temporária. Existem também relatos anedóticos de dilatação uretral, reabordagem cirúrgica com estiramento do material do *sling* e até utilização de medicação alfa-bloqueadora (para o qual não há evidências de eficácia). Alguns tipos específicos de *slings* permitem reajuste de tensão no pós-operatório, mas demonstram resultados pouco eficazes e baixa aceitação no mercado. Em persistindo a obstrução, existem fortes evidências de que a realização de uma abordagem cirúrgica com secção do *sling* apresentará elevadas taxas de sucesso em reverter o problema e melhorar a dinâmica miccional, e hoje deve ser considerada a conduta de primeira linha para quadros de retenção pós-*sling.*[18]

Entretanto, o melhor momento de intervir em um caso de obstrução infravesical (OIV) após *sling* é bastante controverso na literatura, havendo uma considerável variabilidade entre autores. Os mais conservadores justificam que um grande número de mulheres apresenta regressão dos sintomas nos primeiros dias de acompanhamento, mas outros argumentam que uma OIV prolongada pode levar a danos irreversíveis para a função vesical.[26] Há, na literatura, quem indique um procedimento de incisão transvaginal do *sling* logo após 7 dias da cirurgia, mas outros autores relatam que se pode esperar até 3 meses para proceder uma revisão cirúrgica local.[18] Há, contudo, preferência por rápida intervenção e secção do *sling* quando este for sintético.

Para esse procedimento deve-se abordar a uretra da mesma forma que o acesso inicial, identificar e seccionar o material utilizado, provocando uma separação do *sling* de 1-2 cm. Uma incisão apenas da parte inferior ou de um dos lados do *sling* pode ser suficiente, mas caso haja grandes aderências ou muito tempo de cirurgia, poderá ser necessária uma uretrólise formal, com dissecção de toda uretra dos tecidos adjacentes e da sínfise púbica. É importante informar às pacientes os riscos de incontinência urinária de esforço após uma uretrólise, que variam de 9 a 20%.[27]

Outro fenômeno que pode ou não estar associado ao processo obstrutivo é o surgimento do que os autores chamam de urgência "de novo". Sua fisiopatologia é desconhecida, mas é comumente atribuída a uma combinação de fatores, como leve obstrução, irritação uretral pelo *sling* e até mesmo elevação do colo vesical. Em geral, de todas as mulheres submetidas a *sling* de uretra média, cerca de 15% apresentam algum grau de incontinência de urgência no decorrer de um ano.[28] A literatura cita a ocorrência de urgência em 5,9 a 33% das submetidas aos *slings* retropúbicos e em 6 a 16% dos transobturatórios.[29] Entretanto, recente estudo randomizado comparativo entre as vias retropúbica e transobturatória identificou uma incidência de 0,3% do problema após avaliação de 24 meses, não identificando diferença entre as vias.[20] Diversas análises enfatizam o impacto negativo do surgimento de sintomas de bexiga hiperativa na qualidade de vida das pacientes submetidas a tratamento cirúrgico de IUE.[30]

Extrusão vaginal

A extrusão vaginal se refere à exposição do *sling* no canal vaginal no pós-operatório. As taxas citadas na literatura variam de 0 a 2% das pacientes.[11] Tal complicação pode estar relacionada à técnica cirúrgica (fechamento inadequado), processos infecciosos locais, atrofia vaginal, tecido vaginal cicatricial, rejeição da tela, lesão vaginal inadvertida durante a passagem da tela e até a características próprias do material implantado. Exposição na linha média habitualmente significa deiscência da sutura, enquanto uma lesão lateral sugere laceração vaginal durante a colocação do *sling*. O estudo TOMUS não identificou diferença estatística entre as duas vias em relação a extrusão vaginal (4,3% na retropúbica e 2,3% na transobturatória).[20]

Os sintomas habitualmente referidos são odor vaginal, leucorreia, sangramento vaginal e dispareunia, que podem surgir após alguns dias ou até depois de meses do procedimento. No exame físico, palpa-se processo de granulação na parede vaginal ou até mesmo a própria tela. Entretanto, até um terço das pacientes podem ser assintomáticas.[18]

A conduta nesses casos vai depender da extensão do problema. Quando pequenas exposições são identificadas (menor do que 1 cm), pode-se tentar a utilização de cremes tópicos de estrógeno, com bom índice de sucesso. Há inclusive, na literatura, a descrição de resolução espontânea do processo. Em exposições maiores, está indicada a abordagem local, com debridamento dos tecidos, "reavivamento" das bordas e sutura da parede vaginal. Nos casos com secreção local importante ou sinais evidentes de infecção pode ser necessária antibioticoterapia e uma ressecção mais extensa, inclusive com retirada da tela. A evolução tende a ser satisfatória na maior parte dos casos, mas sequelas como dor e dispareunia podem ser persistentes.[31]

Erosão

Esse termo significa a presença de material do *sling* no interior do trato urinário inferior algum tempo depois da cirurgia, podendo ocorrer com tecidos autólogos, biológicos ou sintéticos. As pacientes se apresentam com sintomas de armazenamento, dor, hematúria, infecções urinárias recorrentes ou dor pélvica. O diagnóstico definitivo é realizado por via endoscópica e o tratamento, quando factível, também por esta via. Pode-se tentar a secção do material com tesoura endoscópica, laser, alça de Collins ou pinça de corpo estranho. Por vezes a secção de uma parte do *sling* permite

a retração do material para fora da via urinária e sua retirada completa. É fundamental ter absoluta certeza de que não restou material no interior do trato urinário. Quando o acesso endoscópico falha ou é insuficiente, deve-se realizar a abordagem cirúrgica, com secção do *sling*, retirada completa do material utilizado, sutura do trato urinário e drenagem.[18]

Apesar de constituir fato raro, as erosões para a uretra são relatadas em 0,3% das pacientes submetidas à colocação do TVT, sendo a tensão excessiva do *sling*, a dissecção exagerada da uretra e o antecedente de radioterapia, fatores de risco para a sua ocorrência. O tratamento é cirúrgico, com dissecção, retirada do material e sutura uretral. Por vezes faz-se necessário rotação de retalho de Martius para diminuir risco de fístulas.[11]

Infecção Urinária (ITU)

Trata-se de uma complicação pouco explorada nos estudos sobre tratamento cirúrgico da IUE. Não existe consenso sobre a exata definição e forma de diagnóstico desse problema. Tanto o estudo SISTER (Burch *versus* TVT) quanto o TOMUS (retropúbico *versus* transoburatório) relataram uma alta prevalência de ITU no pós-operatório de cirurgias para IUE. A maioria dos eventos ocorre dentro de 6 meses do procedimento, podendo chegar a 46,7% dentro do primeiro ano de cirurgia. A presença de quadros de ITU de repetição após um *sling* deve, necessariamente, levar a uma investigação com exames de imagem e endoscopia urológica para afastar presença de material cirúrgico no trato urinário.[20,32]

Disfunção sexual

Historicamente, a presença de disfunção sexual após cirurgias para incontinência urinária tem sido pouco descrita, talvez mais por desinformação e desinteresse dos pesquisadores e menos pela baixa ocorrência. Somente mais recentemente esse aspecto tem sido abordado pelos estudos da área. Apesar de ser relatada nenhuma diferença na função sexual após a realização de *sling* de uretra média, existe referência de surgimento de disfunção sexual não relacionada à extrusão vaginal em até 20% das pacientes.[33,34] Estudo com *sling* pubovaginal referiu melhora da função sexual com a diminuição da perda urinária, menor restrição da atividade sexual e nenhuma alteração das taxas de dispareunia após 2 anos de cirurgia.[35]

A dispareunia pode surgir após as cirurgias para incontinência urinária por uma série de fatores: mudanças do eixo vaginal, estreitamento vaginal por cicatrização, lesão nervosa na dissecção vaginal, migração posterior do *sling*, extrusão vaginal da tela ou formação de bandas parauretrais no local do *sling*. Este último achado foi observado em 16% das pacientes submetidas a *sling* TOT e ausente nas pacientes com *sling* retropúbico.[36] A presença de dor durante o ato sexual no pós-operatório deve ser investigada com exame físico ginecológico adequado e tratada de acordo com a causa identificada. Como cerca de 50% das mulheres submetidas a *sling* são sexualmente ativas, é importante que no pré-operatório seja questionada a presença de qualquer disfunção sexual para correta orientação das pacientes e elucidação de dúvidas a respeito dos procedimentos cirúrgicos e seu impacto na esfera sexual.[37]

Dor na virilha ou coxa

Tal queixa tem sido referida por pacientes submetidas a *slings* de uretra média, sendo às vezes de forte intensidade e de distribuição variável (coxa, períneo, virilha e abdômen inferior). Uma meta-análise recente da Cochrane identificou índices significativamente mais elevados com o *sling* transobturatório (12%) do que com o retropúbico (1,7%). Uma maior taxa de dor nesta via se relaciona provavelmente a lesão do músculo adutor, osteíte púbica, inflamação e edema local e lesão de ramos do nervo obturatório pela passagem das agulhas.[25] Outra meta-análise comparando as duas formas de inserção do sling transobturatório ("dentro-fora" e "fora-dentro") não identificou diferença estatisticamente significantiva quanto a este sintoma, mas apenas uma tendência de maior número de queixas com o TVT-O ("dentro-fora").[38]

Os sintomas podem ser passageiros, com melhora após algumas semanas apenas com analgésicos orais, mas há relatos de dores contínuas e incapacitantes, com necessidade de infiltração anestésica local e abordagem cirúrgica para retirada do *sling.*[39] Uma série de casos submetidos a retirada cirúrgica do *sling* por dor pélvica e perineal, com acesso transvaginal e pela raiz da coxa, demonstrou amenizar as dores em 68% das mulheres e recorrência da IUE em 22% dos casos, fato que deve ser informado às pacientes.[40]

Conclusões

As cirurgias para incontinência urinária podem ocasionar diversas complicações. Como são procedimentos realizados de forma eletiva, é bastante importante um preparo pré-operatório adequado, com diagnóstico preciso e uma boa indicação cirúrgica. O espectro de complicações tem mudado à medida que novas abordagens vêm sendo realizadas e diferentes materiais incorporados na prática médica diária, exigindo do cirurgião um conhecimento adequado da sua existência e um diagnóstico precoce destas.

Os *slings* de uretra média têm sido utilizados nos últimos anos como primeira escolha em mulheres com IUE, sendo os resultados no mínimo semelhantes aos do *sling* pubovaginal e da cirurgia de Burch, consideradas técnicas "padrão ouro" para esta situação. Entretanto, apesar do apelo de procedimentos minimamente invasivos e de altamente eficazes, eles apresentam complicações que podem ser clinicamente significantes. A literatura é concordante que o *sling* retropúbico apresenta maior risco de lesão vesical, disfunção miccional, retenção urinária, lesão intestinal e de grandes vasos. Por outro lado, laceração vaginal e extrusão parecem ser maiores na via transobturatória. Outros problemas como infecção urinária e disfunção sexual necessitam ainda de estudos mais aprofundados. A

identificação de fatores de risco modificáveis e um bom entendimento da fisiopatologia das complicações dos *slings* permitirão uma diminuição de sua incidência e o surgimento de novas modalidades de tratamento.

Prolapsos genitais

Introdução

Assim como a IUE, os prolapsos genitais são, preferencialmente, tratados por meio de intervenção cirúrgica. A correção da cistocele com colporrafia anterior falha em 40% dos casos.[41] Obesidade, baixos níveis de estrógeno, múltiplos defeitos anatômicos (paravaginal, central ou ambos), intensidade da atrofia muscular e das fáscias que sustentam a bexiga e, até mesmo, a experiência do cirurgião contribuem para o alto índice de insucesso relatado. Para melhorar os resultados do tratamento operatório dos prolapsos dos órgão pélvicos (POP), as telas de prolene foram introduzidas na prática clínica. Embora a colpoperineoplastia posterior e a correção sítio-específica das retoceles apresentem menor possibilidade de falha (14 a 33%), materiais sintéticos também estão disponíveis para o reparo.[42]

O uso das telas reduziu a recidiva a 26% e 11% para POP anteriores e posteriores, respectivamente. Contudo, os "kits" sintéticos cursam com maior prevalência de complicações. Para os POP da parede vaginal anterior, a incidência de extrusão do material pode chegar a 35%[31], dispaurenia em 24% e contração da tela em 5%.[43,44] No tratamento das retoceles, exposição vaginal do produto foi descrita em 12 a 17% dos casos, dor durante o ato sexual em 5 a 7% e dificuldade para evacuar em 14%.[42]

Nos estudos randomizados disponíveis, as complicações foram mais frequentes quando se utilizaram telas. Sokol e cols.[45] analisaram 65 pacientes (32 submetidos a correção de POP com material sintético (grupo 1) e 33 com cirurgia tradicional (grupo 2)) e não relataram diferença estatística com relação a perda sanguínea e infecção urinária pós-operatória. Incontinência urinária "de novo" ocorreu em 31% das mulheres tratadas com tela e em 16% daquelas operadas de maneira convencional. Dispareunia pós-operatória foi descrita em 9% no grupo 1 e em 21% no grupo 2. Extrusão vaginal da tela esteve presente em 15% dos casos e foi tratada de maneira conservadora ou com ressecção ambulatorial do produto exposto. Perfuração vesical só foi citada no grupo 1 (2 casos): uma pelo trocarte do "kit" e outra durante a dissecção. Disfunção miccional não foi mencionada em nenhum dos grupos avaliados. Withagen e cols.[46] analisaram 190 pacientes (97 submetidos a correção de POP com material sintético (grupo 1) e 93 com cirurgia tradicional (grupo 2). Perfuração vesical só ocorreu no grupo 1 (2 casos). Retenção urinária foi mais frequente nas pacientes operadas com telas (16% *versus* 5%), contudo foi, também, mais comum o uso concomitante de *slings* no grupo 1. Hematomas foram observados em 6% das mulheres do grupo 1 e em apenas 1% do grupo 2. Não houve diferença estatística com relação a dispareunia e incontinência urinária "de novo". Extrusão vaginal do material ocorreu em 17% dos casos e foi tratada com uso tópico de estrógenos ou por excisão do produto exposto.

O primeiro "kit" disponível comercialmente teve seu uso autorizado em 2001 pela *Food and Drugs Administration* (FDA).[47] A partir daí, novos materiais têm sido lançados a cada ano pela indústria e nem sempre passam pelo crivo de estudos consistentes antes de serem colocados no mercado. Em 2008, o FDA emitiu o primeiro informe a médicos e pacientes com relação ao uso de telas para correção de POP e suas possíveis complicações. Um novo alerta, mais contundente, foi publicado pelo FDA em julho de 2011, levando a maior preocupação com o assunto e até a atitudes extremas, condenando todos os tipos de telas presentes no mercado (inclusive os *slings* sintéticos para tratamento da IUE, que cursam com menos intercorrências e cujos resultados justificam seu uso rotineiro). Dada a dimensão do problema e sua maior frequência, serão aqui abordadas, com maior ênfase, as complicações possíveis do uso de telas para reparo cirúrgico dos POP.

Na parte anterior deste capítulo, que versa sobre complicações no uso de *slings* para IUE, os aspectos relacionados ao risco de sangramento, infecção urinária e disfunção miccional pós-operatória foram convenientemente abordados e seu tratamento é semelhante nas cirurgias para POP. Cabe aqui, tecer alguns comentários adicionais para as complicações abaixo citadas.

Extrusão vaginal

Como descrito anteriormente, a extrusão vaginal do material sintético pode ocorrer em cerca de 15% dos casos, sendo que autores relataram prevalência de até 35%.[31] Contudo, na maioria das vezes, a exposição da tela é pequena e ocorre na linha da sutura vaginal.

Os sintomas habitualmente referidos, assim como nos *"slings"*, são odor vaginal, leucorreia, sangramento vaginal e dispareunia, que podem surgir após alguns dias ou até depois de meses do procedimento. No exame físico palpa-se processo de granulação na parede vaginal ou até mesmo a própria tela. Entretanto, até um terço das pacientes podem ser assintomáticas.[18]

O tratamento inicialmente é conservador e se baseia na abstinência sexual, no uso de estrógeno tópico e, eventualmente, de antibióticos.[48] Se não houver evolução satisfatória, a excisão da tela exposta e a ressutura da parede vaginal poderão ser indicadas. Tal procedimento poderá ser conduzido em ambiente ambulatorial, com anestesia local, ou em centro cirúrgico em casos mais complexos. A região ao redor da extrusão deve ser dissecada, liberando-se mucosa vaginal suficiente para cobrir a área afetada. Quando a exposição é extensa ou ocorrem recidivas no mesmo local e em outros, ressecção de todo material poderá ser necessária. Deve-se, contudo, ponderar que nesses casos há maior risco de lesão de estruturas adjacentes e, por vezes, não há mucosa vaginal suficiente para revestimento.

Erosão/perfuração da bexiga ou intestino

Durante o procedimento cirúrgico, perfuração da bexiga pelos trocartes ou agulhas disponíveis nos "kits" de implantação de telas sintéticas pode ocorrer. O tratamento pode variar desde uma simples sondagem vesical de demora (em média por sete dias) até a necessidade de cistorrafia, que pode ser feita por via transvaginal (mais comum) ou por via suprapúbica.

Outra situação é a erosão para órgãos adjacentes. Nesses casos, abordagem cirúrgica deve ser realizada. O material deve ser retirado e a estrutura acometida, reparada. Recomenda-se o cateterismo ureteral quando a erosão se dá proximamente ao trígono vesical. Laparotomia, laparoscopia, acesso vaginal ou até mesmo tratamento endoscópico são descritos.[49] Frenkl e cols.[50] relataram a retirada por cistoscopia com o auxílio de Holmium-Yag Laser.

Nos casos que acometem o intestino, além da retirada do material (nos casos de erosão) e sutura da víscera lesada, por vezes colostomia, poderá ser necessária.[51]

Perfuração/erosão da uretra

Menos comum é a lesão uretral durante a correção dos POP. Tal complicação é mais frequente quando *"slings"* são implantados concomitantemente. Lesões pequenas, novamente podem ser tratadas com sondagem vesical. Quando necessário, ráfia da uretra ou uretroplastia podem ser realizadas. Incisão vaginal em "U" invertido promove boa exposição da uretra e permite seu reparo. Eventualmente, retalho de Martius pode ser utilizado para evitar fístulas uretrovaginais.[49]

Dor/dispareunia/contração da tela sintética

Pacientes com POP podem apresentar dor durante o ato sexual. Tal problema pode se resolver após a correção cirúrgica. No entanto, algumas mulheres podem persistir com dispareunia ou até mesmo desenvolvê-la após a intervenção. Alguns autores[46,52] não observaram diferenças entre os grupos tratados com tela e com procedimento convencional. Withagen e cols.[46], porém, descreveram dispareunia "de novo" em 8% das pacientes tratadas com cirurgia tradicional e em 10% daquelas em que tela foi utilizada. Sokol e cols.[46] demonstraram maior prevalência de dor durante o ato sexual quando a opção para reparo foi o material sintético.

A contração da tela pode ser uma causa de dispareunia. A presença do produto na região vaginal pode provocar intensa reação inflamatória e liberação de radicais livres e substâncias oxidantes que degradam a tela. Essa própria destruição da tela determina nova inflamação e contração do material.[53] Tal problema está presente em 11 a 18% dos pacientes.[54,55] No entanto, acredita-se que existam mais casos do que os relatados nas séries avaliadas. A contração da tela pode ocorrer anos após sua implantação e a maioria das análises sobre o uso de "kits" sintéticos em correção de POP não avaliou os pacientes por mais de 12 meses. A respeito da dispareunia, Feiner e Maher[56] descreveram sucesso com a retirada do material em 17 mulheres. Dor vaginal persistente reduziu drasticamente em 88% e dispareunia deixou de ocorrer em 64% das pacientes. Mais estudos direcionados a compreender esta alteração se fazem necessários.

Classificação da *International Continence Society* (ICS)/*International Urogynecological Association* (IUGA)[57]

Em janeiro de 2011, uma comissão conjunta da *ICS* e da *IUGA* elaborarou uma classificação para sistematizar a terminologia a ser utilizada para relatar as complicações relacionadas ao emprego de telas nas cirurgias para tratamento dos POP. Alguns termos foram definidos e, preferencialmente, recomendados nos estudos sobre o assunto. Apesar dessa orientação, nem sempre se observa a adoção dessa terminologia. De qualquer forma, a ICS/IUGA determina que sejam empregados os seguintes nomes, em vez de simplesmente erosão. Como não há versão dessa classificação para o português, foi realizada livre tradução por parte dos autores deste capítulo:

- **protrusão:** protrusão do material sem solução de continuidade na mucosa vaginal;
- **separação:** descontinuidade da região acometida (epitélio vaginal);
- **exposição:** material visualizado na área afetada;
- **extrusão:** passagem gradual para outras estruturas;
- **comprometer:** trazer risco;
- **perfuração;**
- **deiscência;**
- **formação de trajeto fistuloso;**
- **granulação:** tecido friável na região acometida;
- **úlcera;**
- **invaginação:** dobra na mucosa vaginal.

Essa classificação também divide os problemas de acordo com a localização (S), o tempo (T) e a categoria (C).

Categorias (C)

Complicação vaginal (categorias 1 a 3)

1. complicação vaginal sem separação (sem solução de continuidade);
2. complicação vaginal com pequena (1 cm ou menos) exposição ou ulceração do material;
3. complicação vaginal com grande (mais do que 1 cm) exposição ou ulceração do material.

Tais categorias (1 a 3) foram subdivididas de acordo com a presença ou não de sintomas, inflamação ou infecção e de abscessos, conforme descrito no quadro 1.

Quadro 1. *Subdividisão das complicações vaginais de acordo com a ICS/IUGA.*

1Aa – 3Aa: Assintomática (A) e com achado anormal ao exame (a)
1Bb – 3Bb: Sintomática (B) e com dor apenas durante o exame físico (b)
1Bc – 3Bc: Sintomática (B) e com dispareunia (c)
1Bd – 3Bd: Sintomática (B) e com dor durante atividades físicas (d)
1Be – 3Be: Sintomática (B) e com dor contínua (e)
1Cb – 3Cb: Infecção (C) e com dor apenas durante o exame físico (b)
1Cc – 3Cc: Infecção (C) e com dispareunia (c)
1Cd – 3Cd: Infecção (C) e com dor durante atividades físicas (d)
1 Ce – 3Ce: Infecção (C) e com dor contínua (e)

Complicações relacionadas ao trato urinário

4A. pequena complicação intraoperatória (por exemplo, perfuração vesical);
4B. lesões maiores (lacerações vesicais que necessitaram sutura, fístulas, cálculos vesicais); neste item também se inclui retenção urinária prolongada;
4C. lesão ureteral e trato urinário superior.

Complicações intestinais

5A. pequenas lesões intestinais tratadas com jejum e antibióticos;
5B. lesões retais que necessitaram reparação cirúrgica com ou sem derivação intestinal, fístulas;
5C. lesões de intestino delgado ou grosso que necessitaram de reparação cirúrgica com ou sem derivação intestinal, fístulas;
5D. formação de abscessos.

Complicações relacionadas à pele e tecido musculoesquelético

6A. assintomática e achado de exame físico;
6B. sintomática (secreção, dor);
6C. infecção sem abscesso, fístulas cutâneas;
6D. abscessos.

Risco ao paciente

7A. hematomas e sangramentos, com eventual transfusão sanguínea;
7B. necessidade de tratamento em terapia intensiva ou parada cardiorrespiratória com ressuscitação cardiopulmonar efetiva;
7C. morte.

Tempo (T)

T1. intraoperatório em até 48 horas;
T2. 48 horas a 2 meses;
T3. 2 a 12 meses;
T4. superior a 12 meses.

Localização ("S" – *site*)

S0. complicação sistêmica;
S1. na linha de sutura vaginal;
S2. vaginal e fora da linha de sutura;
S3. órgão adjacentes;
S4. pele ou tecido musculoesquelético;
S5. intra-abdominal.

Conclusões

O tratamento do POP, especialmente quando se usam telas sintéticas, pode cursar com complicações e estas devem ser diagnosticadas e convenientemente conduzidas. É importante esclarecer a paciente dessas possíveis alterações e das eventuais repercussões (inclusive as relacionadas com a atividade sexual). O médico urologista que atua na área deve estar apto a tratar todas essas complicações. Deve também, decidir em conjunto com a paciente, a necessidade e as vantagens ou não de emprego de telas sintéticas no reparo dos PO.

Referências

1. Rovner ES, Lebed BD. Stress incontinence surgery: which operation when? Curr Opin Urol. 2009 Jul.;19(4):362–7.
2. Novara G, Artibani W, Barber MD, Chapple CR, Costantini E, Ficarra V, et al. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. Eur Urol. 2010 Aug.;58(2):218–38.
3. Albo ME, Richter HE, Brubaker L, Norton P, Kraus SR, Zimmern PE, et al. Burch colposuspension versus fascial sling to reduce urinary stress incontinence. N. Engl. J. Med. 2007 May 24;356(21):2143–55.
4. Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1996;7(2):81–5–discussion85–6.
5. Delorme E. [Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women]. Prog. Urol. 2001 Dec.;11(6):1306–13.
6. de Leval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. Eur Urol. 2003 Dec.;44(6):724–30.
7. Ward KL, Hilton P, UK and Ireland TVT Trial Group. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two-year follow-up. Am. J. Obstet. Gynecol. 2004 Feb.;190(2):324–31.
8. Sharifiaghdas F, Mortazavi N. Tension-free vaginal tape and autologous rectus fascia pubovaginal sling for the treatment of urinary stress incontinence: a medium-term follow-up. Med Princ Pract. 2008;17(3):209–14.
9. Morgan DM, Dunn RL, Fenner DE, Faerber G, DeLancey JOL, McGuire EJ, et al. Comparative analysis of urinary incontinence severity after autologous fascia pubovaginal sling, pubovaginal sling and tension-free vaginal tape. J. Urol. 2007 Feb.;177(2):604–8–discussion 608-9.
10. Petri E, Niemeyer R, Martan A, Tunn R, Naumann G, Koelbl H. Reasons for and treatment of surgical complications with alloplastic slings. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2006 Jan.;17(1):3–13.
11. Daneshgari F, Kong W, Swartz M. Complications of mid urethral slings: important outcomes for future clinical trials. J. Urol. 2008 Nov.;180(5):1890–7.
12. Laurikainen E, Valpas A, Kivelä A, Kalliola T, Rinne K, Takala T, et al. Retropubic compared with transobturator tape placement in treatment of urinary incontinence: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2007 Jan.;109(1):4–11.
13. Kölle D, Tamussino K, Hanzal E, Tammaa A, Preyer O, Bader A, et al. Bleeding complications with the tension-free vaginal tape operation. Am. J. Obstet. Gynecol. 2005 Dec.;193(6):2045–9.
14. Richter HE, Albo ME, Zyczynski HM, Kenton K, Norton PA, Sirls LT, et al. Retropubic versus transobturator midurethral slings for stress incontinence. N. Engl. J. Med. 2010 Jun. 3;362(22):2066–76.
15. Muir TW, Tulikangas PK, Fidela Paraiso M, Walters MD. The relationship of tension-free vaginal tape insertion and the vascular anatomy. Obstet Gynecol. 2003 May;101(5 Pt 1):933–6.
16. Barber MD, Gustilo-Ashby AM, Chen CCG, Kaplan P, Paraiso MFR, Walters MD. Perioperative complications and adverse events of the MONARC transobturator tape, compared with the tension-free vaginal tape. Am. J. Obstet. Gynecol. 2006 Dec.;195(6):1820–5.
17. Morton HC, Hilton P. Urethral injury associated with minimally invasive mid-urethral sling procedures for the treatment of stress urinary incontinence: a case series and systematic literature search. BJOG. 2009 Jul.;116(8):1120–6.
18. Gilchrist AS, Rovner ES. Managing complications of slings. Curr Opin Urol. 2011 Jul.;21(4):291–6.
19. Barber MD, Kleeman S, Karram MM, Paraiso MFR, Walters MD, Vasavada S, et al. Transobturator tape compared with tension-free vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2008 Mar.;111(3):611–21.
20. Brubaker L, Norton PA, Albo ME, Chai TC, Dandreo KJ, Lloyd KL,

et al. Adverse events over two years after retropubic or transobturator midurethral sling surgery: findings from the Trial of Midurethral Slings (TOMUS) study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011 Nov.;205(5):498.e1–6.

21. Novara G, Galfano A, Boscolo-Berto R, Secco S, Cavalleri S, Ficarra V, et al. Complication rates of tension-free midurethral slings in the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing tension-free midurethral tapes to other surgical procedures and different devices. Eur Urol. 2008 Feb.;53(2):288–308.
22. Rooney KE, Cholhan HJ. Bowel perforation during retropubic sling procedure. Obstet Gynecol. 2010 Feb.;115(2 Pt 2):429–31.
23. Dmochowski RR, Blaivas JM, Gormley EA, Juma S, Karram MM, Lightner DJ, et al. Update of AUA guideline on the surgical management of female stress urinary incontinence. J. Urol. 2010 May;183(5):1906–14.
24. Fischer A, Fink T, Zachmann S, Eickenbusch U. Comparison of retropubic and outside-in transoburator sling systems for the cure of female genuine stress urinary incontinence. Eur Urol. 2005 Nov.;48(5):799–804.
25. Ogah J, Cody JD, Rogerson L. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD006375.
26. Leng WW, Davies BJ, Tarin T, Sweeney DD, Chancellor MB. Delayed treatment of bladder outlet obstruction after sling surgery: association with irreversible bladder dysfunction. J. Urol. 2004 Oct.;172(4 Pt 1):1379–81.
27. South MMT, Wu JM, Webster GD, Weidner AC, Roelands JJ, Amundsen CL. Early vs late midline sling lysis results in greater improvement in lower urinary tract symptoms. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009 May;200(5):564.e1–5.
28. Nilsson CG, Kuuva N, Falconer C, Rezapour M, Ulmsten U. Long-term results of the tension-free vaginal tape (TVT) procedure for surgical treatment of female stress urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2001;12 Suppl 2:S5–8.
29. Botros SM, Miller J-JR, Goldberg RP, Gandhi S, Akl M, Beaumont JL, et al. Detrusor overactivity and urge urinary incontinence following trans obturator versus midurethral slings. Neurourol Urodyn. 2007;26(1):42–5.
30. Schimpf MO, Patel M, O'Sullivan DM, Tulikangas PK. Difference in quality of life in women with urge urinary incontinence compared to women with stress urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2009 Jul.;20(7):781–6.
31. Deng DY, Rutman M, Raz S, Rodriguez LV. Presentation and management of major complications of midurethral slings: Are complications under-reported? Neurourol Urodyn. 2007;26(1):46–52.
32. Anger JT, Litwin MS, Wang Q, Pashos CL, Rodriguez LV. Complications of sling surgery among female Medicare beneficiaries. Obstet Gynecol. 2007 Mar.;109(3):707–14.
33. Shah SM, Bukkapatnam R, Rodriguez LV. Impact of vaginal surgery for stress urinary incontinence on female sexual function: is the use of polypropylene mesh detrimental? Urology. 2005 Feb.;65(2):270–4.
34. Mazouni C, Karsenty G, Bretelle F, Bladou F, Gamerre M, Serment G. Urinary complications and sexual function after the tension-free vaginal tape procedure. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004 Oct.;83(10):955–61.
35. Brubaker L, Chiang S, Zyczynski H, Norton P, Kalinoski DL, Stoddard A, et al. The impact of stress incontinence surgery on female sexual function. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009 May;200(5):562.e1–7.
36. Cholhan HJ, Hutchings TB, Rooney KE. Dyspareunia associated with paraurethral banding in the transobturator sling. Am. J. Obstet. Gynecol. 2010 May;202(5):481.e1–5.
37. Porena M, Costantini E, Frea B, Giannantoni A, Ranzoni S, Mearini L, et al. Tension-free vaginal tape versus transobturator tape as surgery for stress urinary incontinence: results of a multicentre randomised trial. Eur Urol. 2007 Nov.;52(5):1481–90.
38. Madhuvrata P, Riad M, Ammembal MK, Agur W, Abdel-Fattah M. Systematic review and meta-analysis of "inside-out" versus "outside-in" transobturator tapes in management of stress urinary incontinence in women. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2012 May;162(1):1–10.
39. Paulson JD, Baker J. De novo pudendal neuropathy after TOT-O surgery for stress urinary incontinence. JSLS. 2011 Jul.;15(3):326–30.
40. Rigaud J, Pothin P, Labat J-J, Riant T, Guerineau M, Le Normand L, et al. Functional results after tape removal for chronic pelvic pain following tension-free vaginal tape or transobturator tape. J. Urol. 2010 Aug.;184(2):610–5.
41. Maher C, Baessler K. Surgical management of anterior vaginal wall prolapse: an evidencebased literature review. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2006 Feb.;17(2):195–201.
42. Ashok K, Petri E. Failures and complications in pelvic floor surgery. World J Urol. 2012 Aug.;30(4):487–94.
43. Foulques H. [Tolerance of mesh reinforcement inserted through vaginal approach for the cure of genital prolapses. A 317 continuous case study]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2007 Nov.;36(7):653–9.
44. de Tayrac R, Deffieux X, Gervaise A, Chauveaud-Lambling A, Fernandez H. Long-term anatomical and functional assessment of transvaginal cystocele repair using a tension-free polypropylene mesh. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2006 Sep.;17(5):483–8.
45. Sokol AI, Iglesia CB, Kudish BI, Gutman RE, Shveiky D, Bercik R, et al. One-year objective and functional outcomes of a randomized clinical trial of vaginal mesh for prolapse. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012 Jan.;206(1):86.e1–9.
46. Withagen MI, Milani AL, Boon den J, Vervest HA, Vierhout ME. Trocar-guided mesh compared with conventional vaginal repair in recurrent prolapse: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. Feb.;117(2 Pt 1):242–50.
47. Firoozi F, Ingber MS, Moore CK, Vasavada SP, Rackley RR, Goldman HB. Purely transvaginal/perineal management of complications from commercial prolapse kits using a new prostheses/grafts complication classification system. J. Urol. 2012 May;187(5):1674–9.
48. Zoorob D, Karram M. Management of mesh complications and vaginal constriction: a urogynecology perspective. Urol. Clin. North Am. 2012 Aug.;39(3):413–8.
49. Marks BK, Goldman HB. Controversies in the management of mesh -based complications: a urology perspective. Urol. Clin. North Am. 2012 Aug.;39(3):419–28.
50. Frenkl TL, Rackley RR, Vasavada SP, Goldman HB. Management of iatrogenic foreign bodies of the bladder and urethra following pelvic floor surgery. Neurourol Urodyn. 2008;27(6):491–5.
51. Baessler K, Hewson AD, Tunn R, Schuessler B, Maher CF. Severe mesh complications following intravaginal slingplasty. Obstet Gynecol. 2005 Oct.;106(4):713–6.
52. Carey M, Higgs P, Goh J, Lim J, Leong A, Krause H, et al. Vaginal repair with mesh versus colporrhaphy for prolapse: a randomised controlled trial. BJOG. 2009 Sep.;116(10):1380–6.
53. Clavé A, Yahi H, Hammou J-C, Montanari S, Gounon P, Clavé H. Polypropylene as a reinforcement in pelvic surgery is not inert: comparative analysis of 100 explants. Int Urogynecol J. 2010 Mar.;21(3):261–70.
54. Fatton B, Amblard J, Debodinance P, Cosson M, Jacquetin B. Transvaginal repair of genital prolapse: preliminary results of a new tension-free vaginal mesh (Prolift technique)--a case series multicentric study. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007 Jul.;18(7):743–52.
55. Caquant F, Collinet P, Debodinance P, Berrocal J, Garbin O, Rosenthal C, et al. Safety of Trans Vaginal Mesh procedure: retrospective study of 684 patients. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2008 Aug.;34(4):449–56.
56. Feiner B, Maher C. Vaginal mesh contraction: definition, clinical presentation, and management. Obstet Gynecol. 2010 Feb.;115(2 Pt 1):325–30.
57. Haylen BT, Freeman RM, Lee J, Swift SE, Cosson M, Deprest J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint terminology and classification of the complications related to native tissue female pelvic floor surgery. Int Urogynecol J. 2012. p. 515–26.

Capítulo 54

Dr. Carlos Arturo Levi D'Ancona
Dr. Juliano Cesar Moro

Bexiga hiperativa

Palavras-chave: bexiga hiperativa, síndrome da bexiga hiperativa, urgência miccional, urgeincontinência, hiperatividade detrusora, incontinência urinária

De acordo com a Sociedade Internacional de Continência (ICS – *International Continence Society*) a partir da última publicação do Comitê de Padronização, bexiga hiperativa (BH) pode ser definida como a presença de sintoma de urgência miccional, com ou sem incontinência, frequentemente associada com aumento da frequência urinária e da noctúria, na ausência de causa infecciosa ou de outra doença óbvia para a situação clínica.[1]

Por esta definição, entende-se que bexiga hiperativa é uma síndrome na qual vários sintomas do trato urinário inferior (LUTS) relacionados ao armazenamento de urina podem coexistir, sendo a urgência miccional o sintoma principal. Ainda de acordo com a ICS, urgência miccional é um sintoma definido como necessidade de urinar, súbita e imperiosa, de difícil adiamento. Essa queixa deve ser cuidadosamente diferenciada do desejo miccional fisiológico, decorrente do enchimento normal da bexiga.[1]

O ponto fundamental desta nova definição é a exclusão da perda urinária involuntária (incontinência) como critério diagnóstico. Assim, foi possível atribuir o diagnóstico de BH a pacientes que não são incontinentes. Esses sintomas sugerem uma disfunção vesical relacionada ao armazenamento de urina como fator etiopatogênico. Essa disfunção pode ser identificada na avaliação urodinâmica por meio da presença de uma contração involuntária do músculo detrusor (CID) durante o registro de pressão vesical na fase de enchimento ou cistometria. A ICS também padronizou a nomenclatura dessa alteração com o nome de hiperatividade detrusora (HD) e classificou, de acordo com a etiopatogenia em:

- neurogênica, quando há causa neurológica;
- não neurogênica ou idiopática, quando não há causa neurológica evidente.

A partir dessas considerações introdutórias, pode-se verificar que bexiga hiperativa é um diagnóstico essencialmente clínico e hiperatividade detrusora é um diagnóstico urodinâmico, sendo que sua presença não é obrigatoriedade para o diagnóstico de bexiga hiperativa (BH), uma vez que até 40% dos casos de urgência miccional podem não apresentar CIDs durante a realização do estudo urodinâmico.[2]

Epidemiologia

Com base em estudos de prevalência, é possível estimar que entre 50 e 100 milhões de pessoas sejam acometidas por BH no mundo, o que faz desta afecção um importante problema de saúde pública, uma vez que figura entre as doenças mais prevalentes no mundo. Considerando as definições supracitadas, o estudo EPIC, realizado no Canadá e em quatro países europeus por Irwin et al., 2006, registrou a prevalência de bexiga hiperativa como 11,8%.[3] Em outros estudos, a prevalência de BH variou entre 7% a 27% em homens e entre 9% a 43% em mulheres.[4-10]

Há estudos nos quais a prevalência de BH é maior em mulheres, porém também há estudos demonstrando similaridades entre os gêneros.

A grande variação entre os resultados desses estudos se deve a fatores como a definição de incontinência utilizada, tipo de questionário utilizado, população estudada, idade e gênero dos grupos.[11]

O estudo NOBLE, realizado nos Estados Unidos[9] encontrou a prevalência de 16% em homens e 16,9% em mulheres. Além disso, foi destacado o achado adicional de que a prevalência de "bexiga hiperativa seca" (situação na qual os pacientes não apresentavam incontinência) em homens é maior, sendo de 13,4% *versus* 7,6% em mulheres. Isto acontece porque na mulher ocorre um mecanismo de fraqueza esfincteriana, aumentando a chance de perda urinária, principalmente em mulheres multíparas. Tal teoria é apoiada pelo fato de a prevalência de BH com incontinência associada a urgência ser maior em mulheres mais idosas do que em mulheres mais jovens (19,1% em mulheres de 65 a 74 anos *versus* 2,0% em mulheres de 18 a 24 anos), conforme reportado no estudo NOBLE. Já entre os homens, a prevalência se altera menos significativamente com o envelhecimento.[12]

Além da prevalência, outro parâmetro comumente avaliado na BH é seu impacto na qualidade de vida. O grau de desconforto causado pelos sintomas influencia diretamente na busca por cuidados médicos, no tipo de tratamento utilizado, bem como o grau de satisfação com este. Entretanto, há vários questionários disponíveis para tal propósito e o que se busca é o seu aperfeiçoamento e padronização a fim de se obter resultados comparáveis. Alguns dos aspectos fundamentais a serem abordados são as influências dos sintomas nas atividades ocupacionais e sociais. Incontinência urinária particularmente pode gerar graves consequências psicológicas e sociais, resultando em restrição das atividades e indisposição para frequentar ambientes nos quais o acesso ao banheiro não é fácil. Existe também impacto negativo na função sexual e satisfação conjugal, sem contar a presença de sintomas depressivos.[13-15]

As opções de tratamento são diversas e a avaliação do impacto da BH na qualidade de vida é fundamental para que se possa estudar e aplicar as formas de tratamento adequadas às expectativas do paciente.

Fisiopatologia

A necessidade de urgência miccional com definidor de BH confere um grande problema ao estudo científico desta doença, visto que não é possível estudá-la adequadamente em modelos animais. O conhecimento existente até o momento sobre a fisiopatologia da doença vem de anormalidades na sinalização aferente e em mecanismos envolvidos na gênese da hiperatividade detrusora, que provavelmente é abase do sintoma de urgência. A partir daí, algumas hipóteses foram formuladas para explicar a origem da afecção:

- **Hipótese neurogênica:** Por meio dela, BH é explicada pela supressão da atividade neurológica sobre o detrusor. Colabora com esta hipótese a evidência de que lesões cerebrais (como AVC) podem produzir HD por reduzir a inibição suprapontina sobre o detrusor. Lesões em vias espinhais (como empacientes vítimas de TRM – trauma raquimedular) permitem a expressão de reflexos vesicais primitivos, ocasionando HD, que também constitui evidência da teoria neurogênica.
- **Hipótese miogênica:** Resulta da combinação de aumento da excitabilidade espontânea do músculo liso com aumento da capacidade de propagação do estímulo na parede vesical. Colabora com esta hipótese a evidência de que denervação é uma causa comum de HD, independentemente da causa. Assim sendo, mecanismos que levam a hipertrofia do detrusor, como obstrução infravesical, podem induzir hipóxia crônica e formação de áreas de denervação que precipitam HD. Esta teoria também é conhecida por hipersensibilidade à acetilcolina, que é o neurotransmissor responsável pela deflagração da contração vesical.
- **Hipótese urotelial:** Células uroteliais possuem propriedades sensoriais e sinalizadoras que as permitem responder às condições físico-químicas locais e comunicá-las a estruturas subjacentes. Por essa teoria, BH é explicada por alterações uroteliais que interferem no limiar de excitabilidade da contração vesical em resposta à distensão provocando o aparecimento das CIDs identificadas na urodinâmica.
- **Hipótese das fibras tipo C:** Com base nesta teoria, as CIDs são deflagradas a partir da estimulação aferente das fibras sensoriais tipo C, que são fibras desmielinizadas e que não participam do reflexo miccional em situações normais. Porém, é observado que após lesão medular e interrupção do arco reflexo normal, substâncias, como fator de crescimento neural, estimulam as fibras C que passam a ser a principal via de estímulos aferentes, sendo uma das causas de BH neurogênica. Mecanismos desconhecidos, não relacionados a lesão medular, podem atuar nessas fibras levando-as a atividade e consequente BH.

Diagnóstico

O diagnóstico de BH é essencialmente clínico. Não há evidência consistente na literatura a respeito dos métodos diagnósticos. Por isso, todas as recomendações têm como base as opiniões de especialistas. O princípio diagnóstico consiste em documentar alguns sinais e sintomas que caracterizam BH, de acordo com as definições apresentadas e excluir outras causas que poderiam justificar a presença desta síndrome.[16]

Avaliação inicial

Itens fundamentais

A avaliação mínima deve incluir: história, exame físico e exame de urina (urina tipo 1).[17] Na história, é importante avaliar os sintomas relacionados ao armazenamento de urina (urgência, urgeincontinência, frequência e noctúria) e os sintomas relacionados ao esvaziamento da bexiga (hesitação, esforço miccional, história prévia de retenção urinária e intermitência). Atenção especial deve ser dada à caracterização da urgência, conforme a definição da ICS.

A quantidade e o tipo de líquido ingerido ao longo do dia influenciam diretamente a função vesical e devem ser bem caracterizadas. O hábito urinário diurno e noturno deve ser minuciosamente avaliado, lembrando que um padrão diurno normal resulta de micções a cada quatro horas, totalizando aproximadamente seis vezes ao dia.[18,19] Medicações em uso devem ser avaliadas a fim de identificar drogas que possam interferir nos sintomas.

Comorbidades devem ser completamente elucidadas com perguntas sobre doenças neurológicas (AVC, esclerose múltipla, lesão medular), déficits motores, diabetes *mellitus*, distúrbios gastrointestinais (incontinência fecal e constipação), dor pélvica crônica, ITU de repetição, hematúria macroscópica, antecedente de cirurgia pélvica ou vaginal (incontinência/prolapsos) e câncer em órgãos pélvicos (bexiga, reto, cólon, útero e vagina). Esta etapa da anamnese é fundamental, pois o diagnóstico de BH pressupõe a exclusão desses diagnósticos.

O exame físico deve incluir:

- avaliação abdominal detalhada, com atenção a cicatrizes, tumores, hérnias e sinais de retenção urinária;
- pesquisa de edema;
- avaliação genital e toque retal (incluindo avaliação prostática em homens e avaliação de prolapsos em mulheres);
- avaliação cognitiva a fim de verificar seu impacto na gravidade dos sintomas. Para isso pode-se lançar mão do teste minimental.

O exame de Urina I (urinálise) é útil para avaliação de hematúria e indícios de ITU (leucocitúria, bacteriúria, leucócito-esterase e/ou nitritos). Na presença de uma dessas alterações, exames adicionais devem ser solicitados conforme a suspeita clínica, com atenção especial para a urocultura, que não é exame obrigatório na avaliação inicial e, portanto, só deve ser solicitado na suspeita de infecção (Tabela 1).

Tabela 1.

Avaliação inicial	
Ítens fundamentais	**Ítens complementares**
História Exame físico Urina I	Urocultura Resíduo pós-miccional Diário miccional Questionário de qualidade de vida

Itens complementares

Em alguns pacientes, na avaliação inicial, pode ser necessário exame complementar, como cultura de urina (urocultura), resíduo pós-miccional (RPM), diário miccional e questionário padronizado de sintomas, a fim de excluir outras doenças e fornecer dados para guiar o tratamento.

Os pacientes com sintomas e que ao exame de urina apresentam alterações como leucocitúria, bacteriúria, leucócito-esterase e/ou nitritos são considerados portadores de infecção urinária. Resíduo pós-miccional (RPM) não é dado obrigatório, mas está indicado nos casos de sintomas obstrutivos, história de cirurgia prostática, diagnósticos neurológicos ou a critério clínico. RPM pode ser obtido por US ou cateterização uretral imediatamente após a micção. O US tem a vantagem de não ser invasivo, porém requer disponibilidade.

A ocorrência de retenção urinária após a introdução de antimuscarínicos não é habitual, entretanto, quando acontece, o RPM deve ser obtido com o propósito de identificar pacientes com déficit na função detrusora de esvaziamento que não foram identificados anteriormente, considerando que há grande sobreposição entre os sintomas urinários de armazenamento e esvaziamento.[20]

Por isso, os antimuscarínicos devem ser usados com cautela nos pacientes com RPM > 250 mL – 300 mL.[12]

O diário miccional, com o registro da ingesta hídrica e das micções (incluindo os episódios de urgência e incontinência) tem grande utilidade na documentação dos níveis basais dos sintomas e como instrumento de avaliação da eficácia do tratamento proposto. Pode ser realizado por meio do autorregistro das informações solicitadas por um período de três a sete dias e constitui o primeiro passo importante nas medidas comportamentais para o tratamento de BH. A documentação mínima deve incluir o volume de líquidos ingerido, o horário/volume de cada micção e os episódios de incontinência, bem como as razões e circunstâncias que levaram a perda. Auxilia na estimativa da capacidade vesical funcional e pode ser fundamental na diferenciação entre poliúria e BH.

Trata-se de uma avaliação simples, porém que propicia informações importantes para o médico e para o paciente, colaborando para o planejamento terapêutico, sobretudo nas medidas comportamentais, visto que fornece a base para programas de treinamento vesical e ajuda a reconhecer fatores deflagradores de incontinência ou urgência, além de avaliar a eficácia do tratamento.

Os questionários padronizados de sintomas são importantes para tentar retirar os elementos subjetivos apresentados nas queixas do paciente durante a consulta e fornecer um dado quantitativo (e não qualitativo) que possa avaliar e quantificar a resposta ao tratamento. Existem exemplos na literatura, dentre eles o *Urogenital Distress Inventory* (UDI), *Incontinence Impact Questionnaire* (II-Q) e o *Overactive Bladder Questionnaire* (OAB-q). Na prática, sua utilização é mais difundida na pesquisa clínica. Na escolha do questionário, deverá ser optado pelo traduzido e validado para a língua de interesse.

Outros exames úteis

Durante a investigação do paciente com BH, pode-se utilizar exames como avaliação urodinâmica, cistoscopia e US de vias urinárias. Entretanto, esses exames não devem ser utilizados na avaliação inicial de BH sem complicações.

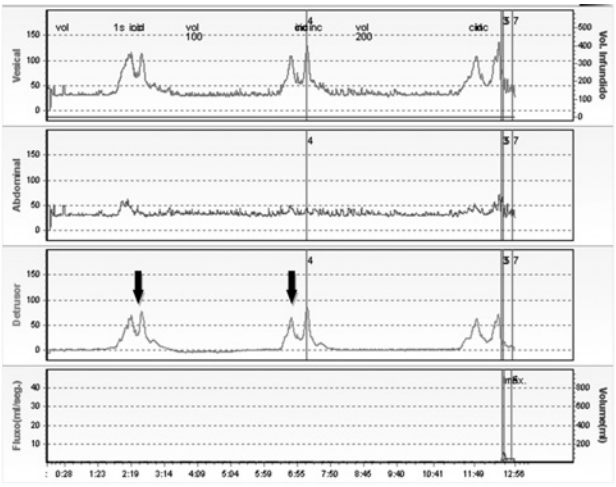
Para pacientes com complicações ou falha a múltiplos tratamentos, o próximo passo na investigação dependerá da apresentação clínica do caso.

Avaliação urodinâmica

A avaliação urodinâmica (AUD) está indicada nos casos de falha ao tratamento conservador e medicamentoso. Por se tratar de exame considerado invasivo, a falha do tratamento medicamentoso deverá ser rigorosamente verificada com análise da dose, tipo de medicação, forma, tempo de uso e efeitos adversos. Equívocos nesses itens podem justificar a falha terapêutica e contraindicar o exame.

Durante a fase de enchimento do exame, pode ser observada a presença de CIDs (Figura 1), que se caracterizam por elevação da pressão detrusora seguida de retorno à linha de base. As principais alterações presentes na AUD do paciente com BH são hiperatividade detrusora (HD) e aumento da sensibilidade vesical. Além disso, o exame pode identificar obstrução infravesical (OIV) e hipocontratilidade detrusora, que são condições que interferem na decisão do tratamento, pois tais pacientes têm restrições quanto ao uso de antimuscarínicos.

Figura 1. *Notar a presença de CIDs marcadas pelas setas durante a fase de enchimento em uma avaliação urodinâmica.*



Apesar de a HD ser um diagnóstico urodinâmico muito característico da BH, sua ausência não exclui o diagnóstico, sendo que até 40% dos pacientes com sintomas de urgência podem apresentar AUD normal.[21] Nesses pacientes os testes provocativos têm papel importante, que colocam sob limite a função vesical e uretral. As manobras que avaliam a estabilidade vesical (podem despertar CIDs) são: mudar de posição, lavar as mãos durante o exame e escutar barulho d'água escorrendo. Manobras de esforço, como pular, tossir e Valsalva avaliam a função uretral sobre a continência e permitem o diagnóstico de IUE (Incontinência urinária de esforço).[11,22,23]

Cistoscopia

A cistoscopia é particularmente útil nos pacientes que apresentam hematúria e sua utilidade é afastar o diagnóstico de neoplasia vesical, sobretudo nos casos de Ca *in situ* ou lesões sésseis, que podem produzir LUTS associado a hematúria.

Tratamento

É importante reconhecer que BH não é propriamente uma doença e sim um conjunto complexo de sintomas que pode comprometer significativamente a qualidade de vida, porém geralmente não tem efeito na sobrevida dos pacientes. Assim sendo, é fundamental muita cautela na escolha do tratamento a fim de se evitar que quaisquer efeitos adversos provenientes da terapia possam causar mais desconforto do que alívio dos sintomas. Também é fundamental que o paciente seja capaz de perceber e/ou avaliar a melhora advinda do tratamento. Isso é particularmente relevante para os casos de associação de BH com déficit cognitivo, que é frequente.

As opções de tratamento disponíveis foram hierarquizadas em linhas de tratamento (1ª, 2ª e 3ª). Para isso, foi considerado o benefício do tratamento em contraponto aos efeitos adversos (considerando intensidade, duração e reversibilidade) e ao fato de serem ou não invasivos. Não foi levado em conta o nível de evidência (Tabela 2).

Tabela 2.

Linhas de tratamento - BH
Primeira linha
• Terapia comportamental
• Treinamento vesical
• Fisioterapia do assoalho pélvico
Segunda linha
• Antimuscarínicos
Terceira linha
• Neuromodulação sacral central
• Neuromodulação periférica
• Toxina botulínica
• Cirurgia

Primeira linha - terapia comportamental

A terapia comportamental é a primeira linha de tratamento preconizada para BH, visto que é eficaz, geralmente não-invasiva e promove pouco ou nenhum efeito colateral. Baseia-se na mudança de comportamento do paciente.

Os programas mais efetivos incluem componentes múltiplos e devem ser individualizados para as necessidades e condições de vida do paciente. Realiza-se uma intervenção na função vesical, por meio de treinamento vesical e retardo das micções e na função esfincteriana, por meio de fisioterapia do assoalho pélvico e técnicas para supressão de urgência.

Os componentes específicos da terapia são diário mic-

cional, treinamento vesical (micção programada e retardo da micção), exercícios de oclusão uretral e supressão de urgência usando contração do assoalho pélvico, técnicas para micção normal, *biofeedback*, eletroestimulação, controle da ingesta de líquidos, redução de cafeína, mudanças alimentares (evitar irritantes vesicais), redução de peso e mudança do estilo de vida.

O treinamento vesical consiste na programação das micções por meio da tentativa de urinar antes de atingir o volume vesical que desencadeia os sintomas. O objetivo é alcançar o intervalo de tempo de duas a três horas entre as micções com aumento progressivo desse intervalo. Concomitantemente a esta tática, também se orienta o controle da ingesta hídrica.

Estudos revelaram taxas de melhora da frequência de incontinência entre 50% e 80%. Reduções na frequência miccional também foram documentadas em homens e mulheres.[24-28] Estudos de revisão com trabalhos randomizados compararam a efetividade de tratamento comportamental com o medicamentoso e concluíram que os métodos possuem resultados semelhantes.[29,30]

A terapia comportamental pode ser combinada com antimuscarínicos com o objetivo de otimizar o controle dos sintomas e melhorar a qualidade de vida, sobretudo nos pacientes que não obtiveram bons resultados com a terapia comportamental apenas.[31]

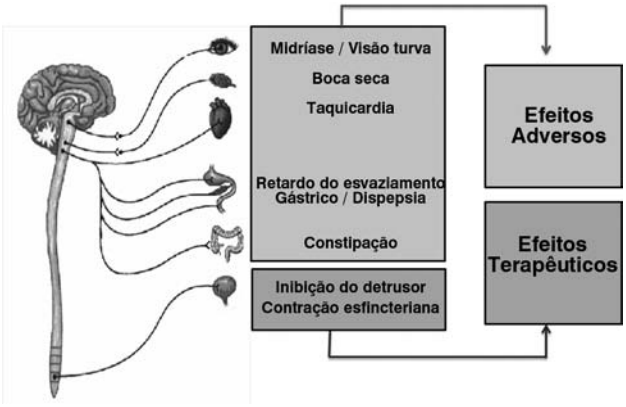
Fisioterapia do assoalho pélvico

A fisioterapia do assoalho pélvico teve seu início com Kegel. Seus resultados iniciais foram animadores, porém os grupos eram heterogêneos e os resultados questionáveis. Constitui uma prática complementar dentro da terapia comportamental. Estudos envolvendo o uso das técnicas em pacientes com BH secundária a esclerose múltipla mostraram resultados positivos[32] e uma metanálise recente recomenda o usa das técnicas em pacientes com incontinência urinária de qualquer etiologia, porém sugere maior benefício nos casos de IUE isolada.[33]

Segunda linha - antimuscarínicos

O uso de antimuscarínicos na BH se baseia no fundamento teórico de que a contração vesical é um fenômeno parassimpático, em que o neurotransmissor responsável pela condução dos estímulos nervosos é a acetilcolina. Desse modo, o bloqueio dos receptores muscarínicos leva, em teoria, a redução da atividade vesical. Existem cinco receptores muscarínicos descritos (M1 a M5), sendo M2 e M3 os mais frequentes na bexiga. Da atuação dos medicamentos nesses receptores, presentes em todo o organismo,vêm os efeitos colaterais da medicação, que são: boca seca, constipação, secura ocular, visão turva, dispepsia, retenção urinária, taquicardia e disfunção cognitiva. A abundância de efeitos adversos e o grau de incômodo que causam justificam o uso desses medicamentos como segunda linha de tratamento (Figura 2).

Figura 2. *Representação esquemática da ação terapêutica e efeitos adversos dos antimuscarínicos.*



Existem várias opções de drogas: oxibutinina, tolterodina, fesoterodina, solifenacina ou darifenacina.

As meta-análises disponíveis não são confiáveis pelas características dos estudos realizados. Entretanto, análises qualitativas revelam melhora dos sintomas.[17,34-38]

Em geral, observa-se que os casos mais graves são melhores respondedores. Para o sintoma de urgeincontinência, apenas os pacientes com sintomas leves parecem ter melhora completa do sintoma. Para urgência miccional e noctúria, entretanto, os estudos não conseguem revelar melhora.

Em relação à eficácia entre as drogas disponíveis, não há evidência de droga superior quanto ao controle dos sintomas. Porém, para os efeitos colaterais, existem alguns estudos controversos que sugerem menor taxa de efeitos colaterais com a tolterodina.[33,34,39]

Oxibutinina e tolterodina são as drogas mais amplamente utilizadas e podem ser encontradas sob a formulação de liberação rápida ou liberação lenta. As preparações de liberação lenta devem ser preferidas porque levam a menores taxas de boca seca.[34] Outra forma de administração da oxibutinina é a via transdérmica.[38]

Na presença de efeitos colaterais inaceitáveis ou ineficácia no controle dos sintomas, deve-se diminuir a dose ou então trocar o antimuscarínico. Na prática clínica são frequentemente observados alguns desses pacientes em tratamento com associações, como antimuscarínico, antidepressivo tricíclico e alfabloqueador (também chamada terapia tríplice). Apesar de pequenas séries de casos sugerirem benefício[40], não há evidências adequadas para sua indicação.

Os antimuscarínicos estão contraindicados nos pacientes com glaucoma de ângulo agudo e devem ser usados com muita cautela em pacientes com história de retenção urinária ou retardo no esvaziamento gástrico (risco de obstrução intestinal). Em pacientes com hipocontratilidade detrusora, seu uso também deve ser evitado.

Boca seca e constipação podem comprometer a efeti-

vidade do tratamento porque frequentemente levam o paciente a abandono da droga ou uso irregular.[39] Por isso, esses efeitos colaterais devem ser bem avaliados e tratados com medidas como por exemplo orientação de dieta laxativa, alimentação à base de fibras e exercícios físicos regulares. Para o sintoma de boca seca, pode-se lançar mão de lubrificantes orais e estimular o uso de balas ou gomas, preferencialmente as sem açúcar.

Terceira linha

Constitui tratamentos possíveis para pacientes que falharam com a terapia comportamental e antimuscarínicos ou que apresentam contraindicação a esses métodos. Os procedimentos disponíveis são a neuromodulação e a injeção intravesical de toxina botulínica.

Neuromodulação sacral central

Trata-se de um método de tratamento em que um dispositivo é implantado cirurgicamente no forame S3 para aplicação de estímulos elétricos em fibras sacrais aferentes sensitivas. O dispositivo é composto por um neuroestimulador, cabo extensor e condutor com eletrodos quadripolares. Os candidatos a este método passam previamente por um implante temporário de eletrodo no forame S3 conectado a um estimulador externo. Após apresentar reposta positiva, são submetidos ao implante definitivo.

Aproximadamente 13 estudos observacionais atestam a eficácia desse método para casos graves, refratários a múltiplos tratamentos. Os casos com sintomas leves ou moderados não apresentam melhora comprovada. Pelos estudos, os pacientes que se beneficiam dessa terapia são os de casos graves que se caracterizam por apresentarem de cinco a 11 episódios de incontinência por dia, uso de mais de quatro absorventes/dia e frequência urinária superior a 13 micções diárias.[41-43]

São estudos de longo seguimento, registrando redução em 50% dos sintomas (urgência e incontinência) e melhora no impacto da qualidade de vida.

Além do caráter minimamente invasivo do procedimento, suas principais complicações são dor no local do implante, migração do condutor, infecção, choque elétrico e necessidade de revisão cirúrgica. Deve-se lembrar de que os pacientes que portam tais dispositivos não podem realizar ressonância magnética.

Neuromodulação periférica

Esta técnica é realizada por intermédio da estimulação percutânea do nervo tibial posterior, no nível do maléolo medial. Um gerador monopolar libera pulsos elétricos que modula a inervação da bexiga por meio de um sistema de *feedback*. Projeções de S3 nessa área possibilitam a integração dos estímulos.

Há divergências quanto a maneira de utilização da técnica, porém, a maioria dos protocolos realiza seções de 30 minutos de estimulação, uma vez por semana, por 12 semanas.

Cerca de oito estudos observacionais de seguimento avaliaram a eficácia do método, que foi positiva para pacientes com sintomas moderados. Nesse grupo, os pacientes apresentavam incontinência maior de 3 episódios por dia, frequência entre 11 e 16 micções/dia. A melhora foi observada na incontinência, frequência, noctúria e qualidade de vida.

Estudos comparativos com a tolterodina mostraram melhora em relação à droga quando comparados individualmente e superioridade da associação estimulador/tolterodina em relação à tolterodina apenas.[44,45]

Por isso, a neuromodulação periférica, por meio da estimulação do nervo tibial posterior constitui tratamento indicado para pacientes selecionados, refratários à primeira e segunda linhas terapêuticas e que apresentam sintomas moderados.

Toxina botulínica

Trata-se de técnica na qual a toxina botulínica tipo A, é injetada através de cistoscopia em múltiplos pontos da parede vesical. O número de pontos, bem como sua localização anatômica intravesical ainda é controverso. O mesmo se aplica à dose, que pode variar de 100 a 500 UI, sendo a maioria dos estudos com 100 ou 200 UI.

A toxina bloqueia a liberação de acetilcolina na fenda sináptica, levando a relaxamento muscular. Seu efeito não é definitivo, com variação de três a seis meses.

Vários estudos têm analisado seus resultados, com registros de melhora nos sintomas de urgência, frequência, incontinência, qualidade de vida e parâmetros urodinâmicos[46-48] porém, há necessidade de melhores estudos para conclusões mais fidedignas.

Suas principais complicações são retenção urinária, hematúria macroscópica e ITU. Alguns pacientes apresentam sintomas anticolinérgicos transitórios. Foram relatados raros casos de síndrome miastênica (Figuras 3 e 4).

Os pacientes podem necessitar de cateterismo intermitente limpo (CIL) numa taxa de 0% a 43% e esta complicação não necessariamente compromete a qualidade de vida confirmada por alguns estudos.[49] Por isso, os pacientes selecionados para este método devem ser devidamente orientados e treinados quanto à possibilidade de CIL.

Figura 3. *Representação esquemática da aplicação de toxina botulínica na parede vesical.*

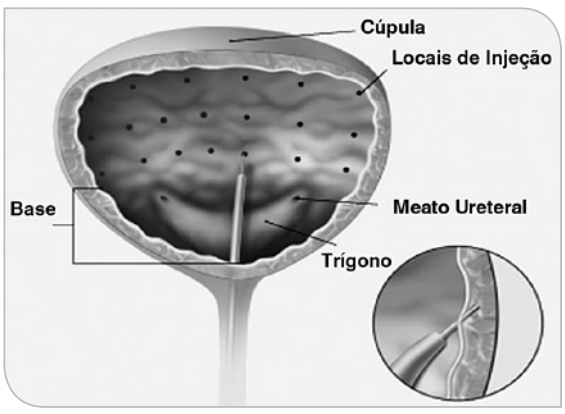
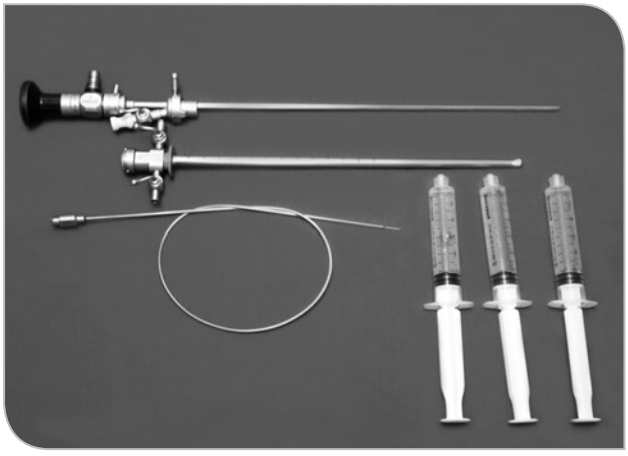


Figura 4. Itens necessários à aplicação da toxina botulínica.



Cirurgia

O tratamento cirúrgico para BH foi melhor documentado em séries que avaliaram pacientes com bexiga neurogênica. Sua aplicação para BH idiopática constitui indicação de exceção.

A técnica utilizada normalmente é a ampliação vesical com o uso de segmento ileal. As maiores complicações são o risco de malignidades e a possibilidade de CIL por toda a vida.[50]

Referências

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al.: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 2002; 21:167-78.
2. Diamond P, Hassonah S, Alarab M, Lovatsis D, Drutz HP. The prevalence of detrusor overactivity amongst patients with symptoms of overactive bladder: a retrospective cohort study. IntUrogynecol J. 2012;23(11):1577-80.
3. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S et al. Population based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. EurUrol 2006; 50:1306.
4. Choo MS, Ku JH, Lee JB et al. Cross-cultural differences for adapting overactive bladder symptoms: results of an epidemiologic survey in Korea. World J Uro 2007; 25:505.
5. Corcos J, Schick E: Prevalence of overactive bladder and incontinence in Canada. Can J Urol 2004; 11:2278.
6. Coyne KS, Sexton CC, Vats V et al.: National community prevalence of overactive bladder in the United States stratified by sex and age. Urology 2011; 77:1081.
7. Tikkinen, KA, Auvinen A, Tiitinen A. et al. Reproductive factors associated with nocturia and urinary urgency in women: A population-based study in Finland. Am J Obstet Gynecol 2008; 199:153-61.
8. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World J Uro 2003; 20:327.
9. Herschorn S, Gajewski J, Schulz J, et al. A population-based study of urinary symptoms and incontinence: The Canadian Urinary Bladder Survery. BJU Int 2008; 101(1):52-8.
10. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al.How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Intl 2001; 87(9):760-6.
11. Rodrigues Neto JN. Urologia Prática, 5a. edição, São Paulo, Ed. Roca, 2008, 493p.
12. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) Revised, 2010. American Urological Association Education and Research, Inc. 2010.
13. Liberman JN, Hunt TL, Stewart WF, et al. Health-related quality of life among adults with symptoms of overactive bladder: results from a U.S. community-based survey. Urology 2001; 57(6):1044-50.
14. AbramsP, Kelleher CJ, Kerr LA, et al. Overactive bladder significantly affects quality of life. Am J Manag Care 2000; 6(11 Supp):S580-90.
15. Coyne KS, Payne C, Bhattacharyya SK, et al. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. Value Health 2004; 7(4):455-63.
16. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens JQ, Culkin DJ, et al. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline. J Urol 2012; 188(6 Suppl):2455-63.
17. Abrams P, Cardozo L, Chapple C, et al. Comparison of the efficacy, safety, and tolerability of propiverine and oxybutynin for the treatment of overactive bladder syndrome. Int J Urol 2006; 13(6):692-8.
18. Burgio KL, Engel, BT, Locher, JL. Normative patterns of diurnal urination across six age decades. J Urol 1991; 145(4):728-31.
19. Van Haarst E, Heldeweg E, Newling D, et al. The 24-h frequency-volume chart in adults reporting no voiding complaints: defining reference values and analysing variables. BJU International 2004; 93(9):1257-61.
20. Drake MJ, Nixon PM, Crew JP. Drug-induced bladder and urinary disorders.Incidence, prevention and management. Drug Safety 1998; 19(1):45-55.
21. Hashim H,Abrams P. Flow meter urine testing: a practical proposition in patients attending for urodynamics? BJU Int. 2006 May;97(5):1027.
22. D'Ancona CAL, Netto Jr NR, Aplicações clínicas da Urodinâmica, 3ª. Ed. São Paulo, Atheneu, 2001, 284p.
23. D'Ancona CA, Rocha FET, Manual de Urodinâmica, 1ª Ed. São Paulo, Planmark, 2007, 282p.
24. Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, et al. Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. JAMA 1991; 265(5):609-13.
25. Jarvis GJ.A controlled trial of bladder drill and drug therapy in the management of detrusor instability. BJU 1981; 53(6):565-6.
26. Burgio KL, Goode PS, Johnson TM, et al. Behavioral versus drug treatment for overactivebladder in men: the male overactive bladder treatment in veterans (MOTIVE) trial. J Am Geriatr Soc 2011; 59(12):2209-16.
27. Goode PS, Burgio KL, Locher JL, et al. Urodynamic changes associated with behavioral and drug treatment of urge incontinence in older women. J Am Geriatr Soc 2002; 50(18):808-9.
28. Kaya S, Akbayrak T,Beksac S. Comparison of different treatment protocols in the treatment of idiopathic detrusor overactivity: a randomized controlled trial. ClinRehabil 2011; 25(3):327-37.
29. Colombo M, Zanetta G, Scalambrino S, et al.Oxybutynin and bladder training in the management of female urge urinary incontinence: a randomized study. Int Urogynecol J 1995; 6(2):63-8.
30. BurgioKL, Locher JL, Goode PS, et al. Behavioral *vs* drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 280(23):1995-2000.
31. Burgio KL, Locher JL, Goode PS: Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. J Am Geriatr Soc 2000; 48(4):370-4.
32. Lúcio AC, Campos RM, Perissinotto MC, Miyaoka R, Damasceno BP, D'ancona CA. Pelvic floor muscle training in the treatment of lower urinary tract dysfunction in women with multiple sclerosis. NeurourolUrodyn. 2010;29(8):1410-3.
33. Dumoulin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women.Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD005654.
34. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: Results of the STAR trial. European Urol 2005; 48(3):464-70.

35. Drutz HP, Appell RA, Gleason D, et al. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder. IntUrogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1999; 10(5):283-9.

36. Chancellor M, Freedman S, Mitcheson HD, et al. Tolterodine, an effective and well tolerated treatment for urge incontinence and other overactive bladder symptoms. Clin Drug Investig 2000; 19(3):83-7.

37. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, et al. Randomized, double -blind placebo- and tolerodine -controlled trial of the once-dailyi antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. BJU Int 2004; 93(3):303-10.

38. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, et al. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. Urology 2003; 62(2):237-42

39. Benner JS, Nichol MB, Rovner ES, et al. Patient reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. BJU Intl 2010; 105(9):1276-82.

40. Natalin R, Reis LO, Alpendre C, Ikari LY, Prudente A, D'Ancona CA. Triple therapy in refractory detrusor overactivity: a preliminary study. World J Urol. 2010;28(1):79-85.

41. Groen J, Blok BF, Bosch JL. Sacral neuromodulation as treatment for refractory idiopathic urge urinary incontinence: 5-year results of a longitudinal study in 60 women. J Urol 2011; 186(3):954-9.

42. Vaarala MH, Tammela TL, Perttila I, et al.Sacral neuromodulation in urological indications: the Finnish experience. Scand J Urol Nephrol 2011; 45(1):46-51.

43. KesslerTM, Buchser E, Meyer S et al: Sacral neuromodulation for refractory lower urinary tract dysfunction: results of a nationwide registry in Switzerland. EurUrol 2007; 51: 1357.

44. PetersKM, MacDiarmid SA, Wooldridge LS et al: Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: Results from the overactive bladder innovative therapy trial. J. Urol 2009; 182: 1055.

45. Sancaktar M, Ceyhan ST, Akyol I et al.: The outcome of adding peripheral neuromodulation (Stoller afferent neuro-stimulation) to antimuscarinic therapy in women with severe overactive bladder. GynecolEndocrinol 2010; 26:729.

46. Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Toozs-Hobson P, Taylor D, Slack M.Botulinum toxin a versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: a randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study). Eur Urol. 2012 Sep;62(3):507-14.

47. Dmochowski R, Chapple C, Nitti V et al.: Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: A double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. J Urol 2010; 184: 2416.

48. Rovner E, Kennelly M, Schulte-Baukloh H et al.: Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. NeurourolUrodyn 2011; 30: 556.

49. Kessler TM, Khan S, Panicker J et al.: Clean intermittent self-catheterization after botulinumneurotoxin type A injections: short-term effect on quality of life. Obstet Gynecol 2009; 113: 1046.

50. Gilbert, SM and Hensle TW: Metabolic consequences and long-term complications of enterocystoplasty in children. J Urol 2005; 173: 1080.

Capítulo 55

Dr. Cristiano Mendes Gomes
Dr. Carlos Henrique Suzuki Bellucci
Dr. Thiago Souto Hemerly

Incontinência urinária em homens

Palavras-chave: incontinência urinária pós-prostatectomia, sling masculino, esfíncter urinário, fisioterapia de assoalho pélvico, insuficiência esfincteriana

Introdução

Incontinência urinária (IU) é definida como qualquer perda involuntária de urina[1] e afeta um número significativo de homens. A prevalência estimada em homens de 60 a 64 anos é de 11%, podendo chegar a 31% nas idades mais avançadas.[2] O impacto da incontinência urinária na qualidade de vida pode ser devastador, afetando a autoestima, atividades diárias sociais e laborais, relações sexuais/intimidade, podendo ser causa de depressão. Além disso, apresenta custos diretos e indiretos vultosos à sociedade e ao sistema de saúde.

A origem da IU em homens pode decorrer de causas vesicais, destacando-se a hiperatividade detrusora,insuficiência esfincteriana ou da combinação das duas.[1,3]

O foco deste capítulo está no tratamento dos pacientes com IU por deficiência esfincteriana, principalmente naqueles pacientes com IU pós-prostatectomia (IUPP). A incontinência urinária causada por bexiga hiperativa/hiperatividade detrusora é discutida em capítulo específico.

Etiologia e fisiopatologia

A continência urinária masculina depende de vários fatores, entre os quais se destacam: bexiga de boa capacidade e complacência, ausência de hiperatividade detrusora e mecanismo esfincteriano íntegro e competente, incluindo colo vesical, esfíncter liso e esfíncter estriado.

Deficiência esfincteriana pode resultar de cirurgias pélvicas, trauma externo, cirurgias endoscópicas (ressecção transuretral ou uretrotomia interna) ou disfunções neurológicas.

A causa mais comum de deficiência esfincteriana é a prostatectomia radical. Outras cirurgias pélvicas também podem causar essa disfunção miccional, como exenteração pélvica, proctocolectomia para tumores de reto e outras cirurgias oncológicas pélvicas.[1,4,5] A deficiência esfincteriana nesses casos pode resultar da lesão direta do esfíncter estriado ou de sua inervação (primariamente derivada do nervo pudendo).

A IUPP pode ser causada por disfunção vesical, disfunção esfincteriana ou pela combinação das duas. Estudos urodinâmicos demonstraram que a insuficiência esfincteriana ocorre como causa única da IU em mais de 2/3 dos casos, enquanto disfunções vesicais isoladas (hiperatividade detrusora, baixa complacência ou hipocontratilidade detrusora) ocorrem em menos de 10% dos casos.[6]

A incidência de IUPP na literatura varia entre 2,5-87%, apesar de séries recentes mostrarem uma incidência mais baixa, entre 2-10%. Em pacientes submetidos a cirurgia para tratamento de hiperplasia prostática benigna a incidência é mais baixa, em torno de 1%. A grande variação nas taxas de IU ocorre principalmente pelo uso de diferentes critérios para definir IU após procedimentos cirúrgicos, além de uso de diferentes métodos de coleta de dados nos diferentes estudos. Outro fator importante é a experiência do cirurgião, observando-se índices de IU menores em cirurgiões com alto volume cirúrgico.[7]

Incontinência urinária pós-prostatectomia

Epidemiologia, fatores de risco e fisiopatologia

Com o aumento significativo no número de cirurgias para tratamento de câncer de próstata, a IUPP tornou-se um problema de alta prevalência nos últimos anos. Estudos multicêntricos mostram prevalência de IUPP entre 1-40%,

com pelo menos 6-9% dos pacientes necessitando de tratamento cirúrgico para correção de incontinência urinária.[8,9]

Os principais mecanismos de lesão esfincteriana durante ou após a realização de prostatectomia radical são: isquemia do esfíncter uretral, fibrose, atrofia muscular, lesão direta do nervo pudendo e/ou seus ramos e encurtamento do segmento uretral esfincteriano.[10,11]

Existem vários fatores associados a maior chance de IUPP, como a idade do paciente na cirurgia, extensão local do tumor prostático (que pode determinar a necessidade de cirurgia mais radical), técnica cirúrgica utilizada, antecedentes de condições com potencial de afetar o mecanismo esfincteriano (como RTU de próstata ou radioterapia pélvica) e a extensão do segmento esfincteriano da uretra (uretra membranosa).[4]

Em relação à técnica cirúrgica, a preservação do colo vesical parece favorecer um retorno mais precoce da continência. Entretanto, não há diferença após 6 meses da cirurgia. Esse fenômeno também parece ocorrer quando se compara as taxas de continência após prostatectomia radical utilizando técnicas diferentes. Aparentemente, a prostatectomia radical videolaparoscópica e a auxiliada por robô oferecem melhores taxas de recuperação da continência urinária no período pós-operatório precoce, mas a prevalência de IUPP após 6 meses tende a ser a mesma da observada após cirurgia por via retropúbica convencional.[4]

Avaliação do paciente com IUPP

Portadores de IUPP necessitam de avaliação clínica rigorosa. Todos devem ter suas queixas avaliadas por meio de história clínica detalhada e exame físico dirigido, incluindo avaliação neurológica dos segmentos S2-S4 com pesquisa do reflexo bulbocavernoso, sensibilidade perineal e tônus esfincteriano. O diário miccional é uma ferramenta muito útil na avaliação desses pacientes. Embora não existam recomendações específicas para a utilização desse método, a maioria dos autores concorda que um diário miccional de 3 dias fornece informações suficientes na maioria dos casos. A gravidade da incontinência pode ser avaliada inicialmente pelas queixas dos pacientes e pela realização do teste de fraldas/absorventes (*pad test*), que consiste em pesar as proteções usadas pelo paciente num intervalo de tempo. Apesar de maior acurácia do teste de 24 horas, a praticidade do teste de 1 hora tem levado alguns autores a recomendar a sua utilização.[11]

Os exames de sedimento urinário e cultura de urina devem ser sempre realizados. A dosagem de ureia e creatinina não é obrigatória, devendo ser realizada principalmente nos pacientes com suspeita de função renal debilitada ou poliúria.[11]

O estudo urodinâmico completo é muito importante nos pacientes que sejam candidatos a tratamento cirúrgico. Permite comprovar a presença e gravidade da deficiência esfincteriana e avaliar a função vesical (complacência, presença de hiperatividade detrusora) e o padrão de esvaziamento. Entretanto, muitos autores não encontraram relação entre os achados no estudo urodinâmico e o resultado final após a cirurgia para correção de IUPP.

A realização de uretrocistoscopia ou uretrocistografia miccional é útil principalmente nos pacientes com suspeita de estenose uretral ou de anastomose vesicouretral micro -hematúria ou infecções urinárias recorrentes.[8]

Existem questionários de sintomas e de impacto da incontinência na qualidade de vida que podem ser utilizados na avaliação desses pacientes, o que pode ser usado em estudos e também na avaliação clínica dos pacientes.

Na prática, a avaliação criteriosa dos sintomas do paciente, os achados do exame físico (perdas urinárias aos esforços), o número de proteções utilizadas e os achados urodinâmicos permitem, em conjunto, determinar a gravidade das perdas urinárias.

Alternativas terapêuticas

Tratamento conservador

O tratamento conservador pode ser indicado em todos os pacientes que apresentem IUPP nos primeiros 12 meses após a cirurgia. Nesse período, a melhora espontânea da IU pode ocorrer, sendo muito rara após esse período. Assim, tratamentos invasivos devem preferencialmente ser reservados aos pacientes que já tenham sido submetidos à prostatectomia radical há mais de um ano. Antes disso, pode-se oferecer tratamentos cirúrgicos a pacientes altamente selecionados que apresentem IU severa, estável há alguns meses apesar de tratamento conservador adequado.[12,13]

A realização de fisioterapia, com treinamento da musculatura do assoalho pélvico parece promover mais rápido retorno da continência urinária após a prostatectomia radical.[14] Porém, a maioria dos estudos demonstra taxas semelhantes de continência após 12 meses da cirurgia. A maioria dos estudos com fisioterapia para o assoalho pélvico baseia-se no tratamento pós-operatório, iniciado logo após a remoção do cateter uretral. A realização pré-operatória da fisioterapia para o assoalho pélvico parece não ter a mesma eficácia.[15,16]

Não há tratamentos medicamentosos comprovadamente eficazes para a IUPP causada por deficiência esfincteriana. Medicamentos como a imipramina e a duloxetina apresentam o potencial de aumentar o tônus esfincteriano, mas não há estudos que tenham demonstrado sua eficácia nesses pacientes. O uso de anticolinérgicos e outras alternativas de tratamento da hiperatividade detrusora pode ser eficaz nos casos (pouco comuns) em que a hiperatividade detrusora contribui de forma significativa para a incontinência urinária. Esses tratamentos são discutidos detalhadamente no capítulo de tratamento da bexiga hiperativa.

Tratamento cirúrgico

Existem várias alternativas de tratamento cirúrgico da IUPP. Cada uma apresenta taxas de sucesso e complica-

ções diferentes. A seguir, discutimos aspectos relacionados a cada uma das técnicas disponíveis.

Injeção periuretral

A injeção de substância/agentes que promovam efeito de massa/preenchimento no espaço submucoso tem sido utilizada há vários anos para o tratamento da IUPP. O tratamento tem o objetivo de promover melhor coaptação das paredes da uretra posterior, no nível do colo vesical e imediatamente distal à anastomose vesicouretral. O colágeno bovino foi o agente mais utilizado, mas as baixas taxas de sucesso determinaram sua retirada do mercado. Vários outros agentes como macropartículas de silicone, polidimetilsiloxane, ácido hialurônico e esferas de hidroxiapatita em carreadores de celulose têm sido utilizados. A maioria dos estudos não demonstrou superioridade de um agente em detrimento de outro.[17]

As taxas de sucesso com o tratamento endoscópico são baixas e a maioria dos pacientes necessita reaplicação. Em pacientes com incontinência leve, estima-se em 4-20% a chance de cura da IUPP e em 50% a chance de significativa melhora. Nos casos de incontinência mais severa, as taxas são ainda menores.

São utilizados principalmente nos pacientes com incontinência leve a moderada, por ser o tratamento menos invasivo para a IUPP. Sua utilização, entretanto, deve ser criteriosa, pois nos casos mais severos apenas contribuem para aumentar o custo do tratamento e prolongar o sofrimento do paciente até que alternativas mais eficazes sejam realizadas. A seu favor, vale destacar que não parecem afetar os resultados da colocação de *slings* ou de esfíncter artificial caso estes se tornem necessários.[4,18,19]

Slings masculinos

O termo "*sling*" no tratamento da incontinência urinária refere-se à colocação de uma faixa suburetral disposta na forma de alça (Figura 1). A utilização de *slings* masculinos baseia-se no conceito de compressão uretral externa passiva. Recentemente, os *slings* têm sido muito utilizados por representarem alternativa mais simples em relação ao esfíncter artificial.[20,21]

Os *slings* podem ser colocados em posição retropúbica ou por via transobturatória (Figura 1). Estes apresentam a vantagem de não requerer a manipulação do espaço retropúbico, o que é desejável após a prostatectomia radical por causa do maior risco de lesão vesical no uso desta via. Além disso, os *slings* podem ser fixos ou ajustáveis. Oferecem a vantagem teórica de permitir modificar a tensão da faixa sob a uretra (diminuir ou aumentar) nos primeiros dias após a cirurgia. Acredita-se que cada tipo de *sling* possa promover a continência predominantemente por um determinado mecanismo, incluindo a compressão uretral externa ou o reposicionamento do bulbo uretral para posição mais cranial. Não há evidências, entretanto, da superioridade de um dos *slings* comercialmente disponíveis sobre os outros. Ao contrário, a maioria dos estudos indica resultados similares, com taxas de cura de aproximadamente 51% e cura/melhora de 70-80%.[22-24]

Não há estudos de boa qualidade comparando os *slings* ajustáveis a outros procedimentos para correção de IUPP. As taxas de sucesso relatadas em séries de casos para *slings* ajustáveis variaram de 17-91%. As taxas de complicações são significativas (até 30%), podendo incluir infecção da ferida cirúrgica, infecção da faixa de *sling*, retenção urinária por obstrução uretral, osteíte púbica, erosão uretral ou vesical, dor crônica e outras.[25-27]

Os pacientes que obtêm os melhores resultados são aqueles não submetidos a radioterapia, que apresentam incontinência leve a moderada. Além disso, o uso de materiais permanentes (faixas de polipropileno ou silicone) parece oferecer taxas mais duradouras de sucesso do que as observadas com o uso de materiais absorvíveis.[25,26]

Alguns autores propõem o uso de *slings* mesmo em casos mais graves, nos quais o implante de esfíncter artificial é tradicionalmente melhor.[27] A grande vantagem dos *slings* em relação ao implante do esfíncter urinário artificial é o fato de que os pacientes potencialmente podem urinar sem a necessidade de manipular aparelhos. Além disso, as taxas de complicações como erosões ou infecções são inferiores com o uso de *slings*, já que o *cuff* (manguito) uretral usado nos esfíncteres artificiais promovem algum grau de compressão contínua e circunferencial sobre a uretra, com consequente diminuição da perfusão uretral e maior chance de atrofia/erosão.[28,29]

Concluindo, em homens com IU leve a moderada, ou naqueles pacientes que desejam procedimento que não requeira manipulação pós-operatória, a colocação de *sling* suburetral é uma alternativa terapêutica a ser considerada. Resultados de longo prazo ainda não são conhecidos.[4]

Figura 1. *Colocação de sling de faixa de polipropileno no nível da uretra bulbar por meio de técnica transobturatória.*

Esfíncter urinário artificial (EUA)

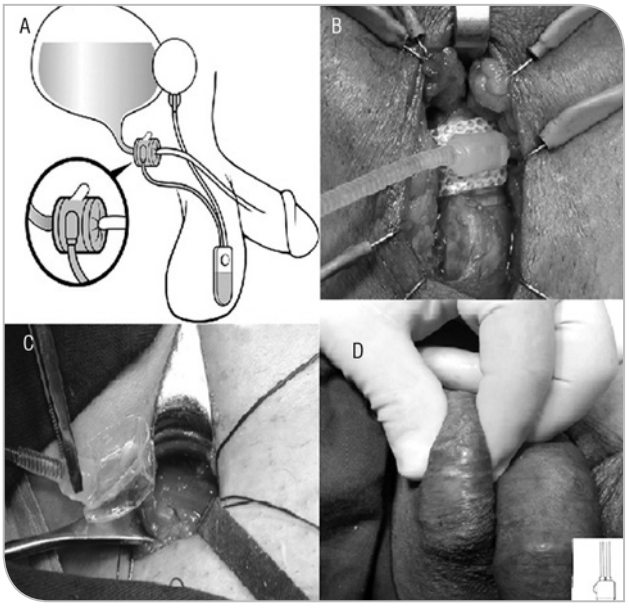
O EUA vem sendo utilizado há mais de 30 anos para pacientes com IU moderada a severa, e ainda é considerado o tratamento mais efetivo para homens portadores de deficiência esfincteriana.[4,8,30,31] Entre as alternativas cirúrgicas para tratamento de incontinência urinária por deficiência esfincteriana, é a única que confere compressão uretral intermitente, permitindo que o paciente acione uma válvula posicionada no escroto para abrir o manguito (*cuff*) periuretral, no momento da micção (Figura 2). As taxas de cura (uso de 0-1 forro por dia) variam entre 55 a 90%, com taxas de satisfação dos pacientes entre 87 a 90%.[19,32-34] Entretanto, em função do alto custo, relutância ou inabilidade do paciente em acionar o dispositivo e receio das potenciais complicações, o EUA não é o método ideal para todo paciente portador de deficiência esfincteriana. De fato, optar pelo EUA como método de escolha para o tratamento da deficiência esfincteriana depende não só das características clínicas da incontinência, mas também da destreza manual e capacidade cognitiva do paciente para compreensão do método e das expectativas do paciente frente ao tratamento adotado. Apesar das altas taxas de sucesso e satisfação deste método de tratamento, as taxas de revisão cirúrgica e de retirada do EUA são significativas, variando de 8-45% e 7-17% respectivamente, dentro de um período de 5 anos.[35-37] As principais complicações que levam à necessidade de revisão cirúrgica são falhas mecânicas, atrofia uretral, erosão uretral e infecção.[36] Apesar das elevadas taxas de revisão cirúrgica, o grau de satisfação com o método aparentemente não se correlaciona com o número de revisões realizadas.

A atrofia uretral decorre da compressão mecânica da uretra na topografia do manguito. Nessas circunstâncias, a continência uretral piora progressivamente, em função da menor compressão uretral pelo manguito. A incidência de atrofia uretral varia de 3 a 10%.[38-42] O tratamento da atrofia uretral pode ser feito de várias maneiras. A alternativa mais simples é a troca do manguito por um manguito de menor calibre, restabelecendo o poder de compressão uretral. Outra alternativa é a colocação de um segundo manguito numa porção não atrofiada da uretra. As falhas mecânicas podem incluir a perfuração de um dos componentes do EUA e consequente vazamento do líquido do sistema, presença de bolhas de ar ou debris no interior do sistema, acarretando mau funcionamento e desconexão ou dobras no sistema tubular do equipamento. A incidência dessas complicações varia de 0% a 52,5%.[37,42] O tratamento das falhas mecânicas exige a reposição do segmento danificado e a reconexão do sistema. Muitas vezes o exato local do problema não pode ser determinado e a melhor opção é a troca de todo o sistema. Erosão e infecção são as complicações mais temidas após o implante do EUA, uma vez que, invariavelmente, exigem a remoção da prótese. Cerca de 2/3 dessas complicações acontecem no primeiro ano após o implante. Um novo implante deve ser colocado geralmente após 3 meses da primeira cirurgia, quando houve resolução do processo infeccioso e da inflamação uretral. As taxas de sucesso são semelhantes às de um primeiro implante de EUA.[43] Nos casos de erosão uretral, o manguito do segundo implante deve ser posicionado fora do sítio de erosão prévia. O uso de técnica de dissecção transcorpórea pode facilitar a dissecção uretral além de conferir maior resistência e compressão uretral.

A maioria dos autores considera a radioterapia prévia como fator de risco associado a aumento da incidência das complicações após o implante do EUA. Entretanto, esse fator não contraindica o método. De fato, as taxas de sucesso e satisfação com o método em pacientes submetidos a radioterapia é similar aos não irradiados.[32,44]

Apesar das complicações supracitadas, o EUA se mantém como tratamento padrão ouro no tratamento da deficiência esfincteriana pós-prostatectomia radical, principalmente pelas elevadas taxas de sucesso de longo prazo. Mesmo com elevadas taxas de revisões cirúrgicas, a satisfação dos pacientes tratados pelo método não parece ser afetada pela necessidade de revisão.

Figura 2. *Ilustração demonstrando os componentes do EUA (A); Colocação do manguito no nível da uretra bulbar (B); Implante do balão no espaço extraperitoneal (C); e da válvula de acionamento no escroto (D).*



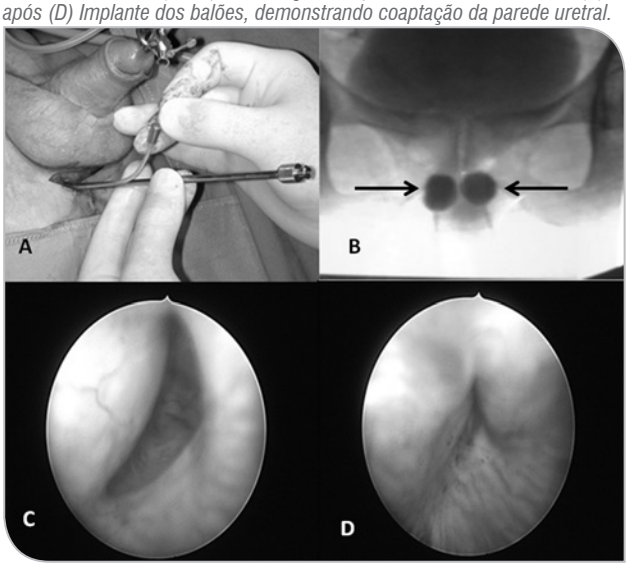
Balões ajustáveis

Introduzidos em 2000, consistem em balões de silicone posicionados lateralmente à uretra proximal, de forma a comprimi-la e coaptar suas paredes (Figura 3). Cada balão possui um portal que é colocado superficialmente no escroto, permitindo fácil manipulação para injeção de soro fisiológico, aumentando o volume do balão e a consequente compressão uretral, até obtenção de continência.

Séries de casos demonstraram taxas de sucesso variáveis de 35-70%, com a maioria dos pacientes neces-

sitando de 3 ou mais ajustes para obter resultados satisfatórios. Por outro lado, altos índices de complicações foram observados. As complicações perioperatórias mais comuns são perfurações uretrais ou vesicais. Quando necessária, a retirada do dispositivo se deveu principalmente a falhas do balão, infecções ou erosões.[45-47]

Figura 3. Técnica de implante dos balões periuretrais: (A) Introdução percutânea guiada por fluoroscopia; (B) Controle radioscópico mostrando balões periuretrais (setas) em posição adequada; Uretroscopia antes (C) e após (D) Implante dos balões, demonstrando coaptação da parede uretral.



Outros tipos de IU em homens

Radioterapia pélvica

Pacientes submetidos a radioterapia externa podem desenvolver incontinência em cerca de 0-18% dos casos. Ela é mais comum em pacientes que necessitem de procedimentos endoscópicos, como ressecção endoscópica da próstata ou uretrotomia interna. Quando a radioterapia adjuvante é realizada em paciente previamente submetido a prostatectomia radical, é comum haver piora da continência, o que pode ocorrer após meses ou anos. Conforme discutido previamente, o tratamento radioterápico é um fator de maior risco de complicações e necessidade de revisões cirúrgicas após o implante de EUA (38% x 22%), provavelmente em função da vasculopatia induzida pela radiação. Mesmo assim, os melhores resultados nesses pacientes são obtidos com o EUA, comparados com o uso do balão ajustável e dos *slings*.[4,12,48]

Neobexiga

Pacientes submetidos a cistectomia radical e que tenham uma neobexiga frequentemente apresentam incontinência urinária. As taxas de longo prazo (após 6 meses da cirurgia) de IU diurna nesses pacientes são de cerca de 10 a 25% e até 45% de IU noturna. A IU pode ser atribuída a deficiência esfincteriana ou problemas com a neobexiga, notadamente o peristaltismo do segmento intestinal usado na confecção da neobexiga. Nos casos de deficiência esfincteriana, o implante de EUA é o mais indicado, apesar de não haver dados para recomendações definitivas.[4,49]

Traumatismo pélvico

Até 20% dos pacientes com lesões traumáticas de uretra posterior podem se tornar incontinentes. Há poucas séries sobre tratamento cirúrgico de IU nesses casos. Como na maioria deles ocorre grande processo de fibrose e possível distorção do colo vesical e uretra posterior, cirurgias de *sling*, injeção endoscópica de agentes ou implante de balões periuretrais não parecem boa opção. Dessa forma, o implante de EUA parece ser a melhor opção, notadamente nos casos de IU mais severa. Em situações em que a uretra seja muito ruim e sua reconstrução inviável, pode haver indicação de fechamento do colo vesical e realização de derivação externa continente.[4,50,51]

Referências

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 2002;21(2):167-78.
2. Anger JT SCSLeal. The prevalence of urinary incontinence among community dwelling men: results from the National Health and Nutrition Examination survey. J.Urol. 176, 2103-2108. 2006.
3. Shamliyan TA, Wyman JF, Ping R, Wilt TJ, Kane RL. Male urinary incontinence: prevalence, risk factors, and preventive interventions. Rev Urol 2009;11(3):145-65.
4. Herschorn S, Bruschini H, Comiter C, Grise P, Hanus T, Kirschner -Hermanns R, et al. Surgical treatment of stress incontinence in men. Neurourol Urodyn 2010;29(1):179-90.
5. Wessells H, Peterson A. Surgical Procedures for Sphincteric Incontinence in the Male: The Artificial Genitourinary Sphincter and Perineal Sling Procedures. Campbell-Walsh Urology. 10th edition ed. 2011. p. 2290-305.
6. Groutz A., Blaivas JG, Chalkin DC. The pathophysiology of post-radical prostatectomy incontinence: A clinical and video urodynamic study. J Urol 2000;163:1767-70.
7. Foote J, Yun S, Leach GE. Postprostatectomy incontinence. Pathophysiology, evaluation, and management. Urol Clin North Am 1991 May;18(2):229-41.
8. Trigo RF, Gomes CM, Mitre AI, Arap S, Srougi M. A prospective study evaluating the efficacy of the artificial sphincter AMS 800 for the treatment of postradical prostatectomy urinary incontinence and the correlation between preoperative urodynamic and surgical outcomes. Urology 2008 Jan;71(1):85-9.
9. Penson D, McLerran D, Feng Z. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: Results from the prostate cancer outcomes study. J Urol 2005;173:1701-5.
10. Mostwin JL. Urinary incontinence. J Urol 1995 Feb;132(4):352-3.
11. Rudy DC, Woodside JR, Crawford ED. Urodynamic evaluation of incontinence in patients undergoing modified Campbell radical retropubic prostatectomy: a prospective study. J Urol 1984 Oct;132(4):708-12.
12. European Guidelines 2012.
13. Lepor H, Kaci L. The impact of open radical retropubic prostatectomy on continence and lower urinary tract symptoms: a prospective assessment using validated self-administered outcome instruments. J Urol 2004 Mar;171(3):1216-9.
14. Ribeiro LH, Prota C, Gomes CM, de BJ, Jr., Boldarine MP, Dall'Oglio MF, et al. Long-term effect of early postoperative pelvic

floor biofeedback on continence in men undergoing radical prostatectomy: a prospective, randomized, controlled trial. J Urol 2010 Sep;184(3):1034-9.

15. Moore KC, Lucas MG. Management of male urinary incontinence. Indian J Urol 2010 Apr;26(2):236-44.
16. Prota C, Gomes CM, Ribeiro LH, de BJ, Jr., Nakano E, Dall'Oglio M, et al. Early postoperative pelvic-floor biofeedback improves erectile function in men undergoing radical prostatectomy: a prospective, randomized, controlled trial. Int J Impot Res 2012 Sep;24(5):174-8.
17. Imamoglu MA, Tuygun C, Bakirtas H, Yigitbasi O, Kiper A. The comparison of artificial urinary sphincter implantation and endourethral macroplastique injection for the treatment of postprostatectomy incontinence. Eur Urol 2005 Feb;47(2):209-13.
18. Secin FP, Martinez-Salamanca JI, Eilber KS. [Limited efficacy of permanent injectable agents in the treatment of stress urinary incontinence after radical prostatectomy]. Arch Esp Urol 2005 Jun;58(5):431-6.
19. Gomes CM, Broderick GA, Sanchez-Ortiz RF, Preate D, Jr., Rovner ES, Wein AJ. Artificial urinary sphincter for post-prostatectomy incontinence: impact of prior collagen injection on cost and clinical outcome. J Urol 2000 Jan;163(1):87-90.
20. Kaufman JJ. A new operation for male incontinence. Surg Gynecol Obstet 1970 Aug;131(2):295-9.
21. Schaeffer AJ, Clemens JQ, Ferrari M, Stamey TA. The male bulbourethral sling procedure for post-radical prostatectomy incontinence. J Urol 1998 May;159(5):1510-5.
22. Castle EP, Andrews PE, Itano N, Novicki DE, Swanson SK, Ferrigni RG. The male sling for post-prostatectomy incontinence: mean followup of 18 months. J Urol 2005 May;173(5):1657-60.
23. Fischer MC, Huckabay C, Nitti VW. The male perineal sling: assessment and prediction of outcome. J Urol 2007 Apr;177(4):1414-8.
24. Trigo-Rocha F, Gomes CM, Bruschini H. Adjustable transobturator sling (Argus T) for the treatment of post radical prostatectomy urinary incontinence (PRPUI). Urology 78[Supl 3A]. 2011.
25. Dalpiaz O, Knopf HJ, Orth S, Griese K, Aboulsorour S, Truss M. Midterm complications after placement of the male adjustable suburethral sling: a single center experience. J Urol 2011 Aug;186(2):604-9.
26. Bochove-Overgaauw DM, Schrier BP. An adjustable sling for the treatment of all degrees of male stress urinary incontinence: retrospective evaluation of efficacy and complications after a minimal followup of 14 months. J Urol 2011 Apr;185(4):1363-8.
27. Hubner WA, Gallistl H, Rutkowski M, Huber ER. Adjustable bulbourethral male sling: experience after 101 cases of moderate-to-severe male stress urinary incontinence. BJU Int 2011 Mar;107(5):777-82.
28. Comiter CV. The male sling for stress urinary incontinence: a prospective study. J Urol 2002 Feb;167(2 Pt 1):597-601.
29. Comiter CV. The male perineal sling: intermediate-term results. Neurourol Urodyn 2005;24(7):648-53.
30. Sandhu JS, Maschino AC, Vickers AJ. The surgical learning curve for artificial urinary sphincter procedures compared to typical surgeon experience. Eur Urol 2011 Dec;60(6):1285-90.
31. Lai HH, Hsu EI, Boone TB. Urodynamic testing in evaluation of postradical prostatectomy incontinence before artificial urinary sphincter implantation. Urology 2009 Jun;73(6):1264-9.
32. Litwiller SE, Kim KB, Fone PD, White RW, Stone AR. Post-prostatectomy incontinence and the artificial urinary sphincter: a long-term study of patient satisfaction and criteria for success. J Urol 1996 Dec;156(6):1975-80.
33. Kuznetsov DD, Kim HL, Patel RV, Steinberg GD, Bales GT. Comparison of artificial urinary sphincter and collagen for the treatment of postprostatectomy incontinence. Urology 2000 Oct 1;56(4):600-3.
34. Elliott DS, Barrett DM. Mayo Clinic long-term analysis of the functional durability of the AMS 800 artificial urinary sphincter: a review of 323 cases. J Urol 1998 Apr;159(4):1206-8.
35. Lai HH, Hsu EI, Teh BS, Butler EB, Boone TB. 13 years of experience with artificial urinary sphincter implantation at Baylor College of Medicine. J Urol 2007 Mar;177(3):1021-5.
36. Gousse AE, Madjar S, Lambert MM, Fishman IJ. Artificial urinary sphincter for post-radical prostatectomy urinary incontinence: long-term subjective results. J Urol 2001 Nov;166(5):1755-8.
37. Fulford SC, Sutton C, Bales G, Hickling M, Stephenson TP. The fate of the 'modern' artificial urinary sphincter with a follow-up of more than 10 years. Br J Urol 1997 May;79(5):713-6.
38. Montague DK. The artificial urinary sphincter (AS 800): experience in 166 consecutive patients. J Urol 1992 Feb;147(2):380-2.
39. Haab F, Trockman BA, Zimmern PE, Leach GE. Quality of life and continence assessment of the artificial urinary sphincter in men with minimum 3.5 years of followup. J Urol 1997 Aug;158(2):435-9.
40. Simeoni J, Guys JM, Mollard P, Buzelin JM, Moscovici J, Bondonny JM, et al. Artificial urinary sphincter implantation for neurogenic bladder: a multi-institutional study in 107 children. Br J Urol 1996 Aug;78(2):287-93.
41. Light JK, Reynolds JC. Impact of the new cuff design on reliability of the AS800 artificial urinary sphincter. J Urol 1992 Mar;147(3):609-11.
42. Marks JL, Light JK. Management of urinary incontinence after prostatectomy with the artificial urinary sphincter. J Urol 1989 Aug;142(2 Pt 1):302-4.
43. Motley RC, Barrett DM. Artificial urinary sphincter cuff erosion. Experience with reimplantation in 38 patients. Urology 1990 Mar;35(3):215-8.
44. Walsh IK, Williams SG, Mahendra V, Nambirajan T, Stone AR. Artificial urinary sphincter implantation in the irradiated patient: safety, efficacy and satisfaction. BJU Int 2002 Mar;89(4):364-8.
45. Trigo-Rocha F, Gomes CM, Pompeo AC, Lucon AM, Arap S. Prospective study evaluating efficacy and safety of Adjustable Continence Therapy (ProACT) for post radical prostatectomy urinary incontinence. Urology 2006 May;67(5):965-9.
46. Lebret T, Cour F, Benchetrit J, Grise P, Bernstein J, Delaporte V, et al. Treatment of postprostatectomy stress urinary incontinence using a minimally invasive adjustable continence balloon device, ProACT: results of a preliminary, multicenter, pilot study. Urology 2008 Feb;71(2):256-60.
47. Hubner WA, Schlarp OM. Treatment of incontinence after prostatectomy using a new minimally invasive device: adjustable continence therapy. BJU Int 2005 Sep;96(4):587-94.
48. Perez CA, Lee HK, Georgiou A, Lockett MA. Technical factors affecting morbidity in definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994 Mar 1;28(4):811-9.
49. Carrion R, Arap S, Corcione G, Ferreyra U, Neyra AG, Cantor A, et al. A multi-institutional study of orthotopic neobladders: functional results in men and women. BJU Int 2004 Apr;93(6):803-6.
50. Herschorn S, Thijssen A, Radomski SB. The value of immediate or early catheterization of the traumatized posterior urethra. J Urol 1992 Nov;148(5):1428-31.
51. Jayanthi VR, Churchill BM, McLorie GA, Khoury AE. Concomitant bladder neck closure and Mitrofanoff diversion for the management of intractable urinary incontinence. J Urol 1995 Aug;154(2 Pt 2):886-8.

Capítulo 56

Dr. Geraldo de Aguiar Cavalcanti

Divertículos da bexiga e uretra feminina

Palavras-chave: bexiga urinária, doenças da bexiga urinária, doenças uretrais, divertículo, obstrução uretral, doenças urológicas

Divertículo de bexiga

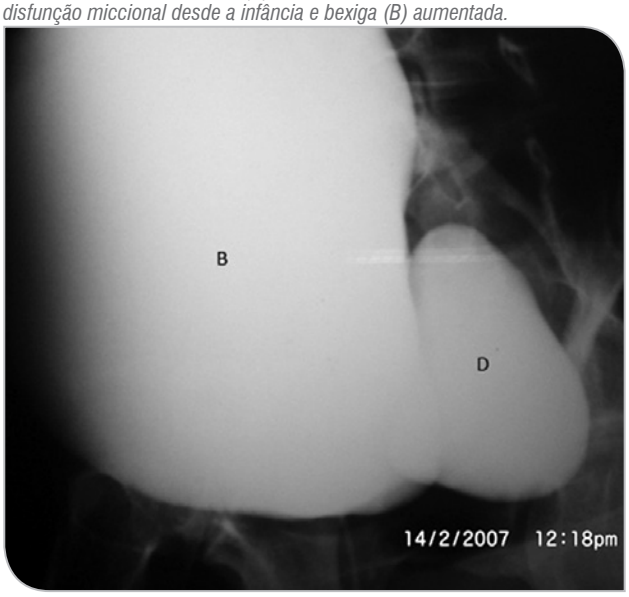
Divertículo normalmente constitui-se numa formação sacular de diâmetro variável, que ocorre pela herniação da mucosa a partir de um defeito da camada muscular de um órgão tubular.[1] No caso da bexiga, isso resulta numa estrutura adjacente de parede menos espessa, conectando-se com o lúmen vesical por meio de um colo ou óstio. Histologicamente, a parede do divertículo é composta por mucosa, lâmina própria, fibras musculares esparsas e um plano adventicial.[2] Cápsula fibrosa ou pseudocápsula pode estar presente. As fibras musculares lisas contidas na parede do divertículo são desorganizadas e não funcionantes, contribuindo para a sua baixa capacidade de esvaziamento e consequente urina residual.

Classicamente, existem dois tipos de divertículo vesical: o congênito e o adquirido. Os congênitos são diagnosticados mais comumente em meninos com menos de 10 anos de idade. Sua incidência ocorre em 1,7% dos casos investigados radiologicamente por alguma doença sintomática relacionada ao trato urinário inferior.[3] Podem ser unilaterais ou bilaterais, localizando-se lateral e posteriormente ao hiato ureteral e são causados pelo enfraquecimento primário da parede da bexiga em torno da junção ureterovesical (divertículo de Hutch). A presença concomitante de refluxo vesicoureteral é frequente pelo deslocamento da porção intramural do ureter de sua posição de fixação. Divertículos maiores podem, eventualmente, deslocar a porção terminal do ureter e provocar sua obstrução. Obstrução infravesical e retenção urinária por compressão de um divertículo vesical têm sido relatadas.[4] Divertículo congênito tem sido também associado a síndromes genéticas como Ehlers-Danlos, Menkes ou Williams.[3]

Outro tipo de divertículo vesical congênito é o vesicouracal. É causado pela persistência do canal do úraco no ápice da bexiga. Seu diâmetro é variável e geralmente são assintomáticos e diagnosticados incidentalmente. Seu colo é normalmente largo, permitindo a drenagem adequada de seu conteúdo. Isso faz com que a presença de infecção ou formação de cálculos seja ocorrência rara.[3]

O divertículo vesical adquirido geralmente se desenvolve secundário a um processo obstrutivo infravesical. São geralmente múltiplos e associados a trabeculações da parede da bexiga, pois o aumento da pressão intravesical força a mucosa entre as fibras musculares do detrusor. São mais comumente encontrados em homens acima dos 60 anos, coincidindo com a idade de desenvolvimento do aumento prostático benigno (HPB) ou maligno. Outras causas de OIV como estenose de uretra, válvula de uretra posterior e disfunção vesicouretral neurogênica ou idiopática também podem estar associadas à presença de divertículo vesical[5], acometendo faixa etária mais jovem (Figura 1). Além das patologias urológicas que causam obstrução infravesical, algumas condições clínicas como infecção, fechamento inadequado após cistotomia ou ressecção de tumores do assoalho da parede vesical (leiomioma) podem provocar enfraquecimento local e formação de divertículos.[6]

Figura 1. *Divertículo vesical (D) em paciente masculino de 28 anos com disfunção miccional desde a infância e bexiga (B) aumentada.*



Condições associadas

A estase urinária no interior do divertículo tem sido sugerida por alguns autores como a causa para um maior risco de malignidade e uma casuísta de até 5,5% tem sido evidenciada.[7] É provável, no entanto, que a prevalência de divertículo na bexiga seja subestimada e a prevalência de tumores no interior do divertículo seja menor que o reportado acima.[8] O pico de incidência ocorre entre 65 e 75 anos e o carcinoma de células transicionais corresponde ao tipo histológico mais comum (70-80%), seguido do carcinoma epidermoide (20-25%) e adenocarcinoma (0-15%). Apesar de controvérsia acerca da presença do divertículo como fator causal de neoplasia vesical, tem sido consenso pela maioria dos autores que o prognóstico dos tumores intradiverticulares é desfavorável.[9] Isso provavelmente se deve à inexistência de uma camada muscular bem definida na parede do divertículo, fazendo com que haja um maior envolvimento transmural com extensão local para gordura perivesical nesses casos, quando comparado com a parede vesical normal. Um estadiamento mais avançado na apresentação clínica geralmente é encontrado.

Refluxo vesicoureteral tem sido muito frequentemente associado à presença de divertículo vesical congênito. Sua localização proximamente ou envolvendo a junção ureterovesical e o consequente enfraquecimento da musculatura que envolve a porção intramural do ureter tem sido levantada como a causa mais provável.[8]

Apresentação clínica

Os divertículos congênitos podem apresentar um amplo espectro clínico. Podem ser pequenos e assintomáticos ou atingir diâmetro suficiente para incorporar o trajeto intramural do ureter, provocando obstrução ou refluxo. Dano renal irreversível necessitando nefrectomia já tem sido descrito.[10] Retenção urinária aguda é um evento muito raro e é ocasionado por grandes divertículos que se deslocam e obstruem o colo vesical ou uretra.[4] Infecção urinária é o evento clínico mais frequentemente associado e é atribuído à retenção de urina no interior do divertículo.

Os divertículos adquiridos também não provocam sintomas específicos. Os sinais e sintomas, se presentes, são atribuídos à estase urinária dentro destes ou efeito de massa no abdômen inferior e pelve. Sintomas como esvaziamento incompleto, incômodo hipogástrio e jato urinário intermitente podem ser atribuídos ao aumento prostático, obstrução ou outras condições do trato urinário inferior. Hérnia inguinal contendo divertículo vesical tem sido descrita.[11] Muitos divertículos vesicais são descobertos durante investigação de pacientes com hematúria, infecção ou sintomas relacionados ao trato urinário inferior (LUTS).

A predisposição à infecção do trato urinário (ITU) tornam os exames de sedimento urinário e cultura de urina importantes na investigação clínica. Piúria e hematúria são frequentes. Citologia urinária pode complementar a propedêutica principalmente naqueles em que a conduta conservadora está sendo considerada.

O diagnóstico de divertículo vesical é confirmado em estudos de imagem e endoscópicos, que podem evidenciar a presença de células, sáculos, divertículos e trabeculações, alterações estas provenientes de um mesmo processo patológico. Estudos de imagem do trato urinário superior podem identificar hidronefrose.

A uretrocistografia miccional, principalmente monitorada por fluoroscopia, constitui um excelente método diagnóstico (Figura 1). Imagens anteroposteriores, oblíquas e laterais providenciam informações acerca da anatomia, localização, diâmetro, presença de refluxo vesicoureteral e esvaziamento do divertículo com a micção. A menor pressão no interior do divertículo quando comparada à pressão intravesical no momento da micção pode resultar em aumento paradoxal do divertículo durante a tentativa de esvaziamento.[8]

Estudos radiológicos que obtêm imagens transversais, como tomografia e ressonância magnética, podem também evidenciar a alteração vesical e são especificamente úteis quando hematúria está presente e quando há suspeita de lesões sólidas no interior do divertículo.

Uretrocistoscopia deveria sempre ser indicada se o diagnóstico de divertículo vesical é proposto. É o mais sensível método para identificar tumores ou cálculos em seu interior. Se existir alguma lesão, esta deverá ser biopsiada. Um cuidado extremo na realização do procedimento deverá ser tomado para prevenir perfuração vesical, tendo em vista a menor espessura da parede do divertículo. Se a conduta conservadora for adotada,

avaliações periódicas deverão ser feitas com endoscopia e citologia urinária.

O estudo urodinâmico deve ser considerado na investigação desses pacientes, pois determina a associação do divertículo com fatores causais como obstrução infravesical, hipocontratilidade e hiperatividade do detrusor. A presença de alguma anormalidade urodinâmica não diagnosticada antes de um tratamento cirúrgico poderá resultar em um maior risco de recorrência do divertículo. O tratamento efetivo dessas alterações poderá melhorar o esvaziamento vesical, minimizando ou resolvendo os sintomas miccionais associados e as complicações. É importante salientar que a contratilidade detrusora poderá parecer diminuída em consequência do enchimento paradoxal do divertículo durante a fase miccional, confundindo a evidência urodinâmica de obstrução infravesical (fenômeno "*pop off*").[12] A Sociedade Internacional de Continência (ICS) sugere a videourodinâmica como método de escolha para investigação de divertículo vesical e queixa miccional.[13]

Tratamento

O planejamento terapêutico de pacientes com divertículos vesicais passa por 3 questionamentos básicos:

É necessário tratar a obstrução infravesical (OIV) que é geralmente causada pelo aumento prostático?

OIV deve ser sempre considerada em presença de divertículo vesical, por provocar aumento pressórico intravesical e pelas alterações consequentes causadas na parede da bexiga. A resolução desse processo obstrutivo poderá reduzir ou até reverter esse fenômeno. Estudo clínico tem demonstrado que a abordagem cirúrgica precoce de pacientes com OIV por ressecção transuretral da próstata tem melhores resultados no esvaziamento vesical após 5 anos, quando comparado com grupo de pacientes tratados tardiamente.[14] O tratamento medicamentoso também pode ser considerado, se o paciente puder ser acompanhado periodicamente com exames como cistoscopia, citologia urinária e mensuração do resíduo miccional. Não há estudos randomizados que comprovem um melhor resultado da desobstrução cirúrgica quando comparado ao tratamento medicamentoso na recorrência de divertículos.

A identificação de OIV no estudo urodinâmico pode determinar a necessidade de cirurgia desobstrutiva, inclusive naqueles em tratamento farmacológico da obstrução. Contudo, alguns autores descreveram casos de pacientes que foram submetidos apenas a diverticulectomia por não apresentarem sinais urodinâmicos de OIV e retornaram seis meses após a cirurgia com evidências francas de obstrução (fenômeno "*pop-off*").[15]

É realmente necessário ressecar o divertículo?

O divertículo vesical pode variar muito em diâmetro e, em alguns casos alcançar tamanho maior que a própria bexiga. O diâmetro do divertículo, entretanto, não tem sido correlacionado com sintomas e complicações, não podendo ser utilizado isoladamente como determinante para ressecção cirúrgica. Assim sendo, diverticulectomia vesical tem sido indicada para o tratamento de sintomas ou complicações relacionadas, incluindo ITU de repetição, cálculos ou neoplasias no interior do divertículo, deterioração do trato urinário superior (refluxo, hidronefrose), retenção urinária e incontinência paradoxal. Pacientes assintomáticos e sem complicações poderiam ser seguidos de forma conservadora. O mesmo poderia ser preconizado, juntamente com o cateterismo intermitente, para os casos em que disfunção miccional por hipocontratilidade do detrusor seja identificada. Se com o tratamento da obstrução o esvaziamento satisfatório do divertículo foi evidenciado no pós-operatório, a observação clínica pode ser indicada, já que o acompanhamento clínico se fará de forma eficiente com ultrassom, uretrocistografia ou urodinâmica.[8]

A indicação de excisão profilática por risco de transformação maligna do epitélio no interior do divertículo não tem sido sustentada por estudos clássicos.[16]

Se for indicada a ressecção do divertículo e a resolução cirúrgica da OIV, deverão ser realizadas em procedimentos distintos ou simultâneos?

De forma geral, a etiologia do divertículo vesical é consistente com a presença de OIV. A indicação do tratamento definitivo da condição tem sido indicada antes da diverticulectomia. Essa conduta permite reavaliar divertículos pequenos após resolução da obstrução. Se o esvaziamento vesical é satisfatório, o divertículo poderá não necessitar de sua excisão. A indicação da ressecção do divertículo vesical concomitante à desobstrução deve ser regra em divertículos mais volumosos.

Técnicas cirúrgicas

Tratamento endoscópico

Fulguração transuretral ou incisão endoscópica do colo do divertículo são procedimentos de menor porte que a excisão cirúrgica, sendo indicada para alguns divertículos adquiridos em pacientes debilitados e muito idosos. O princípio baseia-se na tentativa de contração fibrótica da parede ou em promover o alargamento do colo, melhorando a drenagem urinária do divertículo. Tem apresentado resultados ruins em divertículos grandes.[17,18]

Diverticulectomia

a) Técnica intravesical ou extravesical aberta: têm sido as abordagens clássicas desde o início do

século passado.[19,20] Para obter um acesso extravesical, é necessário promover uma adequada dissecção da parede vesical do folheto peritoneal adjacente e intestino. Casos de múltiplos divertículos ou inflamações locais poderão dificultar sua identificação. Um cateter Foley introduzido antes e com o balão insuflado no seu interior poderá ajudar na sua identificação extravesical.[12] O acesso intravesical previne amplas dissecções da parede vesical e facilita a identificação do divertículo. A partir do colo, a parede do divertículo é tracionada e dissecada progressivamente até sua completa ressecção. Atenção deve ser redobrada para não incorporar estruturas aderentes à parede do divertículo externamente ou o ureter nesta tração.[8] A abordagem combinada (intra e extravesical) tem sido defendida para os indivíduos com grandes divertículos, inflamação peridiverticular importante e envolvimento ureteral.[21] Nesses casos, a cateterização ureteral e a abertura da bexiga para introdução do dedo indicador ou bolo de gaze no interior do divertículo facilitam sua identificação, mobilização circunferencial do colo e transecção do divertículo.[8]

b) Acesso laparoscópico e robô-assistido: nos últimos anos, séries de casos têm demonstrado resultados similares do acesso laparoscópico em relação à abordagem aberta, utilizando manobras semelhantes (balão do cateter Foley no interior do divertículo) ou endoscopia simultânea para que a iluminação do divertículo pela luz do cistoscópio ajude a identificá-lo no momento da cirurgia.[22-24]

Comprometimento miogênico persistente refletido como hipocontratilidade detrusora associada ou não a diminuição da complacência vesical tem sido observado em alguns casos, mesmo com adequado tratamento da OIV e remoção cirúrgica do divertículo. Este quadro continua a ser um desafio urológico e cateterismo intermitente ou permanência de sonda de demora ainda constituem opções de conduta. Alguns autores têm observado melhora espontânea do esvaziamento vesical após permanência de drenagem vesical suprapúbica contínua por 3 meses.[25] Cistoplastia redutora ou derivação já foram descritos como opções de tratamento.[8] Série de casos tem descrito também melhora do esvaziamento vesical em indivíduos submetidos a neuromodulação sacral.[26]

Divertículo de uretra feminina (DU)

Constitui uma formação sacular situada na parede vaginal anterior e revestida internamente de mucosa urotelial, comunicando-se com o lúmen uretral por um ou mais óstios. São lesões incomuns, geralmente localizadas na uretra média e distal. São quase que invariavelmente lesões adquiridas. A verdadeira incidência dessa condição é desconhecida visto que podem ser descobertos incidentalmente e são provavelmente subdiagnosticados. Pode haver um predomínio entre as mulheres negras.[27] A primeira descrição de DU foi realizada por Hey, em 1805.[28]

Glândulas periuretrais localizadas na submucosa estão envolvidas numa rica rede vascular de tecido esponjoso. Sua função é secretar mucina, que age como selante para a coaptação da mucosa no mecanismo de continência urinária. Situam-se nos dois terços distais da uretra terminando nas glândulas parauretrais de Skene, entre as posições de 3 e 9 horas. Existem entre 6 e 30 dutos esvaziando secreções no lúmen uretral.[29]

Divertículos congênitos são muito raros e têm sido proposto serem oriundos do cisto vaginal de Gartner, decorrente de restos celulares de origem Mulleriana. Divertículos adquiridos são resultantes de infecções repetidas das glândulas periuretrais que acarretam obstrução dos dutos. Inflamação crônica e consequente fibrose periglandular são alterações características. Metaplasia escamosa, metaplasia adenomatosa e cistite *glandularis* podem também ser encontradas no interior do divertículo. Alterações benignas como adenoma nefrogênico têm sido encontradas.[30] Malignidade pode ocorrer em 6-9% dos casos e o adenocarcinoma é o tipo histológico mais frequente, reforçando a teoria da origem glandular do DU. Carcinoma de células transicionais e epidermoide também já foi descrito.[31,32] Exacerbação das alterações inflamatórias é geralmente vista quando cálculos de oxalato ou fosfato de cálcio, resultantes da estase urinária, estão presentes. Litíase dentro do divertículo pode ocorrer em até 10% dos casos.[33]

Do ponto de vista macroscópico, o DU adquire diferentes diâmetros e formas, como também diferentes locais de abertura na uretra. Classicamente, o colo do divertículo situa-se na posição de 6 horas, variando entre as posições de 4 e 8 horas. São múltiplos e se comunicam entre si em até um terço dos casos. Podem se estender anteriormente, envolvendo parcialmente (divertículo em ferradura) ou totalmente a uretra (circunferencial).[33]

Quadro clínico

Pacientes sintomáticos ocorrem mais comumente entre os 30 e 60 anos de idade. Aumento da frequência e urgência miccional têm sido descritos como sintomas mais frequentes (60%), seguidos de dispareunia (56%).[34] Gotejamento pós-miccional pode coexistir com outras formas de incontinência como a de esforço (IUE). Disúria e dor localizada (38%) são também comuns, assim como dor pélvica e ITU recorrente. Massa

visível (Figura 2) e dolorosa na palpação na parede vaginal anterior é detectada frequentemente (52-88%) e a compressão da tumoração resulta em descarga purulenta de consistência variada pelo meato uretral (40%).[34,35] Consistência endurecida da tumoração e presença de sangue podem representar malignidade ou cálculo no interior do divertículo.[33]

O diagnóstico de DU deve ser considerado em mulheres que apresentam dor pélvica, incontinência urinária e sintomas de bexiga hiperativa que não respondem ao tratamento. O diagnóstico diferencial inclui cistite intersticial, carcinoma *in situ* da bexiga, endometriose, ureterocele ectópica, outras causas de bexiga hiperativa e cistos ou abscessos do duto de Gartner. Pacientes são muitas vezes diagnosticadas após anos de sintomas e insucessos de diferentes tratamentos. Romanzi et al. avaliando retrospectivamente 46 casos de DU em mulheres americanas, evidenciou que o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 5,2 anos e o número de médicos previamente consultados por elas variou de 3 a 20.[35]

Figura 2. *Abaulamento da parede anterior da vagina evidenciado na inspeção.*

Investigação clínica

A uretrocistografia miccional (UCM) pode evidenciar a presença do divertículo em até 60% dos casos[36], mas dificilmente detalhará sua complexidade. A UCM com vídeo tem sido descrita como um bom exame para avaliação do trato urinário inferior como um todo.[37]

Uma vez que 60% das pacientes com DU apresentam incontinência urinária associada a alterações do hábito miccional e que 50% delas demonstrarão incontinência de esforço urodinâmica, é importante definir a presença dessa condição em mulheres com divertículo. Incontinência paradoxal ou gotejamento pós-miccional se resolverão após excisão do DU enquanto a presença concomitante de IUE poderá necessitar de procedimento adicional.[33,38] Obstrução infravesical e contrações involuntárias do detrusor são alterações urodinâmicas que podem ser encontradas nessas pacientes e também justificam a indicação do exame em todas que serão submetidas a excisão cirúrgica do DU.[39-41]

A uretrografia retrógrada de pressão positiva, com obstrução induzida no colo vesical e meato uretral por um cateter de duplo balão apresenta melhor sensibilidade quando comparada com a UCM convencional. Tem sido pouco indicada em função de desconforto, por ser procedimento invasivo, e de dificuldade na sua realização e interpretação de variações do exame provocados pela injeção do contraste sob pressão, que podem hiperdiagnosticar a condição.[42]

Estudos ultrassonográficos têm sido empregados para demonstrar DU, sendo a abordagem transvaginal e a translabial as mais utilizadas.[43]

O método não é invasivo e tem também a vantagem de diferenciar o conteúdo sólido ou líquido da lesão e a espessura da parede do divertículo para a presença de cálculo ou tumoração. O método não distingue DU de cistos parauretrais pela impossibilidade de visibilização do óstio. A pobre definição dos tecidos mais profundos, e por ser um método operador-dependente e a difícil interpretação em lesões pequenas têm limitado a utilização do exame.[42] Alguns autores têm descrito uma maior sensibilidade do ultrassom transretal quando comparado ao endovaginal ou translabial na identificação de lesões periuretrais.[44]

Uretroscopia principalmente utilizando ópticas de 0° poderia evidenciar a presença do óstio do divertículo em 70% dos casos, podendo aumentar a sensibilidade do método quando manobras como compressão digital da massa para visibilizar a descarga para o lúmen uretral são empregadas. Apesar de alguns autores demonstrarem uma alta sensibilidade[36], a identificação do orifício diverticular pode passar despercebida pelos urologistas mais experientes em exame endoscópico.[35,42]

A ressonância nuclear magnética (RNM) tem sido determinada nos últimos anos como o exame de escolha para o diagnóstico e planejamento terapêutico, pois avalia melhor a extensão, estrutura e complexidade do DU (Figura 3). Isto se deve a sua alta resolução espacial não necessitando de orifício diverticular patente para identificação da lesão e não é operador-dependente. Pode ser realizada tanto a convencional de superfície ou por meio da utilização de bobina endoluminal.[45,46]

Figura 3. *O DU (D) em ferradura evidenciado pela ressonância magnética convencional de superfície (T2), envolvendo a uretra (U).*

Tratamento

O DU assintomático não tem indicação de tratamento e os casos que apresentam sintomas discretos podem ser seguidos clinicamente e tratados com antibióticos e anticolinérgicos. Suspeita de carcinoma deverá ser lembrada se algum sinal clínico insidioso passar a ocorrer.

O único tratamento definitivo possível para o DU é a cirurgia e três opções têm sido descritas na literatura: (A) incisão transuretral da comunicação uretral, alargando o óstio do divertículo; (B) marsupialização, incisando o septo uretrovaginal; (C) diverticulectomia com ou sem reconstrução uretral.[40]A diverticulectomia (Figura 4) tem sido o procedimento-padrão defendido pela maioria dos autores. Tratamento de qualquer supuração ou inflamação aguda deverá ser tratada antes da cirurgia com antibióticos. A paciente deverá ser alertada quanto ao risco de incontinência de esforço no pós-operatório, seja pela remoção de um grande divertículo desmascarar uma condição subclínica predisponente para IUE ou mesmo lesão intrínseca do mecanismo esfincteriano uretral durante a excisão cirúrgica.[47] Fatores preditores para a ocorrência de IUE "de novo" após a diverticulectomia têm sido divertículos maiores do que 3 cm de diâmetro e localização proximal.[34]

Figura 4. *Diverticulectomia transvaginal. Isolamento da porção lateral do DU por meio de dissecção romba da parede uretral. Mesma manobra foi realizada no lado oposto.*

Para a abordagem cirúrgica, tanto a posição de litotomia pronada[48] ou dorsal[41] têm sido descritas. Os princípios cirúrgicos consistem em excisão completa da lesão, preservação da fáscia periuretral, fechamento uretral adequado.Deve-se evitar a abertura precoce do divertículo para não tornar a ressecção mais difícil e proporcionar uma ampla abertura da uretra. A anatomia do rabdoesfíncter da uretra feminina, demonstrando uma maior concentração de fibras musculares estriadas na porção anterior e anterolateral, adquirindo uma configuração espacial semelhante à letra ômega (Ω), torna a abordagem posterior da uretra mais segura para prevenir lesão esfincteriana.[49]

Apesar do cuidado com a dissecção, o rabdoesfíncter e a camada de musculatura lisa da uretra e colo vesical podem ser lesados tanto pelo procedimento em si quanto pelo processo inflamatório que pode estar presente. Fatores associados como: divertículo em ferradura ou circunferencial, grandes lesões (> 4 cm) e localização proximal aumentam a morbidade do procedimento.[33,34] Consequências clínicas incluem recorrência pela ressecção incompleta do divertículo, disfunção esfincteriana intrínseca, estreitamento uretral e fístula uretrovaginal. Esta última complicação pode ser evitada por meio de preenchimento do espaço morto provocado pela ressecção do divertículo com retalho gorduroso pediculado de Martius, entre a uretra e a parede vaginal.[50]

Essa técnica tem sido defendida para casos em que um plano de fáscia periuretral, que recobre o divertículo previamente, não possa ser preservado. Outras indicações para a utilização do retalho de Martius incluem a permanência de tecido cicatricial e fibrose no leito cirúrgico após retirada da lesão, recorrência do divertículo e casos mais complicados (divertículo circunferencial).[41]

A necessidade de colocação de *sling* pubovaginal para o tratamento de IUE associada ainda é controversa,

como também o momento mais apropriado de sua execução. Se for indicado, entretanto, deve-se optar pelo *sling* fascial autólogo. A segurança em se utilizar outros materiais ainda não está estabelecida nessas pacientes.[41] Apesar de alguns autores descreverem excelentes taxas de sucesso na realização do *sling* fascial autólogo no momento da diverticulectomia[38], opiniões mais recentes têm defendido postergar o procedimento para outro momento, se a paciente persistir com IUE significativa.[42]

A mais temida complicação pós-diverticulectomia é a fístula uretrovaginal (Figura 5). Técnica cirúrgica adequada, boa hemostasia, prevenção de infecção e preservação da fáscia periuretral ou utilização do retalho de Martius tornam esta complicação uma ocorrência rara.[40]

A raridade da ocorrência de tumor dentro do divertículo tem dificultado a determinação de uma estratégia de tratamento padronizada. Foram revisadas sistematicamente 75 pacientes com carcinoma no DU e proposto que tumores superficiais (T1/T2) podem ser submetidos apenas a diverticulectomia convencional e vigilância. Carcinomas mais avançados (T3/T4), contudo, deveriam ser submetidos à quimioterapia neoadjuvante e exenteração pélvica subsequente. Radioterapia local poderia ser uma alternativa menos agressiva nesses casos.[32]

***Figura 5**. Fístula uretrovaginal que ocorreu após insucesso de diverticulectomia transvaginal. Após identificação dos orifícios fistulosos, nova abordagem foi realizada, excisando a parede do DU completamente e interpondo retalho de Martius entre a uretra e a parede vaginal.*

Referências

1. Dorland I, Newman WA. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 30th edition; Philadelphia: Saunders, 2003.
2. Gil-Vernet JM: Bladder diverticulectomy. In: Graham Jr SD (Ed). Glenn's urologic surgery, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998: 205-209.
3. Frimberger DC, Kropp BP. Bladder anomalies in children. In: Wein A, Kavoussi, Novick A, Partin, Peters (ed). Campbell's Urology 10th Edition. Philadelphia Elsevier Saunders; 2010 pp 3379-88.
4. Ismail A, Hamad B, Kaabi AA, Nagaar OA, Bhat V, Zamar JA.Congenital bladder diverticula as a cause of bladder outlet obstruction in children. Eur J Pediatr Surg. 2011; 21: 345-7.
5. Rovner ES. Bladder and female urethral diverticula. In: Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin AW, Peters CA (ed). Campbell's Urology 10th Edition. Philadelphia Elsevier Saunders; 2010 pp. 2262-89).
6. Gerridzen RG, Futter NG. Ten-year review of vesical diverticula. Urology 1982; 20: 33–5.
7. Chertin B, Prat O: Iatrogenic bladder diverticula following caesarean section. Int Urogynecol J 2008; 19:1707-1709.
8. Yu CC, Huang JK, Lee YH, et al. Intradiverticular tumors of the bladder: surgical implications – an eleven-year review. Eur Urol 1993;24:190–6.
9. Melekos MD, Asbach HW, Barbalias GA. Vesical diverticula: etiology, diagnosis, tumorigenesis, and treatment. Analysis of 74 cases. Urology 1987; 30: 453–7.
10. Pieretti-Vanmarcke RV. Congenital bladder diverticula in children.J Pediatr Surg 1999; 34: 468-473.
11. Helleman JN, Willemsen P, Vanderveken M, Cortvriend J, Van Erps P. Incarcerated vesico-inguinal hernia: a case report. Acta Chir Belg. 2009; 109: 815-7.
12. Powell CR, Kreder KJ. Treatment of Bladder Diverticula, Impaired Detrusor Contractility, and Low Bladder Compliance. Urol Clin N Am 2009; 36: 511–525.
13. Schafer W, Abrams P, Liao L, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. Neurourol Urodyn 2002; 21: 261–74.
14. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, et al. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. J Urol 1998; 160: 12–6.
15. Porpiglia F, Tarabuzzi R, Cossu M, et al. Sequential transurethral resection of the prostate and laparoscopic bladder diverticulectomy: comparison with open surgery. Urology 2002; 60: 1045–9.
16. Fellows FJ. The association between vesical carcinoma and diverticulum of the bladder. Eur Urol 1978; 4: 185–6.
17. Clayman RV, Shahin S, Reddy P, et al. Transurethral treatment of bladder diverticula. Alternative to open diverticulectomy. Urology 1984; 23: 573–7.
18. Orandi A. Transurethral fulguration of bladder diverticulum. New procedure. Urology 1977; 10: 30–32.
19. Berry J.Large Congenital Diverticulum of the Bladder treated by Resection.Proc R Soc Med. 1911; 4 (Surg Sect): 158-65.
20. Young HH. The operative treatment of vesical diverticula with report of four cases. Johns Hopkins Hosp Rep 1906; 13: 401–446.
21. Grønlund A, Lendorf A, Falensteen A, Kvist E. Bladder Diverticulectomy: Operative Technique. Scand J Urol Nephrol 1998; 32: 98–101.
22. Abdel-Hakim AM, El-Feel A, Abouel-Fettouh H, et al. Laparoscopic vesical diverticulectomy. J Endourol 2007; 21: 85–9.
23. Myer EG, Wagner JR. Robotic assisted laparoscopic bladder diverticulectomy. J Urol 2007; 178: 2406–10.
24. Macejko AM, Viprakasit DP, Nadler RB. Cystoscope-and robot-assisted bladder diverticulectomy. J Endourol 2008; 22: 2389–91.
25. Hamann MF, van der Horst C, Naumann CM, et al. Functional results after temporary continuous drainage of the hypocontractile bladder. The potential rehabilitation of the detrusor. Urologe A 2008; 47: 988–93.
26. Datta SN, Chaliha C, Singh A, et al. Sacral neurostimulation for urinary retention: 10-year experience from one UK centre. BJU International 2008; 101: 192–6.
27. Burrows LJ, Howden NLS, Meyn L, Weber AM. Surgical procedures for urethral diverticula in women in the United States, 1979–1997. Int Urogynecol J 2005; 16: 158–161.
28. Hey H. Practical observation in surgery. (1805) Humphreys, Philadelphia.
29. Huffman J. The detailed anatomy of the paraurethral ducts in the human female. Am J Obstet Gynecol 1948; 55: 86 – 101.
30. Klutke CG, Akdman EI, Brown JJ. Nephrogenic adenoma arising from a urethral diverticulum: magnetic resonance features. 1995;

Urology 45: 323–325.

31. Thomas AA , Rackley RR, Lee U,Goldman HB, Vasavada SP, Hansel DE**.** Urethral diverticula in 90 female patients: a study with emphasis on neoplastic alterations. J Urol2008; 180: 2463–7
32. Ahmed K, Dasgupta R, Vats A, Nagpal K, Ashrafian H et al. Urethral diverticular carcinoma: an overview of current trends in diagnosis and management. Int Urol Nephrol 2010; 42: 331-41.
33. Foley CL, Tamsin J. Greenwell, Gardiner RA. Urethral diverticula in females.BJU International 2011; 108, Suppl 2, 20 – 23.
34. Stav K, Dwyer PR, Rosamilia A, Chao F. Urinary symptoms before and after female urethral diverticulectomy – can we predict de novo stress urinary incontinence? J Urol 2008; 180: 2088-90.
35. Romanzi L, Groutz A, Blaivas J. Urethral diverticulum in women: diverse presentations resulting in diagnostic delay and mismanegement. J Urol 2000; 164: 428-33.
36. Summitt RL, Stovall TG Jr. Urethral diverticula: evaluation by urethral pressure profilometry, cystourethroscopy and the voiding cystourethrogram. Obstet Gynecol 1992; 80: 695–699.
37. Rufford J, Cardozo L. Urethral diverticula: a diagnostic dilemma. BJU International 2004; 94: 1044-7.
38. Ganabathi K, Leach GE, Zimmern PE, et al. Experience with the management of urethral diverticulum in 63 women. J Urol 1994; 152:1445–1452.
39. Bradley CS, Rovner ES. Urodynamically defined stress urinary incontinence and bladder outlet obstruction coexist in women. J Urol 2004; 171:757–760.
40. Patel AK, Chapple CR: Female urethral diverticula. Curr Opin Urol 2006; **16:** 248–254.
41. Scarpero HM, Dmochowski RR, Leu PB. Female urethral diverticula. Urol Clin North Am 2011; 38: 65-71.
42. Fortunato P, Schettini M, Galluci M. Diagnosis and therapy of the female urethral diverticula. Int Urogynecol J 2001; 12: 51-7.
43. Gerrard ER Jr, Lloyd LK, Kubricht WS, et al. Transvaginal ultrasound for the diagnosis of urethral diverticulum. J Urol 2003; 169:1395–1397.
44. Serrano BV, Moreno BC, Romero RR, Arguelles IF. Transrectal ultrasonography in the diagnosis of urethral diverticula. J Clin Ultrasound 1997; 25: 21–28.
45. Hosseinzadeh K, Furlan A, Torabi M. Pre- and Postoperative Evaluation of Urethral Diverticulum. AJR 2008; 190: 265-72.
46. Foster RT, Amundsen CL, Webster GD. The utility of magnetic resonance imaging for diagnosis and surgical planning before transvaginal periurethral diverticulectomy in women. Int Urogynecol J2007; 18: 315–319.
47. Lee UJ, Goldman H, Moore C, Daneshgari F, Rackley RR, Vasavada SP. Rate of de novo stress urinary incontinence after urethral diverticulum repair. Urology 2008; 71: 849-53.
48. Leach GE, Schmidbauer CP, Hadley HR, et al. Surgical treatment of female urethral diverticulum. Semin Urol 1986; 4:33–42.
49. Colleselli K, Stenzl A, Eder R, Strasser H, Poisel S, Bartsch G. The female urethral sphincter: a morphological and topographical study. J Urol 1998;160: 49–54.
50. Leach GE. Urethrovaginal fistula repair with Martius labial fat pad graft. Urol Clin North Am 1991; 18:409–413.

Urologia Brasil

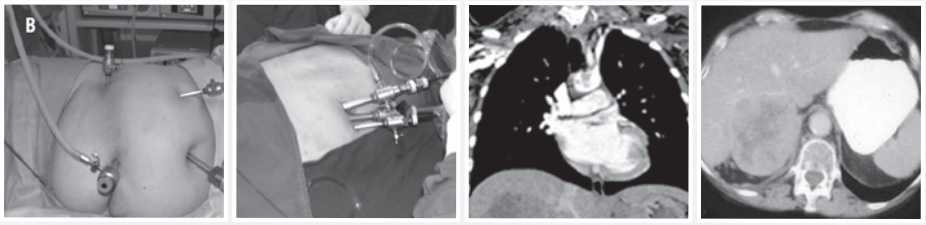
Seção VIII

Adrenais

CAPÍTULO 57
Fisiopatologia, classificação e diagnóstico das patologias adrenais.....576
Dra. Nancy Tamara Denicol, Dr. Emanuel Burck dos Santos e Dr. Leonardo Infantini Dini

CAPÍTULO 58
Tratamento das patologias das glândulas adrenais 586
Dr. Anibal Wood Branco

CAPÍTULO 59
Carcinoma de adrenal 592
Dr. Misael Wanderley dos Santos Jr. e Dr. Rógerson Tenório de Andrade


B

Capítulo 57

Dra. Nancy Tamara Denicol
Dr. Emanuel Burck dos Santos
Dr. Leonardo Infantini Dini

Fisiopatologia, classificação e diagnóstico das patologias adrenais

Palavras-chave: doenças da adrenal, insuficiência adrenal, feocromocitoma, hipertensão, cushing, adrenalectomia

Fisiopatologia da glândula adrenal

A glândula adrenal apresenta duas partes embriológica e histologicamente distintas: o córtex e a medula. Essa distinção fundamental remonta 1800-1805, embora a compreensão real da diferente fisiologia dessas partes só tenha se dado a partir dos estudos de Thomas Addison em 1855.[1,2] As zonas que formam o córtex adrenal são responsáveis pela produção de uma série de hormônios esteroides. A estrutura química básica dos esteroides é derivada do colesterol convertido em pregnenolona, ou seja, todos os esteroides têm em comum a estrutura do ciclopentanoperidrofenantreno, sendo o colesterol o percursor.[3] A zona glomerular (ZG) do córtex adrenal é responsável pela produção dos mineralocorticoides aldosterona e deoxicorticosterona, e é a zona mais externa do córtex da glândula. Já a zona fascicular (ZF) está interposta entre a ZG e a zona reticular (ZR). A ZF é responsável pela síntese e secreção do cortisol e da corticosterona, ao passo que a ZR pelos andrógenos androstenediona, di-hidroepiandrosterona (DHEA) e DHEAS (sulfato de di-hidroepiandrosterona). Na adrenarca, fenômeno que ocorre entre seis e oito anos de idade, a ZR começa a se diferenciar das demais partes do córtex adrenal.[3] A esteroidogênese cortical adrenal, independentemente da zona, inicia com o transporte do colesterol intracelular da parte externa para a interna da membrana mitocondrial, onde numa reação catalisada pelo P450scc (enzima do citocromo P450) é formada a pregnelonona. A proteína esteroidogênica regulatória aguda (stAR), importante mediadora na formação dos esteroides adrenais, é induzida pelo aumento do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) que ocorre após a ligadura do ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) ao seu receptor. O ACTH é produzido pela hipófise anterior. Outras enzimas do complexo citocromo P450 são fundamentais para a formação dos diversos esteroides adrenais a partir da conversão do colesterol à pregnenolona e, então, até a síntese de DHEA, DHEAS, cortisol, cortisona, aldosterona, corticosterona e outros. A stAR, a partir do estímulo do ACTH, promove a passagem do colesterol de dentro para fora da membrana mitocondrial iniciando do processo que culmina com a produção dos hormônios acima.[4]

A medula adrenal ocupa a parte central da glândula, com um volume aproximado de 10% do total. As células adrenomedulares são denominadas cromafínicas (feocromócitos). O aspecto cromafínico é decorrente da reação do cromo com a epinefrina e norepinefrina produzindo o pigmento melanina.[5] Parte das células cromafínicas migra, durante o período embrionário, para os gânglios paraórticos e se acumulam principalmente ao redor da artéria mesentérica inferior formando o órgão de Zuckerkandl (maior fonte de catecolaminas no período fetal e no primeiro ano de vida extrauterina).[1,5] O termo catecolamina se refere às substâncias contendo catecol (orto-di-hidroxibenzeno) e uma cadeia lateral com um grupo amino (núcleo catecol).[5] A etapa autolimitante na síntese das catecolaminas envolve a conversão da tirosina a 3,4-di-hidroxifenilanina (DOPA) pela enzima tirosina hidroxilase.[6] As fontes de catecolaminas são, portanto, dependentes dessa enzima que é predominantemente

confinada a neurônios dopaminérgicos e noradrenégicos do sistema nervoso central (SNC). A DOPA forma dopamina a partir da ação catalisadora da enzima L-aromatil aminoácido descarboxilase. A dopamina forma então norepinefrina por meio da enzima dopamina β-hidroxilase (DBH). Sob a ação da enzima feniletanolamina N-metiltransferase (PNMT), existente somente na adrenal, a norepinefrina forma epinefrina.[6] Epinefrina é a catecolamina sintetizada e armazenada na glândula adrenal, a partir de onde é liberada na circulação sistêmica. Já a norepinefrina não é apenas sintetizada na adrenal, mas também nos nervos simpáticos pós-ganglionares. Dopamina, precursor da norepinefrina, ocorre na adrenal e nos nervos simpáticos, além de ser um neurotransmissor primário do encéfalo. Além das catecolaminas propriamente ditas (epinefrina, norepinefrina e dopamina) três metabólitos [metanefrina, normetanefrina, ácido vanilmandélico (VMA)] e duas enzimas [catecol-O-metiltransferase (COMT) e monoamina-oxidase (MAO)] têm importância clínica. A COMT metila a epinefrina e a norepinefrina em seus respectivos metabótitos metanefrina e normetanefrina. Acima de 90% da metanefrina e 20% da noremetanefrina plasmáticas são derivadas da medula adrenal (onde a COMT catalisa a reação que forma esses metabólitos a partir das catecolaminas). Na urina esses metabólitos são excretados na forma sulfonada. A MAO participa da conversão dos metabólitos das catecolaminas em VMA. O VMA é um produto final do metabolismo das catecolaminas, sendo que é formado abundantemente no fígado.[1] A maior rota de eliminação das catecolaminas e seus metabólitos é a via urinária. Entretanto, antes da eliminação na urina, as catecolaminas são metabolizadas em VMA e HVA (ácido homovanílico), esses sim, produtos finais do metabolismo das catecolaminas que são excretados pelos rins.[6]

O entendimento da fisiologia hormonal adrenal é um dos pilares para a compreensão das patologias que acometem a glândula, bem como da investigação metabólica que permite o diagnóstico correto e o tratamento subsequente.

O hipercortisolismo é o fenômeno central da síndrome de Cushing, podendo ser exógeno ou endógeno. A etiologia exógena se deve aos efeitos iatrogênicos dos corticosteroides. O termo síndrome de Cushing é utilizado para descrever todas as causas de hipercortisolismo exógeno, tumores adrenais, tumores hipofisários e tumores produtores de ACTH ectópico. O termo doença de Cushing refere-se apenas aos casos de síndrome de Cushing de origem hipofisária.

A síndrome de Cushing endógena pode ser classificada em ACTH-independente primária da adrenal ou ACTH-dependente (secundária, com origem hipofisária ou extra-hipofisária).[1,7] Após a exclusão da síndrome de Cushing por uso exógeno de corticosteroides, testes diagnósticos devem ser feitos como cortisol urinário, teste de cortisol noturno salivar, teste de supressão pela dexametasona, a fim de se chegar ao diagnóstico diferencial.[1,7]

Na síndrome de Addison ocorre insuficiência do córtex da glândula adrenal.

Para o entendimento da fisiopatologia do hiperaldosteroismo primário é necessário compreender o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O SRAA tem papel fundamental na regulação da pressão arterial sistêmica e do volume do líquido extracelular. A etapa limitante do SRAA é a secreção de renina pelas células justaglomerulares dos rins. A secreção de renina é estimulada por diminuição da concentração do sódio sérico, aumento do tônus simpático e pela diminuição da perfusão renal.[8] A renina transforma o angiotensinogênio em angiotensina I que, ao seu turno, é convertida a angiotensina II pela enzima de conversão da angiotensina (ECA). A angiotensina II estimula a secreção de aldosterona pela zona glomerulosa do córtex adrenal, além de atuar diretamente como potente vasoconstritor. No hiperaldosteronismo primário a secreção do mineralocorticoide é independente do SRAA com os níveis plasmáticos de renina suprimidos.[1] A dosagem de renina é, portanto, crucial no diagnóstico diferencial entre hiperaldosteronismo primário e secundário.

A hiperplasia adrenal congênita compreende um grupo de doenças autossômicas recessivas que levam a uma importante diminuição da biossíntese dos corticosteroides adrenais.[3] Em consequência ocorre aumento da secreção adrenal de mineralocorticoides e também de andrógenos, já que não há um *feedback* negativo no ACTH pela concentração do cortisol.[1,3] Na maior parte dos casos a enzima deficiente é a 21-hidroxilase ou 11-hidroxilase. A hiperplasia adrenal congênita causa virilização de meninas e em homens pode estar associada a maior incidência de incidentalomas.[9]

Massas adrenais, incidentais ou não, podem estar relacionadas a neoplasias adrenais benignas ou malignas. O feocromacitoma é um exemplo de massa adrenal funcionante que em 90% dos casos é benigno. Está associado à síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), à neoplasia endócrina múltipla tipo 1, à neoplasia endócrina múltipla tipo 2A, à neoplasia endócrina múltipla tipo 2B, à neurofibromatose tipo 1, ao paraganglioma familiar, e ainda a outras síndromes neurocutâneas.[5]

Do ponto de vista fisiopatológico as massas adrenais podem ser divididas em funcionantes e não funcionantes. É bom lembrar que o funcionamento dos tumores adrenais pode ser subclínico, ou seja, sem nenhuma manifestação clínica, porém com alteração em exames laboratoriais que indiquem que a massa é funcionante. Os exames se baseiam fundamentalmente nos mecanismos explorados acima. A distinção fundamental se dá entre as massas funcionantes de origem cortical (corticosteroides, mineralocorticoides, andrógenos) e medular (feocromocitoma). Outra distinção fundamental é

entre massas benignas e malignas. A funcionalidade ou não e o caráter benigno ou maligno do tumor impacta no tratamento e no prognóstico.

No carcinoma adrenocortical duas condições hereditárias se relacionam com a oncogênese: síndrome de Li-Fraumeni e síndrome de Beckwith-Wiedmann. Vários fatores como aumento do IGF (fator de crescimento semelhante à insulina, *insulin-like growth factor*) estão relacionados com a ocorrência espontânea do carcinoma adrenocortical.[1,10] O carcinoma adrenocortical pode ser não-funcionante ou funcionante (Cushing, virilização, feminilização, hiperaldosteronismo). O tamanho do tumor adrenal está associado a sua natureza: os maiores tendem a ser malignos.[1] Já a maior parte dos adenomas corticais adrenais além de benignos, são não funcionantes. A glândula adrenal também é um local frequente para ocorrência de neoplasias metastáticas de outros sítios primários.

Contrariamente aos oncocitomas renais, os adrenais são lesões extremamente raras e frequentemente malignas.[11] Existem ainda os mielolipomas, ganglioneuromas, e os cistos adrenais.[1] Do ponto de vista fisiopatológico, as bases para a tumorogênese adrenal ainda são desconhecidas. Análise clonal sugere progressão do normal para lesões adenomatosas e então carcinomatosas. Vários fatores têm sido associados à transformação maligna das células adrenocorticais, com destaques para os genes p53, p57, IGF2, MC2R, α-inibina[3], e outros ainda com as lesões adrenomedulares.[5]

Doenças da adrenal

Hiperfunção do córtex adrenal

Hiperplasia bilateral

Manifestações clínicas

A hiperplasia bilateral causa virilização.[12] As distintas manifestações clínicas serão determinadas de acordo com o tipo de bloqueio enzimático e o momento em que o indivíduo tem a ação dos esteroides anabólicos e androgênicos. Quanto mais precoce a exposição ao excesso de androgênios, mais acentuadas serão as anomalias.

No nascimento, o fenótipo de uma menina pode ser da genitália de um menino com hipospádia e criptorquidia. Se não diagnosticada e tratada, geralmente se manifesta com hirsutismo, acne e aumento de massa muscular com posterior amenorreia. Nos meninos, pode causar aumento peniano prematuro e desenvolvimento precoce de características sexuais secundárias.[13] Os testículos são geralmente atróficos com posterior azoospermia.

Em ambos os sexos as taxas de crescimento inicialmente são aumentadas, porém, a fusão precoce das epífises ao final da primeira década torna-os adultos de baixa estatura.[14]

Exames bioquímicos

A deficiência da enzima 21-hidroxilase pode ser determinada pelo cariótipo e aumento na dosagem de esteroides (17 alfa-hidroxiprogesterona e progesterona) no plasma e urina.

Observa-se aumento dos níveis urinários de 17-cetosteroides e nos níveis plasmáticos de androstenediona, DHEA, DHEA-S e testosterona plasmática.

Níveis sérios elevados de ACTH também estão presentes.

Exames de imagem

O aumento das glândulas suprarenais é diagnosticado por Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética, enquanto o estudo radiológico demonstra a aceleração da idade óssea.[14,15]

Síndrome de Cushing

Manifestações clínicas

A síndrome de Cushing é convenientemente classificada como ACTH-dependente ou ACTH-independente[13] (Quadro 1 e Tabela 1).

Quadro 1. *Algoritmo para investigação de síndrome de Cushing.*

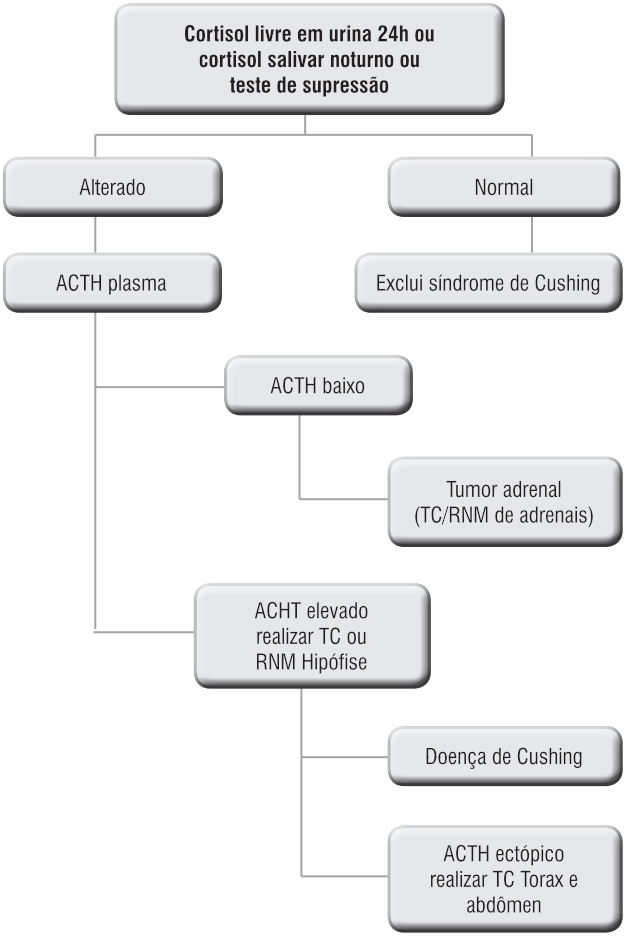


Tabela 1. Diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing.

ACTH-dependente	ACTH-independente
Adenoma pituritário (Doença de Cushing)	Iatrogênico (glicocorticóide, acetato de megestrol)
Neoplasia não pituitário (ACTH ectópico)	Neoplasia adrenal (adenoma, carcinoma)
	Hiperplasia adrenal nodular -Doença adrenal pigmentada primária -Hiperplasia massiva macronodular adrenonodular - Alimento-dependente
	Factitiose

A doença de Cushing é o tipo mais frequente e responsável por cerca de 70% dos casos.[13]

Os pacientes com síndrome de Cushing podem se queixar de ganho de peso, especialmente na face, região supraclavicular, parte superior das costas, e dorso. Frequentemente ocorrem mudanças na pele, incluindo as estrias violáceas, facilidade em desenvolver hematomas e outros sinais de atrofia cutânea. Em função da fraqueza muscular proximal progressiva, os pacientes podem ter dificuldade em subir escadas, levantar-se de assentos baixos e levantar os braços.

Irregularidades menstruais, amenorreia, infertilidade e diminuição da libido podem ocorrer em mulheres, em consequência da inibição da secreção pulsátil do LH/FSH, o que provavelmente ocorre apor causa da interrupção da geração de impulsos do LHRH. Nos homens, a inibição da função de LHRH e FSH / LH pode levar à diminuição da libido e impotência.[13]

Problemas psicológicos, como depressão, disfunção cognitiva, e labilidade emocional podem estar associados.

Fraturas, desencadeamento ou agravamento da hipertensão e de diabetes mellitus, dificuldade de cicatrização de feridas, aumento de infecções, osteopenia, osteoporose também podem ser sintomas apresentados.[16]

Os pacientes com um tumor hipofisário produtor de ACTH (doença de Cushing) podem desenvolver dores de cabeça, poliúria e noctúria, problemas visuais, ou galactorreia.

O início rápido dos sintomas em conjunto com virilização em mulheres ou feminização em homens sugere um carcinoma adrenal, como a causa subjacente da síndrome de Cushing. Para o urologista a queixa inicial pode estar relacionada ao hipogonadismo hipogonadotrófico ou a urolitíase (hipercalciúria).[1]

A presença de pelo menos três dos seguintes achados sugere fortemente a síndrome de Cushing (Tabela 2).[14] Obesidade central, fácies em lua cheia (pletora facial e coxins adiposos nas áreas supra-claviculares e dorsocervical (giba de búfalo).- Estrias no abdômen e coxas- Hipertensão- Miopatia proximal com fraqueza intensa- Irritabilidade, insônia e às vezes personalidade psicótica- Osteoporose podendo estar associada a fraturas- Hiperglicemia pós-prandial (80%) ou em jejum (20%)- Sinais variáveis de virilização em mulheres como hirsutismo, aumento da massa muscular, mamas pequenas, alteração no timbre da voz e retração da linha de implantação do cabelo.[14]

Tabela 2. Quadro clínico da síndrome de Cushing.

Sinais e sintomas	Prevalência %
Obesidade central	90-100
Fácies em lua cheia	
Diminuição da libido	
Estrias	70-90
Distúrbios menstruais	
Hirsurtismo	
Disfunção erétil	
Hipertensão fraqueza muscular	50-70
Giba de búfalo	
Hematomas/equimoses	
Intolerância a glicose ou diabetes	
Osteopenia/osteoporose	
Labilidade emocional/depressão	
Cefaleia	20-50
Dor nas costas	
Edema periférico	
Infecções recorrentes	
Alcalose hipocalêmica	
Nefrolitíase	
Acne	0-20
Alopecia	

Exames laboratoriais

Os exames específicos para síndrome de Cushing são:

Dosagem do cortisol urinário de 24 horas

O teste mais útil para confirmação da síndrome de Cushing é a determinação do cortisol livre na urina de 24 horas. O uso de medicamentos comumente utilizados não interfere nos valores do teste, entretanto, carbamazepina pode evidenciar falso-positivo. Valores superiores ao dobro do valor normal são sugestivos de síndrome de Cushing.

Teste de supressão do ACTH e cortisol plasmático por dexametasona em baixas doses noturna (1 mg)

É o teste de escolha para *screening* de síndrome de Cushing. Se não houver a supressão do cortisol matinal será sugestivo de síndrome de Cushing.[1] Valores normais devem suprimir o cortisol plasmático para menos de 1,8 µg/dL (50 nmol/L).[13] Embora um nível inferior a 5 µg/dL tenha sido usado no passado, uma série de falso

-negativos ocorriam com a utilização desse critério, provavelmente em pacientes com leve hipercortisolismo.[16,17] Resultados falso-positivos podem resultar de paciente utilizando medicamentos que aceleram o metabolismo da dexametasona (feniotina, fenobarbital e rifampicina). Os resultados falso-positivos ocorrem também em pacientes com insuficiência renal e pacientes com depressão endógena ou que passaram por evento estressante ou doença importante.[18]

Dosagem do cortisol noturno na saliva

Tem demonstrado boa sensibilidade e especificidade para diagnosticar síndrome de Cushing, mas ainda não é exame de primeira escolha nesta investigação.[1,19] Os níveis de cortisol plasmático livre são melhor avaliados na saliva que nos próprios índices plasmáticos.[13] Estudos demonstraram que pacientes com síndrome de Cushing têm níveis de cortisol salivar noturno que usualmente excedem 0,1 µg/dL.

Ritmo diurno

A ausência de ritmo diurno tem sido considerada relevante para o diagnóstico da síndrome de Cushing.[1,18]

Os exames para diferenciação das causas de síndrome de Cushing são:

Dosagem sérica do ACTH

Diferencia causas ACTH dependentes das independentes.[1] Níveis elevados são preditivos para diferenciar entre a doença de Cushing e o ACTH ectópico.[18,20]

Coleta de ACTH dos seios cavernosos ou petrosos inferiores

Este exame possibilita a dosagem de ACTH de origem hipofisária. Deve ser realizado somente após a realização de RNM da hipófise.[14,18,19]

Além destes, o diagnóstico diferencial também pode incluir:- dosagem elevada de supressão a dexametasona;- ACTH ectópico oculto;- Procedimento de localização da adrenal por diagnóstico de imagem.

Exames de imagem ressonância magnética de hipófise

Quando os níveis de ACTH estão elevados auxilia no diagnóstico de doença de Cushing em 50-60% dos casos.

Tomografia de abdômen e tórax

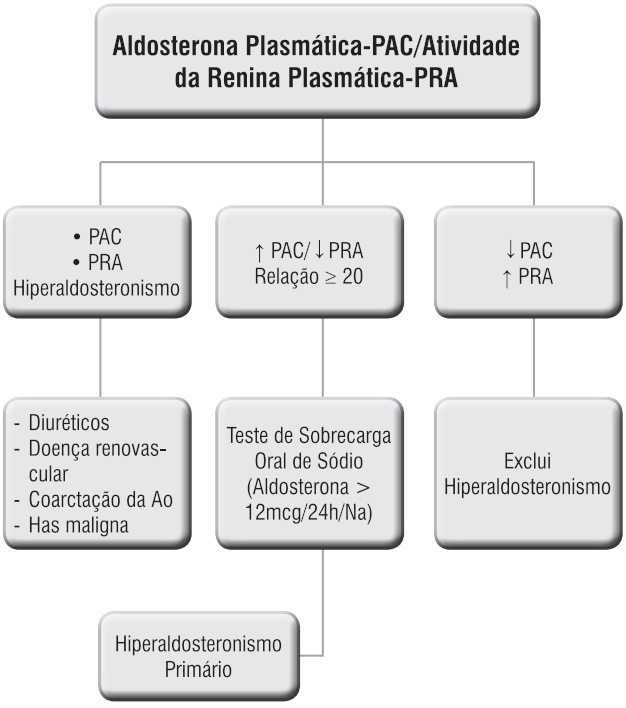
Se a RNM e a dosagem venosa de ACTH dos seios cavernosos e petrosos não forem diagnosticadas, devem ser realizada busca de tumor ectópico produtor de ACTH.[20]

Ressonância da pituitária: nos casos de Cushing ACTH dependente, o exame de ressonância magnética nuclear da glâncula pituitária com gadolínio deve ser feito e identificará adenoma em 50-60% dos pacientes. Se paciente possui achados laboratoriais clássicos de hipercortisolemia ACTH dependente e uma lesão pituitáriana RMN, é preditivo de síndrome de Cushing em 98-99%.

Radiografias de rotina podem revelar cardiomegalia por hipertensão ou aterosclerose ou mediastino devido ao acumulo adiposo central. Fraturas por compressão de vértebras, fraturas de costelas e cálculos renais podem estar presentes[21] (Quadro 2).

Hiperaldosteronismo

Quadro 2. *Algoritmo para investigação de hiperaldosteronismo.*



Manifestações clínicas

A principal manifestação do hiperaldestorenismo é a Hipertensão arterial de moderada a severa, muitas vezes necessitando a associação de duas a três medicações para seu controle.[15] Apesar de hipocalemia ser classicamente descrito, apenas 37% dos indivíduos apresentam tal alteração no diagnóstico.[16,17,22]

O risco cardiovascular aumentado nesses pacientes está associado a síndrome metabólica que atinge esses indivíduos. Há um risco mais elevado de um evento vascular cerebral (quatro vezes maior), infarto do miocárdio (seis vezes maior) e fibrilação atrial (doze vezes maior) que em indivíduos sem a mesma síndrome metabólica.

Outros sintomas que podem surgir são cefaleia, palpitações, polidipsia, poliúria, noctúria e fraqueza muscular.[1]

Exames bioquímicos

PAC - Concentração Plasmática de Aldosterona - elevada no hiperaldosteronismo primário.

PRA - Atividade Plasmática da Renina - baixa no Hiperaldosteronismo primário.

Relação PAC/PRA - quando igual ou superior a 20 sugere hiperaldosteronismo Primário.[1]

Teste de sobrecarga oral de sódio - Urina de 24h - sugestiva de hiperaldosteronismo primário quando a al-

dosterona for maior que 14 mcg/24h e excreção de sódio superior a 200 meq/24h, após dieta rica em sal.

Exames de imagem

Tomografia computadorizada identifica até 90% dos adenomas.[14] Se nenhum adenoma for identificado deve ser realizada a coleta de sangue diretamente da veia suprarrenal para dosar a aldosterona e o cortisol e diferenciar a hiperplasia do adenoma. A lateralização do teste tem uma sensibilidade de 95% e especificidade de 100% para detectar secreção autônoma de aldosterona.[16]

Hipofunção do córtex adrenal

Insuficiência adrenal

Manifestações clínicas

Geralmente são constitucionais e inespecíficas. Nos casos de insuficiência secundária a função mineralocorticoide fica preservada. Nos pacientes que a causa está relacionada a doença hipotalâmico-pituitária podemos identificar sintomas adicionais devido ao comprometimento da função de outras glândulas como tireoide e gônodas ou hormônios como prolactina e hormônio do crescimento. Também podemos ter alterações visuais por compressão do quiasma óptico.[16,22] Na insuficiência adrenal crônica, sinais inespecíficos como fraqueza e anorexia podem retardar o diagnóstico ou até mesmo ser confundido com outra doenças crônicas (ex.: depressão).[22] O sinal mais específico de insuficiência adrenal primária é a hiperpigmentação da pele e das mucosas causada pelo excesso de estimulação do ACTH sobre os melanócitos.[23] Também a hiponatremia está presente em 80% dos casos de origem primária e hipercalemia em 40% no momento do diagnóstico.

Na insuficiência adrenal aguda a hipotensão está presente em 90% dos casos e a hipotensão postural pode estar associada a síncope ou até mesmo evoluir para choque.[13] Também pode surgir como um quadro clínico de abdômen agudo com dor, náuseas, vômitos, febre e hipovolemia.[1] Em alguns casos pode parecer um quadro neurológico com arreflexia, torpor e coma.[22]

Meningococcemia pode estar associado a púrpura e insuficiência adrenal secundária a infarto da glândula, conhecida como síndrome de Waterhouse-Friderichsen.[16]

Achados bioquímicos

As alterações frequentemente encontradas incluem hiponatremia, hipercalemia, eosinofilia (20%), leve uremia e hipoglicemia. A hipoglicemia é mais comum nos casos de insuficiência secundária e bem frequente em crianças.[13] O diagnóstico é principalmente clínico associados a história e exames laboratoriais. A dosagem de cortisol é baixa e o ACTH pode diferenciar entre causa primária ou secundária. O diagnóstico pode ser confirmado por meio do teste de estimulação do ACTH.[16] No teste de estimulação o ACTH sintético é administrado e o cortisol é mensurado no tempo 0, 30 e 60 minutos. Se não houver um pico de cortisol < 20 microgramas o teste será sugestivo de insuficiência adrenal.

Altos níveis de ACTH com cortisol plasmático baixo são diagnósticos de insuficiência adrenal primária.[1,16]

Exames de imagem

Pacientes com queixa de cefaleia ou distúrbios visuais deverão ser submetidos a ressonância magnética para investigar possível tumor hipotalâmico ou pituitário. Na suspeita de causa primária, a tomografia computadorizada de abdômen para avaliar a adrenal deve ser realizada para afastar a possibilidade de hemorragia, trombose ou doença metastática na adrenal. Calcificações podem sugerir tuberculose.[13,15]

Tumores adrenais

Manifestações clínicas

A avaliação inclui a história pregressa de neoplasia que metastatizam para a adrenal, assim como manifestações clínicas por meio da anamnese e exame físico que estejam relacionadas a produção ou ausência dos diversos metabólitos da adrenal.[24]

Achados como padrão da obesidade, hipertensão, virilização, intolerância a glicose, paroxismos podem sugerir tumores funcionantes e auxiliar na investigação e diagnóstico diferencial.[14]

Achados laboratoriais

São utilizados para avaliar hiperssecreção adrenal e diagnóstico diferencial entre as disfunções adrenais.

Os testes metabólicos devem ser realizados em todos os incidentalomas considerando que em mais de 10% dos casos estes são metabolicamente ativos. Os hormônios sexuais raramente estão alterados nos tumores adrenais, não sendo recomendadas dosagens de rotina, exceto se houver sinais de virilização. Da mesma forma a investigação de aldosteronoma (tumor secretor de aldosterona) somente deve ser realizada nos pacientes hipertensos que apresentam hipocalemia[17,25] (Tabela 3).

Tabela 3.

Tipo de hipersecreção adrenal	Exame funcional
Excesso de cortisol	Cortisol urinário de 24 h ou Teste de supressão com ACTH ou Dosagem de cortisol na saliva noturna
Esteroides sexuais e precursores	DHEA-S 17-OH-progesterona Androstenediona Testosterona 17 betaestradiol (sexo masculino ou pós-menopausa)
Excesso de catecolaminas	Metanefrinas sérica e urinária
Excesso de mineralocorticoides	Relação aldosterona/renina (se hipertensão e hipocalemia)

Exames de imagem

Incidentaloma são achados de lesão tumoral adrenal maior do que 1cm de diâmetro em exame de imagem e são detectados em aproximadamente 5 % dos exames de imagem realizados por diferentes motivos. Esta incidência aumenta com a idade, atingindo 7% após os 70 anos.[17]

Cerca de 20% dos incidentalomas são potencialmente lesões que necessitam abordagem cirúrgica.

Tomografia computadorizada

No carcinoma adrenal as características da lesão são tumores grandes com bordas irregulares, impregnação irregular do contraste, calcificações, áreas de hemorragia e necrose com degeneração cística. A densidade da lesão na imagem sem contraste é maior que 39 UH comparado com adenoma que possui densidade inferior a 10 UH.[1,17,25]

Na doença metastática os achados são semelhantes ao adenoma, na forma de lesões circunscritas, homogêneas e frequentemente apresentando áreas macroscópicas de necrose. Pode ser distinguida de adenoma pelo menor conteúdo lipídico sendo superior a 10 UH.

No adenoma o estudo não contrastado é fundamental para o diagnóstico com imagens de bordos regulares, homogênea e menores do que 4 cm no diâmetro. A densidade inferior a 10UH é fortemente sugestiva para adenoma. A especificidade chega a 98 % quando a densidade é menor do que 10 UH mesmo assim, 30% dos adenomas apresentam densidade acima de 10 UH.[1,17,25]

No mielolipoma a lesão benigna é bem circunscrita com áreas de tecido adiposo (30UH) intercaladas com área de densidade mieloide e impregnação de contraste. Em 25 % dos casos há calcificações e frequentemente áreas hemorrágicas.[1]

O tamanho do tumor tem sido utilizado para diferenciar lesões malignas. Tumores maiores do que 6 cm de diâmetro sugerem malignidade.[1,17] Da mesma forma, o crescimento do tumor em exames seriados que supera 0,8 cm é fortemente relacionado a malignidade. Estudo publicado por Pantalone e cols. indicou uma sensibilidade de 72% e especificidade de 81% para diagnosticar malignidade nesses tumores que aumentaram de volume.[26] A TC é o exame mais utilizado para seguimento, mesmo que se saiba que o acúmulo de radiação é bem superior quando comparado com a RNM.[17] A rápida impregnação e eliminação do contraste é sugestiva da presença de adenoma. O critério mais comumente utilizado é a saída > 40% do contraste em uma imagem realizada após 15 minutos (sensibilidade de 96% e especificidade de 100%).[27]

Ressonância magnética

As imagens são semelhantes a TC e a capacidade de avaliar o conteúdo lipídico também. Enquanto a TC utiliza a densidade e impregnação para distinguir adenomas ricos em conteúdo lipídico, a RNM analisa o sinal entre a água e a gordura. A sensibilidade da RNM é superior a 81% e especificidade superior a 92%.[14,17]

No carcinoma é superior a TC quando há suspeita de trombose vascular.[1]

Biópsia percutânea

As indicações são tumores irressecáveis, localmente avançados ou doença metastática.[1] Somente tem indicação quando os exames de imagem não mais podem fornecer informações relevantes e o resultado da biópsia mudará a conduta frente às opções terapêuticas.[17] Sua indicação também é restrita em função da dificuldade de fornecer um diagnóstico anatomopatológico preciso nos tumores de origem endócrina. E ainda pode existir risco de implantação tumoral no trajeto da punção. A taxa de complicação da biópsia é baixa (2,8% a 13%).[1,17] Feocromocitoma deve ser excluído antes de qualquer indicação de biópsia em função da possibilidade de complicações catastróficas.[1,17,24]

Tomografia emissora de pósitrons (PET)

Auxilia no diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas. Estudos demonstram sensibilidade superior a 93% e especificidade superior a 80% usando 18F-fluorodeoxiglucose para identificar tumores malignos de adrenal. O 18F-FDG-PET é reservado para os casos inconclusivos após os demais exames de imagem, mas pode ser útil em lesões metastáticas.[17]

Hiperfunção da medula adrenal (feocromocitoma)

Os feocromocitomas são neoplasias raras que podem ter apresentação bastante insidiosa e mesmo permanecerem sem diagnóstico até que ocorra a morte pela doença ou então sintomatologia decorrente do aumento da secreção de catecolaminas. Esses tumores não deveriam ser classificados como uma única e uniforme entidade nosológica, já que as neoplasias de células cromafínicas formam um grupo muito heterogêneo, com idade de início, perfil secretório, localização e potencial de malignização relacionadas às mutações genéticas subjacentes.[28]

Apresentação clínica dos feocromocitomas

Os principais sinais e sintomas dos tumores secretores de catecolaminas são ansiedade e sensação de morte iminente, sudorese, dispneia, epigastralgia e dor torácica, cefaleia, hipertensão arterial, náuseas e vômitos, palidez, palpitações e tremores.[29] A pressão arterial sistêmica é inconstante, ou seja, variando de períodos de hipotensão com paroxismos de hipertensão maligna. Essa situação se deve à secreção episódica de catecolaminas, à depleção crônica de volume e às alterações nos reflexos simpáticos. Hipotensão ortostática pode ser uma característica importante do quadro clínico. Como os feocromocitomas podem secretar epinefrina, norepinefrina ou dopamina, algumas manifestações clínicas dependem do tipo de peptídeo secretado. O prognóstico dos tumores secretores de dopamina geralmente é pior que os secretores de outras catecolaminas.[30]

O diagnóstico clínico de feocromocitoma deve ser

considerado quando, em repouso, ocorrerem episódios de palpitações, sudorese, cefaleia, tremores e palidez; quando houver hipertensão arterial resistente ao tratamento habitual; diante de síndromes familiares que predisponham a tumores secretores de catecolaminas (neoplasia endócrina múltipla, von Hippel-Lindau, e neurofibromatose); na presença de história familiar de feocromocitoma ou incidentaloma adrenal; quando existir resposta pressórica exacerbada durante procedimentos com anestesia; início de hipertensão arterial antes dos 20 anos de idade; cardiomiopatia dilatada idiopática; história de tumor gastrintestinal estromal ou de condromas pulmonares (tríade de Carney).[29]

Feocromocitoma maligno

Cerca de 5% dos pacientes com massa adrenal incidental apresentam feocromocitoma, sendo que 5 a 10% desses são malignos. Já os feocromocitomas extra-adrenais são responsáveis pelo aumento da produção de catecolaminas em 10 a 25% dos casos. Entre os feocromocitomas extra-adrenais a proporção de malignidade é maior que aos ocorridos na suprarrenal, sendo da ordem de 33%.[1] O feocromocitoma maligno é uma doença extremamente agressiva e letal, sendo o diagnóstico de malignidade, em geral, condicionado à presença de metástases, já que critérios histopatológicos, incluindo invasão local, não são parâmetros adequados para o estabelecimento desse diagnóstico.

A mortalidade associada ao feocromocitoma pode ser atribuída a vários aspectos:

- aumento das catecolaminas circulantes;
- metástases do tumor ou de outras neoplasias concomitantes;
- complicações decorrentes do tratamento cirúrgico[31], [embora a mortalidade atualmente associada à cirurgia, em pacientes clinicamente preparados para o procedimento seja muito baixa].

Os feocromocitomas malignos tendem a apresentar níveis mais altos de dopamina e também geralmente são maiores do que 5 cm na apresentação inicial, embora o diagnóstico de malignidade não possa ser firmado sem a presença de metástases. O feocromocitoma maligno tende a se disseminar para ossos, pulmões, fígado e linfonodos.[1] As metástases ósseas podem causar dor significativa, compressão raquimedular, fraturas patológicas e hipercalcemia. Esses eventos relacionados ao esqueleto são causa de imobilidade, perda da independência, piora da qualidade de vida e redução da sobrevida.[32]

Feocromocitoma hereditário

Predomina em jovens[33] e frequentemente são multifocais e bilaterais.[1,] Há diversos genes relacionados às diversas formas hereditárias de feocromocitomas, como: RET, VHL, NF1, SDHB.[1,34]

Esses genes se relacionam a síndromes genéticas associadas aos feocromocitomas, como a neoplasia endócrina múltipla tipo 2A (NEM-2A ou MEN-2A), a NEM-2B, a síndrome de von Hippel-Lindau tipo 2 (VHL-2), a neurofibromatose tipo 1 (NF-1), o paraganglioma familiar tipo 1 (PGF-1 ou PGL-1) e o PGF-2. As características clínicas dessas síndromes são as seguintes:

I Neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (A e B): feocromocitoma, carcinoma medular da tireoide, e hiperparatiroidismo[35], sendo o prognóstico relacionado principalmente ao carcinoma medular da tiroide.

II Síndrome de von Hippel-Lindau tipo 2: essa síndrome é o resultado da mutação no gene supressor de VHL e se caracteriza por uma combinação de neoplasias benignas e malignas.[36] Ocorrem na síndrome hemangioblastomas (retina e SNC - Sistema Nervoso Central), carcinoma de células renais, cistos pancreáticos, cistadenomas de epidídimo, tumores císticos endolinfáticos[1], além de feocromocitoma (às vezes bilateralmente).[37,38]

III Neurofibromatose tipo 1: é uma doença autossômica dominante caracterizada por neurofibromas, múltiplas manchas café com leite, sardas axilares e inguinais, hamartomas de íris (nódulos de Lisch), anormalidades ósseas, gliomas do SNC, feocromocitoma e paraganglioma, macrocefalia e déficit cognitivo.[29]

IV Paraganglioma familiar tipos 1 e 2: é doença autossômica dominante caracterizada pela presença de paragangliomas na base do crânio, na região cervical, no mediastino, no abdômen, na pelve e na bexiga.[36] A maioria dos casos de paraganglioma familiar é causado por mutações no gene da succinato desidrogenase, como os subtipos SDHB, SDHC, SDHD, SDHA, e SDHAF2.[39]

Algorítmicos para testes genéticos de feocromocitomas familiares têm sido propostos, levando em consideração vários grupos de genes como KIF1Bβ, EGLN1/PHD2, SDHAF2, TMEM127, SDHA, e MAX.[40]

Testes diagnósticos

Exames bioquímicos

Quando a suspeita clínica é baixa um teste de metanefrinas fracionadas em urina de 24 horas deve ser feito. Caso o resultado seja normal encerra-se a investigação de feocromocitoma. Caso a suspeita seja alta, além das metanefrinas fracionadas, catecolaminas fracionadas em urina de 24 horas e metanefrinas fracionadas no plasma devem ser realizadas. Caso o resultado seja positivo, exames para localização deverão ser oferecidos.[29]

As metanefrinas urinárias fracionadas têm alta sensibilidade, ao passo que as catecolaminas urinárias fracionadas têm alta especificidade para feocromocitoma.[41] O ácido vanilmandélico (VMA) tem alta especificidade, contudo muito baixa sensibilidade e não é adequado para rastreamento. Além do mais, o VMA não é específico da adrenal, já que é o metabólito primário das catecolaminas, ocorrendo não apenas na medula adrenal como também no

SNC.[1] O teste de supressão pela clonidina (CST) envolve a medida de catecolaminas e metanefrinas plasmáticas, com 100% de sensibilidade e 96% a 98% de especificidade.[42] Os testes de rastreamento genético a ser considerados são: VHL, RET, SDHB e SDHD para pacientes com história familiar ou com mais de 50 anos de idade; SDHB, SDHD e VHL para tumores múltiplos; SDHB e VHL para neoplasia maligna; e RET, VHL e SDHD para massa bilateral.[43]

Exames de imagem

Os exames de imagem podem ser anatômicos e funcionais. Existem várias novas modalidades de imagem que combinam a avaliação morfológica com a fisiológica para detecção de feocromocitoma. São exemplos dessas inovações o ^{123}I-MIBG SPECT/MRI e o ^{123}I-MIBG SPECT/CT (MIBG= metaiodobenzilguanidina, SPECT= *single photon emission computed tomography*, MRI= ressonância magnética).[44]

A abordagem mais convencional envolve a utilização de uma TC. Nestes casos o tumor adrenomedular apresenta uma densidade de 10 UH sem contraste e uma acentuação após contraste de aproximadamente 35 UH* (acertar os termos *UH= Unidades Hounsfield) em função de seu seu alto conteúdo vascular e baixo conteúdo lipídico.

A complementação do exame anatômico se dá com a cintilografia com MIBG, que é uma pequena molécula análoga à norepinefrina. ^{123}I-MIGB é o radiofármaco preferido, com uma sensibilidade entre 83% e 100% e uma especificidade entre 95% e 100%,[1] embora pacientes com mutações nos genes VHL e SDHB possam ter cintilografias, ou mesmo SPECT, sem captação de MIBG (falso-negativo).[44]

Referências

1. Kutikov A, Crispen P, Uzzo R. Pathophysiology, evaluation, and medical management of adrenal disorders. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. 10th ed 2012. p. 1685–736.
2. Vaughan Jr. E, Blumenfeld J. Pathophysiology, evaluation, and medical management of adrenal disorders. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. 9th ed 2007. p. 1821–88.
3. Stweart P, Krone N. The adrenal cortex. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PRM, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology: Expert Consult. Elsevier Health Sciences; 2011. p. 479–544.
4. Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. Endocr. Rev. jun 1996;17(3):221–44.
5. Young Jr. W. Endocrine Hypertension. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PRM, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology: Expert Consult. Elsevier Health Sciences; 2011. p. 545–77.
6. Eisenhofer G, Huynh TT, Hiroi M, Pacak K. Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. Rev Endocr Metab Disord. Aug 2001;2(3):297–311.
7. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. May 2008;93(5):1526–40.
8. Gibbons GH, Dzau VJ, Farhi ER, Barger AC. Interaction of signals influencing renin release. Annu. Rev. Physiol. 1984;46:291–308.
9. Nigawara T, Kageyama K, Sakihara S, Takayasu S, Kawahara M, Imai A, et al. A male case of nonclassical 21-hydroxylase deficiency first manifested in his sixties with adrenocortical incidentaloma. Endocr. J. May 2008;55(2):291–7.
10. Herbet M, Feige JJ, Thomas M. Insights into the role of genetic alterations in adrenocortical tumorigenesis. Mol. Cell. Endocrinol. Mar 5th 2009;300(1-2):169–74.
11. Juliano JJ, Cody RL, Suh JH. Metastatic adrenocortical oncocytoma: a case report. Urol. Oncol. Apr 2008;26(2):198–201.
12. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr. Rev. Jun 2000;21(3):245–91.
13. Aron D, Findling J, Tyrrel J. Glucocorticoids e Adrenal Androgens. Greenspan FS, Gardner DG. Basic e Clinical Endocrinology. 6th ed 2001. p. 334–376.
14. Kane C. Distúrbios das glândulas supra-renais. Tanagho EA, McAninch JW. Smith's General Urology. 17th ed 2008. p. 490–505.
15. Lal G, Clark O. Thyroid, Parathyroid, and Adrenal. Brunicardi FC et al. Schwartz's Principies of Surgery. 2010.
16. Fitzgerald P. Endocrine Disorders. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. Current Medical Diagnosis and Treatment. 52nd ed 2013.
17. Sancho JJ, Triponez F, Montet X, Sitges-Serra A. Surgical management of adrenal metastases. Langenbecks Arch Surg. Feb 2012;397(2):179–94.
18. Castro M, Moreira AC. Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. Fevereiro de 2002;46(1):97–105.
19. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. Sep 2009;94(9):3121–31.
20. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. J. Clin. Endocrinol. Metab. Aug 2005;90(8):4955–62.
21. Pereira AM, Delgado V, Romijn JA, Smit JWA, Bax JJ, Feelders RA. Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome. Eur. J. Endocrinol. Feb 2010;162(2):331–40.
22. Arit W. Disorders of the Adrenal Cortex. Longo DL et al. Harrinson's Online. 18º ed 2012.
23. Allweiss P, Hueston W, Carek P. Endocrine Disorders. South-Paul JE, Matheny SC, Lewis EL. Current Diagnosis and Treatment in Family Medicine. 3rd ed 2011.
24. Duh Q, Liu C, Tyrrel J. Adrenals. Doherty GM. Current Diagnosis and Treatment Surgery. 13rd ed 2010.
25. Bujawansa S, Bowen-Jones D. Low investigation rate for adrenal incidentalomas. Endocrine. Aug 2011;40(1):134–6.
26. Pantalone KM, Gopan T, Remer EM, Faiman C, Ioachimescu AG, Levin HS, et al. Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor. Endocr Pract. Aug 2010;16(4):577–87.
27. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. Radiology. Mar 2002;222(3):629–33.
28. Därr R, Lenders JWM, Hofbauer LC, Naumann B, Bornstein SR, Eisenhofer G. Pheochromocytoma - update on disease management. Ther Adv Endocrinol Metab. Feb 2012;3(1):11–26.
29. Bayley J-P, Devilee P, Taschner PE. The SDH mutation database: an online resource for succinate dehydrogenase sequence variants involved in pheochromocytoma, paraganglioma and mitochondrial complex II deficiency. BMC Medical Genetics. Nov 16th de 2005;6(1):39.
30. Ayala-Ramirez M, Palmer JL, Hoffman M-C, De la Cruz M, Moon BS, Waguespack SG, et al. Bone Metastases and Skeletal-Related Events in Patients with Malignant Pheochromocytoma and Sympathetic Paraganglioma. J. Clin. Endocrinol. Metab. Feb 22nd 2013;
31. Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Mortality Associated with Phaeochromocytoma. Hormone and Metabolic Research. Jan 5th 2013;45(02):154–8.
32. Scargill JJ, Reed P, Kane J. Consideration of the degree of increase in urine metadrenalines provides superior specificity in the diagnosis of phaeochromocytoma than additional urine catecholamine measu-

rement. Ann. Clin. Biochem. Jan 2013;50(Pt 1):73–5.

33. Sugisawa C, Okada Y, Arao T, Mori H, Nishida K, Isobe K, et al. Juvenile-onset hereditary pheochromocytoma-paraganglioma syndrome. Intern. Med. 2013;52(2):281–4.
34. Karpathakis A, Dibra H, Thirlwell C. Neuroendocrine tumours: cracking the epigenetic code. Endocr. Relat. Cancer. 21 de fevereiro de 2013;
35. Romei C, Pardi E, Cetani F, Elisei R. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. J Oncol. 2012;2012:705036.
36. Wu P, Zhang N, Wang X, Li T, Ning X, Bu D, et al. Mosaicism in von Hippel-Lindau disease with severe renal manifestations. Clin. Genet. Feb 5th 2013;
37. Catli G, Abaci A, Neumann HCH, Altincik A, Demir K, Böber E. Bilateral pheochromocytoma as first manifestation of von Hippel-Lindau disease: a case report. Turk. J. Pediatr. Oct 2012;54(5):532–5.
38. Carlson AL, Marney AM, Anderson SR, Gilbert MP. Bilateral adrenal incidentalomas: a case report and review of diagnostic challenges. Case Rep Endocrinol. 2013;2013:953052.
39. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. Endocr. Relat. Cancer. Dec 2011;18(6):R253–276.
40. Dubois LA, Gray DK. Dopamine-secreting pheochromocytomas: in search of a syndrome. World J Surg. Jul 2005;29(7):909–13.
41. Lee GR, Johnston PC, Atkinson AB, McKillop D, Auld P, Hunter SJ. A comparison of plasma-free metanephrines with plasma catecholamines in the investigation of suspected pheochromocytoma. J. Hypertens. Dec 2011;29(12):2422–8.
42. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. J. Clin. Endocrinol. Metab. Nov 2007;92(11):4069–79.
43. Derlin T, Busch JD, Wisotzki C, Schoennagel BP, Bannas P, Papp L, et al. Intraindividual comparison of 123I-mIBG SPECT/MRI, 123I-mIBG SPECT/CT, and MRI for the detection of adrenal pheochromocytoma in patients with elevated urine or plasma catecholamines. Clin Nucl Med. Jan 2013;38(1):e1–6.
44. Fonte JS, Robles JF, Chen CC, Reynolds J, Whatley M, Ling A, et al. False-negative ^{123}I-MIBG SPECT is most commonly found in SDHB-related pheochromocytoma or paraganglioma with high frequency to develop metastatic disease. Endocr. Relat. Cancer. Feb 2012;19(1):83–93.

Capítulo 58

Dr. Anibal Wood Branco

Tratamento das patologias das glândulas adrenais

Palavras-chave: adrenalectomia, tumor, videolaparoscopia

Introdução

Os tumores benignos da glândula adrenal são um dos mais frequentes tipos de neoplasia em patologias humanas. Cerca de 4% dos estudos de imagens abdominais de alta resolução detectam incidentalomas em adrenal.

Esse tipo de lesão ocorre mais frequentemente em mulheres, idosos, pacientes com síndrome metabólica e em pacientes com doença maligna.[1,2]

O aumento na indicação de exames de imagem abdominal do tipo ultrassom e tomografia aliado a uma melhor qualidade dessas imagens tem proporcionado maior diagnóstico de incidentalomas de adrenal.[3-5]

O diagnóstico e o tratamento dos tumores benignos da glândula adrenal, apesar de protocolos estabelecidos, ainda apresentam questões bastante controversas, principalmente pela falta de estudos de longo prazo que ratifiquem essas condutas.[6]

As duas principais características dos tumores benignos da adrenal que têm papel fundamental na definição de seu tratamento são a grande variedade histológica que pode afetar a glândula, devendo sempre avaliar a possível malignidade, e a capacidade hormonal secretora que esses tumores podem apresentar[7] (Tabela 1).

Tabela 1. *Causa de massas adrenais.*

Funcionantes
Adenoma (aldosterona ou cortisol)
Carcinoma (qualquer hormônio adrenal)
Feocromocitoma
Hiperplasia adrenal congênita
Doença macronodular adrenal maciça
Doença de Cushing com variante nodular
Não funcionantes
Adenoma
Mielolipoma
Neuroblastoma
Ganglioneuroma
Hemangioma
Carcinoma
Metástases
Cistos
Hemorragias
Granulomas
Amiloidose
Doença infiltrativa
Doenças bilaterais

Traduzido de J Clin Endocrinol Metab. 2010 September; 95(9): 4106–4113.

Classificação

Os tumores adrenais benignos são classificados em funcionantes e não funcionantes sendo que os mais frequentes são os adenomas corticais não funcionantes, que não necessitam de tratamento, e sim apenas acompanhamento. Os protocolos estabelecidos conseguem definir com alta acurácia se um tumor é funcionante. Esse tipo de tumor pode produzir aldosterona, cortisol e catecolaminas.[8] Apesar de a maioria (73,5%) das lesões adrenais não serem funcionan-

tes, todos os pacientes com diagnóstico de imagem de lesão de adrenal incluindo as lesões císticas, devem ser avaliados hormonalmente, podendo ser excluídos apenas os pacientes com diagnóstico inequívoco de mielolipoma.[8-11]

Avaliação hormonal

A avalição hormonal tem como objetivo detectar feocromocitoma, síndrome de Cushing (tumor produtor de cortisol) e o hiperaldosteronismo. Essas patologias hipersecretoras são mais frequentes em pacientes jovens enquanto as patologias malignas são mais frequentes nos idosos.[2,5,12]

A avaliação hormonal incluía dosagem sérica do cortisol matinal, DHEA-S, ACTH, catecolaminas, renina plasmática e aldosterona sérica além da avaliação urinária do cortisol e das metanefrinas.[13]

Avaliação radiológica

O estudo de imagem da glândula adrenal tem como principal objetivo diferenciar lesões benignas de malignas, sendo que o tamanho da lesão é o principal fator indicativo de malignidade. O *cut-off* para diferenciar essas lesões ainda é motivo de muita discussão, porém atualmente o valor mais aceito é o de 4 cm.[14-16]

Patologias

Síndrome de Cushing

A síndrome de Cushing é uma patologia caracterizada pelo excesso de circulação de glicocorticoides, não necessariamente originário de distúrbio da glândula adrenal, podendo ser decorrente da hiperprodução de ACTH (corticotropina) pela glândula hipófise. As principais manifestações clínicas dessa doença estão relacionadas ao excesso de corticoides, sendo os sinais e sintomas mais frequentes: a obesidade, hipertensão e o diabetes em cerca de 80% dos pacientes.[17] Da avaliação laboratorial citada, o principal exame diagnóstico é a dosagem de cortisol urinário em 24 horas, e para diferenciar se o hipercortisolismo é ACTH-dependente ou independente deve-se realizar a medida plasmática de ACTH e cortisol.

Dos tumores hipersecretores da adrenal o hipercortisolismo é o que apresenta diagnóstico mais difícil e tem o tratamento ainda bastante controverso, principalmente os casos subclínicos, sendo que esses pacientes podem ser tratados clinicamente ou por meio da remoção cirúrgica da lesão.[18]

O principal objetivo do tratamento da Síndrome de Cushing é a precisa localização da fonte produtora excessiva dos glicocorticoides, adenomas adrenais e principalmente os carcinomas adrenais hipersecretores que são de tratamento cirúrgico.

Hiperaldosteronismo

Hiperaldosteronismo primário, também conhecido com síndrome de Conn é clinicamente caracterizado por hipertensão, hipocalemia, hipernatremia e alcalose decorrente de um adenoma adrenal hipersecretor de aldosterona. Deve ser pesquisado em todos os pacientes hipertensos já que afeta cerca de 10% dessa população, sendo também a segunda causa de hipertensão secundária.[19-21] O tratamento clínico é reservado aos pacientes com hiperplasia adrenal bilateral cuja principal droga é a espironolactona.

Cerca de 60% dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por hiperaldosteronismo por adenoma da adrenal, curam-se de sua hipertensão.[19]

Feocromocitoma

Considerando-se a característica peculiar de grande liberação de catecolaminas, principalmente durante a manipulação cirúrgica que pode atingir níveis superiores a mil vezes o limite normal, o feocromocitoma é considerado a patologia benigna da adrenal mais complexa em termos de diagnóstico, localização e tratamento.[22,23]

Preparo pré-operatório

Apesar de alguns autores não utilizarem de rotina o bloqueio adrenérgico e apresentarem resultados satisfatórios[24], não há consenso de qual tipo de preparo pré-operatório deve ser empregado. A maioria dos artigos recomenda principalmente um bloqueio alfa-adrenérgico.[22,24,25]

Esse bloqueio não evita as crises hipertensivas durante a manipulação da glândula, porém facilita o manejo perioperatório da instabilidade hemodinâmica e consequentemente diminuiu o risco de complicações cardiovasculares.

Um dos esquemas mais utilizados é o início de quatro a seis semanas antes do procedimento de um alfabloqueador do tipo fenoxibenzamina, prazosin ou doxasozina. Após iniciado o esquema, sua dose vai sendo aumentada diariamente para evitar os efeitos de hipotensão postural. Recomenda-se também uma dieta rica em sal e um dieta rica em líquidos (cerca de 2,5 litros/dia) para aumentar o volume extracelular e diminuir os riscos de choque hipovolêmico. O betabloqueio adrenérgico pode ser realizado de dois a três dias antes da cirurgia com propranolol, principalmente se o paciente apresentar sinais de taquicardia, tendo como objetivo principal evitar as taquicardias durante o procedimento e permitir uma redução da dose do alfabloqueador durante o preparo, já que estes podem causar efeitos colaterais decorrentes da hipotensão arterial.[22]

Anestesia

Considerado um dos grandes desafios anestésicos em função da intensa instabilidade hemodinâmica intraoperatória já citada, o feocromocitoma requer uma monitorização intensa do sistema cardiovascular, sendo a anestesia geral independente do acesso à técnica indicada, a monitorização do sistema cardiovascular com pressão arterial invasiva, débito urinário, acesso venoso central, e em alguns casos a avaliação da pressão pulmonar com cateter de Swann-Ganz, além obviamente do eletrocardiograma para o diagnóstico de arritmias.

A equipe anestésica, que em alguns casos pode ser composta por 2 anestesistas, deve dispor de drogas anti-hiperten-

sivas sendo a mais utilizada o nitroprussiato por seu rápido mecanismo de ação, e soluções para o aumento do volume intravascular, incluindo noradrenalina, principalmente após a ligadura da veia adrenal.[26-30]

Recomenda-se que os pacientes com feocromocitoma permaneçam de 24 a 48 horas em regime de terapia intensiva em função do risco residual de variação dos padrões hemodinâmicos no pós-operatório.

Apesar de não ser uma cirurgia tecnicamente complexa, a cirurgia do feocromocitoma torna-se desafiadora em função da variação da pressão arterial, sendo que o controle da veia adrenal deve ser o mais precoce possível. Alguns estudos sugerem que os métodos minimamente invasivos, atribuídos a provável menor manipulação da glândula, estão associados a menor instabilidade hemodinâmica intraoperatória. É consenso que todos os feocromocitomas de adrenal, que não sejam suspeitos de malignidade, sejam abordados por via laparoscópica.[31-34]

Feocromocitoma maligno

Todos os feocromocitomas superiores a 5 cm são suspeitos de malignidade, ao contrário das outras lesões malignas da adrenal. Costuma ocorrer em pacientes mais jovens e no caso de lesões metastáticas o tratamento é sempre cirúrgico pelo fato de serem lesões com baixa resposta à rádio e quimioterapia. A sobrevida em 5 anos de feocromocitomas malignos é cerca de 50%.[25,33]

Tratamento conservador

Há muita controvérsia sobre como os pacientes com incidentalomas de adrenal, em que foi excluído o estado hipersecretor e malignidade, devem ser conduzidos.[17,35] Um estudo com um grande número de casos constatou que 87% das lesões de adrenais são benignas e 8% apresentavam hiperfunção subclínica.[8]

Alguns autores recomendam a avaliação anual bioquímica por 5 anos se a lesão for superior a 3 cm. Se o adenoma adrenal crescer 0,8 cm ao ano deverão ser ressecados. Massas inferiores a 3 cm e completamente não funcionantes devem ser reavaliadas em 1 a 2 anos após o diagnóstico com imagem e avaliação funcional, sendo que os exames de acompanhamento devem ser realizados dependendo das alterações clínicas.[2]

A possibilidade de um adenoma cortical não funcionante vir a produzir hormônios é cerca de 1%, assim como a malignização dessas lesões que são menores do que 0,5%. Em função desses baixos índices, do custo elevado da avaliação hormonal e exposição à radiação que podem aumentar o risco de o paciente desenvolver câncer, maior até do que os incidentalomas que se malignizam, alguns autores sugerem que lesões menores do que 4 cm não precisam ser acompanhadas, ou que se faça apenas uma tomografia após um ano.[35]

Em pacientes com lesões menores do que 6 cm o custo da observação e cirurgia são inicialmente iguais; se for acompanhado por mais de 9 anos o acompanhamento se tornará mais caro.[2]

Tratamento cirúrgico

Sem dúvida alguma, a cirurgia urológica que mais se beneficiou com as técnicas minimamente invasivas foi a cirurgia das glândulas adrenais. A técnica convencional, que ainda tem relevante importância, está associada a uma incisão que necessita de uma secção importante de grupos musculares da parede abdominal; além disso a glândula adrenal situa-se numa região profunda, em íntimo contato com estruturas nobres da cavidade abdominal de difícil exposição.

Em 1992, Gagner publicou os primeiros casos de adrenalectomia laparoscópica com excelente evolução pós-operatória, incluindo um caso de feocromocitoma. Isto representou uma nova fase na cirurgia da adrenal que proporcionou aos pacientes todas as vantagens dos métodos minimamente invasivos, e aos cirurgiões uma técnica de melhor acesso e de melhor visualização das estruturas. Os casos iniciais publicados já demonstravam uma superioridade em termos de convalescença da técnica laparoscópica e rapidamente a adrenalectomia laparoscópica tornou-se o "padrão ouro" no tratamento de tumores adrenais benignos e de alguns casos de tumores malignos não volumosos.[36,37]

Cirurgia aberta

A cirurgia aberta dos tumores adrenais atualmente está indicada em casos de tumores benignos volumosos, porém alguns centros com experiência em videocirurgia vêm tratando desses casos com sucesso a partir da técnica laparoscópica (Figura 1). É indicada para tumores de grande volume com sinais sugestivos de malignidade, com suspeita de invasão de estruturas adjacentes nos quais os princípios oncológicos possam ficar comprometidos com a videocirurgia.

Não há um limite exato em quando indicar a cirurgia aberta ou laparoscópica, sendo a experiência do cirurgião o principal fator na seleção da técnica.

Figura 1. *Abordagem laparoscópica de tumor de adrenal direita com extensão retrocaval e pré-aórtica.*

Arquivo Pessoal

Cirurgia laparoscópica

Há quatro abordagens laparoscópicas utilizadas no tratamento dos tumores da adrenal, as quais descreveremos separadamente.

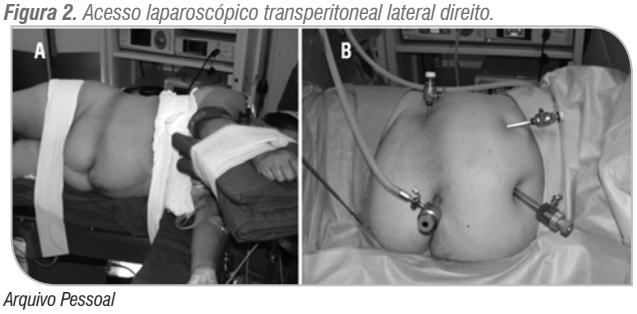
Transperitoneal anterior

Técnica pouco utilizada que apresenta maior dificuldade de exposição, na qual o paciente é posicionado em decúbito dorsal com proclive e lateralização, semelhante à abordagem da colecistectomia laparoscópica, indicada apenas em tumores pequenos podendo ser uma alternativa em lesões bilaterais.[38-40]

Transperitoneal lateral

É a técnica mais utilizada por permitir um amplo e eficiente acesso à glândula adrenal. Consiste no posicionamento do paciente em decúbito lateral em 45 a 60 graus com a introdução do portal de 10 mm para a óptica em posição para-retal, um portal subxifoide de 10 mm na mesma linha, um portal na linha axilar anterior de 5 mm e outro portal de 5 mm subcostal para afastamento do fígado ou baço (este opcional)[34,41] (Figura 2).

Figura 2. *Acesso laparoscópico transperitoneal lateral direito.*



Arquivo Pessoal

O acesso à glândula direita é obtido com o afastamento do fígado em direção cranial, algumas vezes necessitando seccionar o ligamento triangular. Identifica-se a veia cava inferior com incisão do peritônio posterior em sua borda medial próximo ao polo superior do rim e segue-se em direção cranial até o encontro da veia suprarrenal. Após o controle da veia, a dissecção é aprofundada até encontrar o músculo psoas que serve de orientação na dissecção. Especial atenção deve ser dada à dissecção de sua parte superior em função da proximidade com as veias hepáticas.

Do lado esquerdo é necessária a mobilização do cólon esquerdo medialmente com incisão do ligamento esplênico lateral, até o fundo gástrico para que facilite a rotação em bloco do baço e pâncreas. A veia renal esquerda é identificada e sua porção superior é dissecada onde está facilmente a veia suprarrenal esquerda. A utilização de equipamentos de alta definição tem pemitido com maior frequência a identificação das artérias suprarrenais. Normalmente encontram-se 3 ramos, um superior e maior, ramo da artéria frênica inferior, um ramo direto da aorta e outro ramo originário da artéria renal. Procede-se a dissecção medial junto à aorta com o controle destas artérias que podem ser clipadas ou cauterizadas. A face lateral é a última a ser dissecada para facilitar a exposição do hilo da glândula.[42,43]

Retroperitoneal lateral

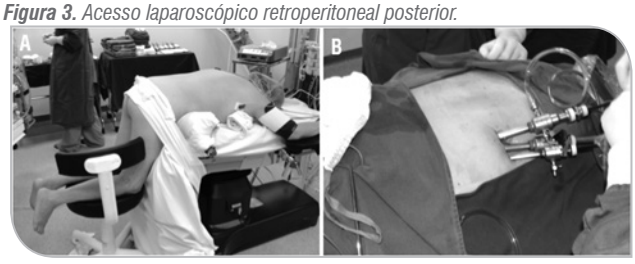
Nesta técnica o paciente é posicionado em decúbito lateral a 90 graus. Identifica-se a ponta da décima segunda costela e a crista ilíaca superior, faz-se uma incisão de 2 cm no meio do trajeto entre essas duas estruturas na linha axilar posterior onde se tem acesso ao retroperitônio com dissecção digital ou com balão dilatador. A principal estrutura de orientação anatômica é o músculo psoas, sendo que o gás também é importante na criação do espaço. Após a criação do espaço, dois trocartes são colocados na linha axilar média, e um último trocarte é colocado na linha axilar anterior na mesma altura do primeiro. Esta abordagem permite um rápido acesso à glândula suprarrenal, porém o cirurgião precisa estar familiarizado com esta anatomia cirúrgica.[44] A técnica retroperitoneal deve ser de escolha a pacientes nos quais deseja-se evitar as aderências de cirurgias abdominais anteriores.

Assim como nas outras videocirurgias urológicas, não há diferenças significativas entre o acesso transperitoneal e retroperitoneal com relação aos dados operatórios e convalescença, sendo que a definição da técnica a ser utilizada deve ser de acordo com a preferência e familiaridade ao acesso do cirurgião.[42,43,45,46]

Retroperitoneal posterior

Esta técnica é pouco utilizada em nosso meio em função da baixa familiaridade com a anatomia posterior, porém permite um rápido acesso à glândula adrenal, e está indicada a pacientes com cirurgia abdominal prévia. Deve ser evitada em pacientes com tumores volumosos. O paciente é posicionado em decúbito ventral; em posição de canivete com os joelhos apoiados. Uma incisão é feita abaixo da borda inferior da décima segunda costela, lateralmente ao músculo paravertebral. Uma dissecção romba é realizada até acessar o retroperitônio e então procede-se a colocação do trocarte. Inicia-se a insuflação com 18 mmHg de Co_2 para a abertura do espaço retroperitoneal e posterior colocação dos trocartes[47,48] (Figura 3).

Figura 3. *Acesso laparoscópico retroperitoneal posterior.*



Arquivo Pessoal

LESS

A cirurgia por portal único vem sendo utilizada em patologias benignas adrenais demonstrando ser um método seguro e factível, porém em nossa experiência pessoal, é de maior grau de dificuldade técnica que o método laparoscópico tradicional, tanto pela via retroperitoneal quanto pela via transperitoneal.[49-52] Assim como em outros procedimentos urológicos, estudos prospectivos randomizados com grandes séries serão

necessários para definir se há vantagens da cirurgia de portal único sobre as outras abordagens existentes.[53-55]

Robótica

Apesar de não ser considerado um procedimento de alta complexidade técnica, vários centros vêm utilizando a cirurgia robótica para o tratamento dos tumores adrenais, tanto pelo acesso transperitoneal quanto retroperitoneal lateral e posterior. Não há, porém, grandes séries comparando com a técnica laparoscópica tradicional.[56] A curva de aprendizado tende a ser menor com a técnica robótica, porém os custos dificultam a expansão desta abordagem em nosso meio.[57]

Em função de maior precisão cirúrgica, a cirurgia robótica vem apresentando grande aplicação na realização de adrenalectomias parciais.[58,59]

Adrenalectomia parcial

A indicação de adrenalectomia parcial ainda não está bem estabelecida, porém tem sido mais frequentemente utilizada em pacientes com lesões bilaterais, em pacientes com lesão em glândula adrenal única e em pacientes jovens com o objetivo de minimizar o risco de insuficiência adrenal e reposição de corticoides.[60,61]

Pode ser indicada em lesões benignas secretoras como aldosteronomas (síndrome de Conn), tumores produtores de cortisol (síndrome de Cushing) e feocromocitomas.[62]

A localização do tumor é o critério mais importante para definir a viabilidade da ressecção parcial da glândula, os localizados anteriormente e na face lateral são os mais viáveis para a preservação; já os tumores posteriores são os que apresentam maior grau de dificuldade técnica.

A secção parcial da glândula adrenal pode ser feita com bisturi harmônico ou com Ligasure™ (Covidien) 5 mm. Pelo fato de a glândula adrenal ser um órgão pequeno e de consistência frágil, torna-se difícil a utilização de endograpeadores vasculares na sua abordagem parcial.

Outro fator determinante é o tamanho dos tumores, sendo ideal que a lesão tenha no máximo 4,0 cm. Em um estudo conduzido por Kalady a média de tamanho das lesões ressecadas em adrenalectomia parcial foi de 2,6 cm. Os dados operatórios, pós-operatórios e complicações são similares aos da adrenalectomia total.[62,63]

A taxa de recorrência varia de 3% a 21% (os principais fatores responsáveis por esses índices são, além da margem cirúrgica comprometida, doença multifocal e lesões microscópicas não diagnosticadas.[61,62]

Acima de 90% dos pacientes submetidos a adrenalectomia parcial permanecerão corticoide-independente. Alguns estudos sugerem que de 15 a 30% de adrenal residual já seja o suficiente para uma função adrenal satisfatória. Nos pacientes com glândula suprarrenal contralateral normal justifica-se a adrenalectomia parcial principalmente em função dos seguintes fatores: baixo risco cirúrgico, baixo risco de recorrência e risco quase nulo de doença maligna.[64]

Complicações

A taxa de complicações em adrenalectomia laparoscópica varia em cerca de 6% para complicações maiores e 10% para complicações menores, podendo estas serem relacionadas ao procedimento cirúrgico ou gravidade da doença preexistente.[65] O índice de conversão para a técnica aberta varia de 2 a 12%, sendo em média de 5%. Não existem estudos que comprovem que a lateralidade, tipo da doença, e o volume das lesões sejam responsáveis por maiores índices de complicações pós-operatórias.[66]

Considerações finais

Algumas questões importantes no tratamento dos tumores benignos da adrenal ainda são motivo de controvérsias; dentre eles destacamos o seguimento dos incidentalomas, o limite das técnicas minimamente invasivas e quando indicar a adrenalectomia parcial. Estudos com grandes séries e com seguimento de longo prazo serão necessários para definir estas e outras condutas no tratamento desses tumores.

Referências

1. Lazúrová I. Adrenal incidentalomas - is the present management rational? VnitrLek. 2010 Sep;56(9 Suppl):961-6.
2. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):2004-15.
3. Gaillard S, Meyer P.The adrenal incidentaloma: disease of modern era. Rev Med Suisse. 2009 Apr 8;5(198):774-8
4. Meyer A, Behrend M. State of the art management of adrenal masses -"how to do it". Eur J Med Res. 2006 Sep 29;11(9):397-404.
5. Saunders BD, Wainess RM, Dimick JB, Upchurch GR, Doherty GM, Gauger PG. Trends in utilization of adrenalectomy in the United States Have indications changed? World J Surg. 2004 Nov;28(11):1169-75.
6. Grogan RH, Mitmaker E, Vriens MR, Harari A, Gosnell JE, Shen WT, Clark OH, Duh QY. Adrenal incidentaloma: does an adequate workup rule out surprises? Surgery. 2010 Aug;148(2):392-6
7. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Sep;95(9):4106-13
8. Terzolo M., Bovio S. Pia A, Reimondo G, Angeli A. Management of Adrenal incidentaloma Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol. 2009Apr23(2):233-43.
9. O'Neill CJ, Spence A, Logan B, Suliburk JW, Soon PS, Learoyd DL, Sidhu S B Sywak MS. Adrenal incidentalomas: risk of adrenocortical carcinoma and clinical outcomes.J Surg Oncol. 2010 Oct 1;102(5):450-3.
10. Ng VW, Ma RC, So WY, Choi KC, Kong AP, Cockram CS, Chow CC. Evaluation of functional and malignant adrenal incidentalomas. Arch Intern Med. 2010 Dec 13;170(22):2017-20
11. Comleckci A, Yener S. Eraslan S. Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience. Endocrine. 2010 Feb;37(1):40-6.
12. Ghosh S. Jones M, Swaminathan K.J Adrenal incidentalomas: a simple guide to a disease of modern technology. R Coll Physicians Edinb. 2010 Dec;40(4):314-6.
13. Graham DJ, McHenry CR. The adrenal incidentaloma: guidelines for evaluation and recommendations for management. Surg Oncol Clin N Am. 1998 Oct;7(4):749-64
14. Oki K, Yamane K, Nakanishi S, Shiwa T, Kohno N. Influence of adrenal subclinical hypercortisolism on hypertension in patients with adrenal Incidentaloma Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2012 Apr;120(4):244-7
15. Kasperlik-Załuska AA, Otto M, Cichocki A, Rosłonowska E, Słowi -ska- , Jeske W, Papierska L, Zgliczy-ski W. Incidentally discovered adrenal tumors: a lesson from observation of 1,444 patients. Horm Metab Res. 2008 May;40(5):338-41.
16. Ballian N, Adler JT, Sippel RS, Chen H. Revisiting adrenal mass size as an indication for adrenalectomy. Surg Res. 2009 Sep;156(1):16-20.
17. Ctvrtlík F, Herman M, Student V, Tichá V, Minarík J.Eur J Radiol. 2009 Feb;69(2):243-52. Differential diagnosis of incidentally detected

adrenal masses revealed on routine abdominal CT. Eur J Radiol. 2009 Feb;69(2):243-52.
18. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? Eur J Endocrinol. 2009 Oct;161(4):513-27
19. Vieira H, Brain C. Cushing syndrome associated with an adrenal tumour. BMJ Case Rep. 2012 Aug 27;2012
20. Clark D 3rd, Ahmed MI, Calhoun DA Resistant hypertension and aldosterone: an update Can J Cardiol. 2012 May;28(3):318-25.
21. Abad-Cardiel M, Alvarez-Álvarez B, Luque-Fernandez L, Fernández-Cruz A, Martell-Claros Hypertension caused by primary hyperaldosteronism: increased heart damage and cardiovascular risk. N.Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2013 Jan;66(1):47-52.
22. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC.High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1994 Apr;21(4):315-8.
23. Conzo G, Musella M, Corcione F, De Palma M, Ferraro F, Palazzo A, D, Colantuoni V, Santini L. Laparoscopic adrenalectomy, a safe procedure for pheochromocytoma. A retrospective review of clinical series. Int J Surg.2012 Dec 23. 2012.
24. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Novick AC: Succesful outcomes in pheochromocytoma in the modern area J Urol1999 ;161:764-767
25. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, Benn DE, Robinson BG, Sippel RS, Sidhu SB. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. Oncologist. 2008 Jul;13(7):779-93.
26. Lucon AM, Pereira MA, Mendonça BB, Halpern A, Wajchenbeg BL, Arap S. Pheochromocytoma: Study of 50 cases. J Urol. 1997;157:1208–12
27. Desmonts JM, le Houelleur J, Remond P, Duvaldestin P. Anaesthetic management of patients with pheochromocytoma: A review of 102 cases. Br J Anaesth. 1977;49:991-8.
28. Sukhminder Jit Singh Bajwa, Sukhwinder Kaur Bajwa Implications and considerations during pheochromocytoma resection: A challenge to the anesthesiologist Indian J Endocrinol Metab. 2011 October; 15(Suppl4): S337–S344.
29. Duane J. Myklejord, Undiagnosed Pheochromocytoma: The Anesthesiologist Nightmare. Clin Med Res. 2004 February; 2(1): 59–62.
30. P Daggett, I Verner, M Carruthers. Intraoperative management of phaeochromocytoma with sodium nitroprusside.Br Med J. 1978 July 29; 2(6133): 311–313.
31. Yanbo W., Haifeng Z., Chunxi W. Retroperitoneal laparoscopy rather than an open procedure for ressection of pheochromocytomas could minimize intraoperative blood pressure flutuactions and transfusion events. Int. Urol. Nephrol.2011 Jun 43(2)353-7
32. Kasahara T, Nishiyama T, Takahashi K. Laparoscopic adrenalectomy for phechromocytoma: evaluation of experience and strategy at a single institute. BJU Int. 2009 Jan;103(2):218-22.
33. Perry KA, El Youssef R, Pham TH, Sheppard BC. Laparoscopic adrenalectomy for large unilateral pheochromocytoma: experience in a large academic medical center. Surg Endosc. 2010 Jun;24(6):1462-7.
34. Zelinka T, Musil Z, Dušková J, Burton D, Merino MJ, Milosevic D, Widimský J Jr, Pacak K. Metastatic pheochromocytoma: does the size and age matter? Eur J Clin Invest. 2011 Oct;41(10):1121-8.
35. Gagner,M; Lacroix, A; Bolte, E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. New Engl. J. Med.1992, v. 327, p.1003-1006.
36. Lezoche E, Guerrieri M, Feliciotti F, Paganini AM, Perretta S, Baldarelli M, Bonjer J, Miccoli P. Anterior, lateral, and posterior retroperitoneal approaches in endoscopic adrenalectomy. Surg Endosc. 2002 Jan;16(1):96-9
37. Gullà N, Patriti A, Lazzarini F, Capitanucci L, Fabbri B, Tristaino B. Transperitoneal anterior access in video-laparoscopic adrenalectomy. Minerva Chir. 2000 Jul-Aug;55(7-8):569-74.
38. Lezoche E, Guerrieri M, Crosta F, D'Ambrosio G, Lezoche G, Campagnacci R. Perioperative results of 214 laparoscopic adrenalectomies by anterior transperitoneal approach.Surg Endosc. 2008 Feb;22(2):522-6.
39. Castilho LN, Simoes FA, Santos AM, RodriguesTM Pheochromocytoma: a long-term follow-up of 24 patients undergoing laparoscopic adrenalectomy. Int Braz J Urol. 2009 Jan-Feb;35(1):24-31.
40. Tai CK, Li SK, Hou SM, Fan CW, Fung TC, Wah MK.Laparoscopic adrenalectomy: Comparison of lateral transperitoneal and lateral retroperitoneal approaches. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2006 Jun;16(3):141-5.
41. Kneist W, Vetter G, Kann P, Jaursch-Hancke C, Heintz A, Hommel G, Junginger T. Chirurg.The choice between transperitoneal and retroperitoneal adrenalectomy. A prospective study. Chirurg. 2004 Nov;75(11):1098-103.
42. Zacharias M, Haese A, Jurczok A, Stolzenburg JU, Fornara PTransperitoneal laparoscopic adrenalectomy: outline of the preoperative management, surgical approach, and outcome. Eur Urol. 2006 Mar;49(3):448-59.
43. Zhang X, Fu B, Lang B, Zhang J, Xu K, Li HZ, Ma X, Zheng T. Technique of anatomical retroperitoneoscopic adrenalectomy with report of 800 cases. J Urol. 2007 Apr;177(4):1254-7.
44. Tobias-Machado M, Rincón Ríos F, Tulio Lasmar M, Tristão R, Hermínio Forseto P Jr, Vaz Juliano R, Wroclawski ER. Laparoscopic retroperitoneal adrenalectomy as a minimally invasive option for the treatment of adrenal tumors Arch Esp Urol. 2006 Jan-Feb;59(1):49-54
45. Hemal AK, Kumar R, Misra MC, Gupta NP, Chumber S. Retroperitoneoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: comparison with open surgery. JSLS. 2003 Oct-Dec;7(4):341-5.
46. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, Ommer A, Groeben H, Peitgen K, Janssen OE, Philipp T, Neumann HP, Schmid KW, Mann K.Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. Surgery. 2006 Dec;140(6):943-8; discussion 948-50.
47. Walz MK, Groeben H, AlesinaPF.Single-access retroperitoneoscopic adrenalectomy (SARA) versus conventional retroperitoneoscopic adrenalectomy (CORA): a case-control study.World J Surg. 2010 Jun;34(6):1386-90.
48. Branco AW, Kondo W, Stunitz LC, Filho AJ, de George MA. Transumbilical laparoscopic urological surgery: are special devices strictly necessary?BJU Int. 2009 Oct;104(8):1136-42
49. Branco AW, Kondo W, Stunitz LC, Neto SR, Nascimento CC, Filho AJ. Adrenalectomy by retroperitoneal laparoendoscopic single site surgery. JSLS. 2010 Oct-Dec;14(4):571-5.
50. Kaouk JH, Autorino R, Kim FJ, Han DH, Lee SW, Yinghao S, Cadeddu JA, Derweesh IH, Richstone L, Cindolo L, Branco AW, Greco F, Allaf M, Sotelo R, Liatsikos E, Stolzenburg JU, Molina WR, Stein RJ, Rha KH.etal. Laparoendoscopic single-site surgery in urology: worldwide multi-institutional analysis of 1076 cases.Eur Urol. 2011 Nov;60(5):998-100
51. Autorino R, Kaouk JH, Yakoubi R, Rha KH, Stein RJ, White WM, Stolzenburg JU, , Liatsikos E, , Branco AW, Greco F, Allaf M, Sotelo R, Richstone L, Yinghao S, Kim FJ, Cadeddu JA. et al. Urological laparoendoscopic single site surgery: multi-institutional analysis of risk factors for conversion and postoperative complications. J Urol. 2012 Jun;187(6):1989-94.
52. Han DH, Lim MS, Seo JW, Jeong BC, Rha KH.Laparoendoscopic single site adrenal surgery. Arch Esp Urol. 2012 Apr;65(3):336-41
53. Rane A, Cindolo L, Schips L, De Sio M, Autorino R. Laparoendoscopic singlesite (LESS) adrenalectomy: technique and outcomes. World J Urol. 2012 Oct;30(5):597-604.
54. Yoshimura K, Okubo K, Matsui Y, Nishiyama H, Ogawa O. Laparoendoscopic single-site surgery for left adrenalectomy: standardization of technique.J Endourol. 2011 Jun;25(6):1031-5.
55. Wu JC, Wu HS, Lin MS, Chou DA, Huang MH. Comparison of robot-assisted laparoscopic adrenalectomy with traditional laparoscopic adrenalectomy - 1 year follow-up.SurgEndosc. 2008 Feb;22(2):463-6.
56. Asher KP, Gupta GN, Boris RS, Pinto PA, Linehan WM, Bratslavsky G.Robot-assisted laparoscopic partial adrenalectomy for pheochromocytoma: the National Cancer Institute technique.Eur Urol. 2011 Jul;60(1):118-24.
57. Boris RS, Gupta G, Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G.Robot-assisted laparoscopic partial adrenalectomy: initial experience.Urology. 2011 Apr;77(4):775-80.
58. Krane LS, Shrivastava A, Eun D, Narra V, Bhandari M, Menon M. A four -step technique of robotic right adrenalectomy: initial experience. BJU Int. 2008 May;101(10):1289-92.
59. Cavallaro G.,Polistena A, De Toma G. Laparoscopic adrenal sparing-surgery: personal experience, review on technical aspects. Updates Surg2011 Mar;63(1):35-8
60. Deborah R. Kaye, Peter A. Pinto, Gennady Bratslavsky et al. Partial Adrenalectomy: An Underutilized First Line Therapy for Small Adrenal Tumors. J Urol. 2010 July:184(1):18-25)
61. Jacobs JK, Goldstein RE, Geer RJ. Laparoscopic adrenalectomy. A new standard of care. Ann Surg. 1997;225:495
62. Lee JE,Curley SA, Gagel RF, et al. Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. Surgery.1996;120:1061
63. Sanford T. LinehanWM, Bratslavsky G. Surgical and Functional Outcomes of Partial Adrenalectomy for Pheochromocytoma in Patients with a Solitary Adrenal Gland.Journal of Urology. 2009;181:9
64. Brauckhoff M, Gimm O, Than PN, et al. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early post operative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. Surgery. 2003;134:1020
65. Castilho LN, Mitre AI, Arap S. Laparoscopic adrenal surgery in a Brazilian center.Castilho LN, Mitre AI, Arap S. J Endourol. 2003 Feb;17(1):11-8.
66. Tsuru, N.; Suzuki, K.; Ushiyama, T.;Ozono, S. Laparoscopic adrenalectomy for large adrenal tumor. J. Endourol., v.19, p 537-540,2005.

Capítulo 59

Dr. Misael Wanderley dos Santos Jr.
Dr. Rógerson Tenório de Andrade

Carcinoma de adrenal

Palavras-chave: tumor de adrenal, neoplasia de glândula adrenal, carcinoma de adrenal, incidentaloma de adrenal, tumor maligno da glândula adrenal

Introdução

O carcinoma de adrenal (CA) é uma neoplasia incomum, de alta agressividade que se origina do córtex adrenal. Classicamente é caracterizado por grandes massas que ao diagnóstico invadem os tecidos circunvizinhos e apresentam metástases a distância. Com a maior utilização dos métodos diagnósticos de imagem, a incidência de detecção incidental numa fase mais precoce vem aumentando.[1] Massas adrenocorticais são comuns; incidentalomas estão presentes em 5-15% das autópsias na população adulta. Os resultados de exames tomográficos sugerem que a taxa de prevalência de incidentalomas é de 1-5%, mas dentre estes um pequeno número será maligno.[2]

Epidemiologia

A incidência do CA é estimada em 1 a 2 casos/ 1.000.000[3], representa 0,05-0, 2% de todos os cânceres e 0,2% das mortes por câncer.[1,4] Apesar de poderem surgir em qualquer idade apresentam uma distribuição etária bimodal, com um pico de incidência antes dos 5 anos e outro nas quarta e quinta décadas de vida.[5,6] A maioria dos carcinomas de adrenais (CAs) são unilaterais, mas em 2-6% encontramos tumores bilaterais[5,7,8], e alguns autores referem o lado esquerdo como o mais acometido.[3,5,8] Não existe predileção racial específica, e tende a ser mais frequente no sexo feminino, numa relação de 2,5-3:1.[3,4,9]

Na região Sul e Sudeste do Brasil a incidência de CA em crianças é de 3,4 a 4,2 casos/1.000.000, cerca de 10 vezes maior que a incidência mundial.[10] A explicação para essa elevação da incidência ainda não é totalmente definida, entretanto uma mutação no gene TP53 encontrada na maioria das crianças afetadas parece estar associada a esse risco mais elevado.[11,12]

Classificação

Os CAs podem ser classificados de várias formas. A classificação mais utilizada, e de grande relevância clínica, é a subdivisão em tumores funcionantes ou não funcionantes, de acordo com a elaboração de hormônios adrenocorticais (glicocorticoides, mineralocorticoides, androgênios, estrogênios).[13] Cerca de 60% dos casos são de tumores funcionantes, mais frequentes na infância do que nos adultos.[13,14]

Outro método é subdividir os CAs em sindrômicos ou esporádicos, de acordo com sua associação ou não com síndromes genéticas. Mais frequentemente os CAs são esporádicos, e entre as síndromes genéticas complexas encontramos:

Síndrome de Li-Fraumeni, resulta de uma mutação do gene TP53, favorece uma susceptibilidade familial a uma variedade de cânceres, incluindo tumores adrenocorticais (carcinomas, adenomas), sarcomas, leucemias, e cânceres de mama, cérebro, pulmão, e laringe.

Complexo de Carney é composto por displasia adrenal nodular pigmentada, mixomas cardíacos, mixomas cutâneos, tumores testiculares e neoplasias endócrinas.

Síndrome de Beckwith-Wiedemann é uma doença congênita caracterizada pelo crescimento excessivo pré e pós-natal, macroglossia, e defeitos da parede anterior do abdômen.

Na Polipose Adenomatosa Familiar de Coli, encontramos múltipla polipose adenomatosa e cânceres do cólon e do reto, tumores de tireoide, hepatoblastoma, e tumores adrenocorticais (carcinomas, adenomas).

A Neoplasia endócrina múltipla, tipo 1, causa tumores de hipófise, paratireoide e pancreáticos; adenomas ou hiperplasia adrenal, e, muito raramente, carcinoma adrenocortical.[1]

Biologia molecular

A tumorigênese do CA ainda não está esclarecida, entretanto, alguns estudos têm auxiliado na elucidação dos fenômenos moleculares envolvidos[11,12,15,16], mas devido à baixa incidência de carcinomas, os estudos têm incluído pequeno número de amostras e isso explica, em parte, a disparidade de genes encontrados. Os marcadores moleculares que recebem maior destaque são:

As mutações inativadoras no gene supressor tumoral TP53. O gene TP53 codifica uma importante proteína supressora tumoral, a P53, capaz de interromper o ciclo celular e induzir apoptose quando há dano ao DNA. Portanto, a perda da atividade da P53 pode promover ou facilitar o desenvolvimento do câncer.[17,18]

A hiperexpressão do IGF2 (*Insulin-like Growth Factor 2*) tem sido demonstrada em 90% de tumores adrenocorticais malignos.[17] O sistema IGF exerce um efeito crucial no desenvolvimento e crescimento fisiológico da glândula adrenal.[19] O IGF2 promove mitogênese pela interação com o receptor de IGF1 (IGF1R), e a expressão aumentada do IGF2/IGF1R pode iniciar uma cascata de eventos moleculares que induzem à malignidade.[20]

Mutações no gene CTNNB1 foram encontradas em 6% dos CAs pediátricos e em 36-55% dos adultos. Essa mutação promove o acúmulo de β-caterina no citoplasma que estimula um grupo de fatores de crescimento da via Wnt.[17,21]

Além disso, os miRNAs, uma nova classe de pequenos RNAs reguladores da expressão gênica, podem participar da tumorigênese adrenocortical. Seis tipos de mi-RNAs foram encontrados alterados nos carcinomas em relação aos adenomas.[17,22]

Apresentação clínica

A clínica encontrada no paciente com CA vai depender da produção ou não de hormônios ativos.

Carcinomas não funcionantes: estes tumores representam aproximadamente 40% dos pacientes com CA. São mais comuns em pacientes mais velhos e parecem progredir mais rapidamente do que os tumores funcionantes. Por terem crescimento silencioso são identificados em estágios mais avançados, apresentando-se como grandes massas, palpáveis em 40-50% dos casos, e com sintomas relacionados ao efeito de massa, tipicamente, dor abdominal, dor nas costas, distensão abdominal, febre, perda de peso, ou sintomas relacionados a metástases.[1,14]

Em até 25% dos casos os carcinomas são encontrados por acaso, durante um ou outro exame radiológico, e quando descobertos incidentalmente, tendem a ser menores e de melhor prognóstico.[3,23] A apresentação tardia com metástases para os nódulos linfáticos regionais e paraaórticos, pulmão, fígado e osso representa um percentual importante entre os tumores não funcionantes (30%).[14,24]

Carcinomas funcionantes: os tumores funcionantes totalizam aproximadamente 60% dos casos, entre as crianças acometem 70-85% dos pacientes, enquanto entre os adultos apenas 15-30%.[13,14,25] Diferentemente dos adenomas que secretam predominantemente o cortisol, os CAs secretam uma variedade de hormônios, incluindo cortisol, andrógenos, estrógenos e aldosterona.[1] Em adultos encontramos 30% de pacientes com síndrome de Cushing, 20% com virilização, e 10-20% com uma associação dos dois. Feminização e hiperaldosteronismo são bastante raros.[5,25]

Em crianças, a síndrome de virilização representa mais de 80% dos casos, enquanto a síndrome de Cushing isolada é bem menos frequente (6%). Virilização (nas meninas) ou puberdade precoce (em meninos) é a apresentação mais comum de um CA funcional.[5,26]

São características de malignidade uma síndrome de Cushing de início rápido, associada a características virilizantes, e a cossecreção de andrógenos com vários subtipos de esteroides, já que os tumores benignos secretam apenas uma única classe de esteroide.[3,26,27]

Na síndrome de Cushing os sintomas são variados, mas a maioria dos pacientes apresenta obesidade centrípeta, fácies arredondada, adelgaçamento da pele, atrofia muscular, intolerância a glicose e hipertensão. O hirsutismo, a acne facial, a dismenorreia/amenorreia, e aumento de libido são frequentes nas mulheres com um componente de virilização.[8]

A feminização ocorre em menos de 6% dos casos, e caracteriza-se clinicamente por ginecomastia. Comparado com os tumores virilizantes, os feminizantes apresentam um tamanho e agressividade maior e são mais frequentes no sexo masculino.[5,9]

O hiperaldosteronismo ocorre em aproximadamente 2-3% dos casos, é caracterizado por hipocalemia e hipertensão. Em alguns casos encontramos hipercortisolismo maciço secundário ao efeito mineralocorticoide do cortisol.[3]

Patologia

Os achados histológicos nem sempre permitem a diferenciação entre os tumores benignos e malignos de adrenal, principalmente se forem obtidos a partir de amostras de biópsia, no entanto, existem critérios macroscópicos e microscópicos que favorecem malignidade.[28-31]

Critérios macroscópicos

- Peso do tumor superior a 500 g
- Tamanho superior a 10 cm
- Superfície de corte grosseiramente lobulada
- Áreas de necrose, calcificação ou hemorragia no tumor
- Invasão da cápsula tumoral.

Critérios microscópicos (Escore de Weiss)[29]

- Alto grau nuclear

- Número de mitoses superior a 5, em 50 campos de alta resolução
- Figuras de mitose atípicas
- Mais de 75% das células tumorais com citoplasma eosinofílico
- Arquitetura difusa em mais de 35% do tumor
- Necrose
- Invasão de estruturas venosas
- Invasão das estruturas sinusoidais
- Invasão capsular.

Para sugerir malignidade devem ser preenchidos pelo menos quatro critérios dos acima.

Estadiamento

O sistema de estadiamento mais recente para CA foi proposto pelo "*American Joint Committee on Cancer*" e utiliza os princípios do TNM[32] (Tabela 1). Dentre os sistemas anteriores o mais aceito é o de Sullivan e cols.[33] que separa os pacientes em grupos levando em consideração a evidência de invasão de órgãos adjacentes, o envolvimento linfático e a doença metastática. Lee e cols.[34] propuseram alterações no método de Sullivan e cols., com o objetivo de refletir uma melhor evolução e prognóstico da enfermidade (Tabela 2).

Os locais mais comuns de metástases são o fígado (50%), pulmão (45%), nódulos linfáticos (30%) e ossos (13%). A invasão por contiguidade do rim ocorre em cerca de 26% dos casos e da veia cava em 1,4%.[35]

Tabela 1. *Estadiamento TNM do carcinoma adrenocortical.*

TNM	Descrição
Tumor primário (T)	
Tx	Tumor primário não avaliado
T0	Sem evidência de tumor
T1	≤ 5 cm com ausência de doença extra-adrenal
T2	> 5 cm com ausência de doença extra-adrenal
T3	Tumor de qualquer tamanho com infiltração local, mas sem invadir órgãos adjacentes[a]
T4	Tumor de qualquer tamanho com invasão de órgãos adjacentes
Linfonodos regionais[b] (N)	
Nx	Linfonodos regionais não avaliados
N0	Sem evidência de metástase para linfonodo regional
N1	Linfonodos regionais positivos
Metástase a distância (M)	
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Presença de metástase a distância

[a] Orgãos adjacentes incluem rim, diafragma, grandes vasos, pâncreas e fígado
[b] Linfonodos regionais são os hilares, paraaórtico e paracavais abdominais

Tabela 2. *Estadiamento dos tumores adrenais.*

	Sullivan et al.	Lee et al.
I	T1, N0, M0	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0 ou T1-2, N1, M0	T3-4, N0-1, M0 ou T1-2, N1, M0
IV	T4, N0, M0 ou T3, N1, M0 ou T1-4, N0-1, M1	T1-4, N0-1, M1
T1: Tumor inferior a 5 cm		
T2: Tumor superior a 5 cm		
T3: Infiltração local alcançando órgãos vizinhos (sem infiltrá-los)		
T4: Infiltração dos órgãos vizinhos		
N1: Linfonodos positivos		
M1: Metástases a distância		

Adaptado de Sepulveda et al.[8]

Diagnóstico

Avaliação laboratorial

Na avaliação inicial de uma massa suspeita de CA devem ser realizados testes de triagem para identificar a produção de hormônios em excesso, determinando a funcionalidade do tumor e diferenciando de um feocromocitoma.[8]

Os melhores testes para avaliar a síndrome de Cushing são: a dosagem sérica do cortisol e ACTH; o teste de supressão com dexametasona (1 mg); e a dosagem de cortisol urinário em 24 horas.

Para o hiperaldosteronismo usamos a dosagem do potássio sérico, a aldosterona plasmática e a atividade da renina plasmática.

Nas síndromes de virilização/feminização pesquisamos os androgênios adrenais (androstenediona, DHEA), testosterona, 17-OH-progesterona, estradiol e/ou estrona séricas, e a excreção urinária em 24 horas de 17-cetosteroides.

Para a exclusão de feocromocitoma deve ser solicitada a dosagem de 24 horas das catecolaminas e metanefrinas urinárias.

Estudos de imagem

Anomalias em topografia de adrenais como achados incidentais de exames de imagem como ultrassonografia ou tomografia computadorizada do abdômen representam o cenário mais comum no diagnóstico desta doença. Os CAs geralmente são grandes na apresentação inicial, variam de 2 a 25 cm (média de 9 cm). Cerca de 70% deles são superiores a 6 cm[36], sendo bilateral em 2-10% dos casos. O achado de doença metastática fecha o diagnóstico definitivo de malignidade.[1,36] Contudo, outros achados sugerem que uma massa adrenal possa ser um carcinoma: tamanho tumoral maior que 4 cm, necrose central ou hemorragia intratumoral, margens irregulares, realce heterogêneo ao contraste, calcificações, invasão em estruturas adjacentes, e invasão de veia renal ou veia cava inferior.[37-39] O tamanho tumoral superior a 4 cm e o

realce heterogêneo ao contraste são os achados mais sugestivos de malignidade.[38]

Tomografia axial computadorizada (TAC)

A TAC é o exame de eleição para a avaliação de uma lesão de suprarrenal, com sensibilidade de 84% e especificidade de 98%.[1] Na TAC sem contraste os CAs se apresentam como massas heterogêneas deslocando estruturas adjacentes. Essa heterogenicidade é atribuída às áreas de necrose. A necrose está presente em todos os tumores superiores a 6 cm.[36] No entanto, as lesões pequenas podem ser homogêneas.[40] A aferição da atenuação de lesões adrenais é de grande valor na diferenciação entre massas benignas e malignas. Os CAs raramente têm valor de atenuação inferior a 10 HU. A especificidade desse limiar para a identificação de adenomas é de 98%.[41]

Com a administração de contraste há um realce maior na periferia do tumor, típico de tumores heterogêneos. Os CAs habitualmente retêm contraste, e a medição do *washout* após 15 minutos da administração do contraste é útil na diferenciação das lesões benignas. Os CAs apresentam um *washout* absoluto inferior a 60%, e relativo, inferior a 40%.[42,43]

Calcificações são vistas em 30% dos pacientes com CA, 10% dos com feocromocitoma, e são raros nos adenomas.[1] A TAC também é útil na avaliação da invasão local e das metástases a distância. A preservação do plano de gordura em torno do tumor indica que não há invasão local. Quando existe pouca gordura retroperitoneal, pode ser impossível determinar se o tumor invadiu órgãos adjacentes[37] (Figura 1 e Figura 2).

Figura 1.

Figura 2.

Ressonância nuclear magnética (RNM)

Na RNM, o sinal do CA é tipicamente isointenso ou ligeiramente hipointenso em relação ao parênquima hepático na janela T1. Entretanto, alto sinal em T1 pode ser encontrado em função da presença de hemorragia intratumoral. Na janela T2, o CA é geralmente hiperintenso ao parênquima hepático.[1] Com a administração de contraste ocorre realce importante da lesão, com *washout* lento.[3]

A RNM tem se mostrado superior à TAC na avaliação da presença de invasão de veia renal ou veia cava inferior;[44] nos demais aspectos da avaliação tumoral não há evidência de que a RNM seja superior a TAC. Tem sensibilidade de 89% e especificidade de 99%.

Recentemente, tem se utilizado a RNM com espectrometria de prótons no estudo da diferenciação entre adenomas e carcinomas de adrenais, feocromocitomas e metástases adrenais.[45] E apesar de algumas críticas sobre esse estudo a técnica parece oferecer potencial para ajudar a distinguir entre as massas adrenais.[1,46]

PET

PET *scan* com marcador FDG pode diferenciar as massas adrenais malignas em função de sua intensa atividade metabólica'; no entanto, quando a captação de FDG é apenas modesta, a probabilidade entre benigno e maligno é quase igual[47], mas a FDG-PET combinada com TAC com contraste tem sensibilidade de 100% e especificidade de 87-97% para a identificação de massas adrenais malignas.[48] Entretanto, o aspecto mais importante de PET é a sua capacidade para detectar metástases a distância.[1]

Biópsia percutânea

A biópsia aspirativa por agulha fina pode ser guiada por tomografia computadorizada ou ultrassonografia. Não tem nenhum papel na determinação do diagnóstico de incidentalomas suprarrenais por causa da probabilidade mínima de um diagnóstico definitivo como do potencial para a semeadura do tumor para o retroperitônio. Atualmente, a única indica-

ção em que se justifica tal procedimento está na avaliação de pacientes com um tumor maligno conhecido, a fim de excluir metástases adrenais. Nunca se deve realizar uma biópsia em qualquer massa adrenal sem primeiro excluir definitivamente um feocromocitoma, caso contrário, o procedimento poderá precipitar uma crise potencialmente fatal.[49]

Tratamento

Tratamento cirúrgico

A ressecção cirúrgica completa continua a ser o único tratamento potencialmente curativo. Após uma ressecção completa a sobrevivência é estimada de 32-50% em 5 anos.[3,5] A manutenção da cápsula tumoral íntegra é fundamental para impedir a propagação do tumor. Se for identificada invasão dos órgãos adjacentes, a ressecção deverá ser realizada em bloco. A invasão da veia cava inferior não deverá ser considerada como doença metastática, mas sim como uma extensão tumoral.[9] Nos estágios mais avançados (III-IV) a realização da cirurgia é controversa. Alguns autores defendem o benefício em termos de qualidade de vida, já outros discordam por não trazer alterações ao prognóstico final.[35]

A abordagem pode ser aberta ou laparoscópica. A cirurgia laparoscópica não é recomendada para tumores maiores do que 6-8 cm, em função do risco aumentado de ferir a cápsula e levar a disseminação do tumor resultando em doença intraperitoneal.[50] A indicação é para tumores pequenos, sem invasão local ou trombo tumoral, e depende da extensão do tumor e experiência da equipe cirúrgica.[51,52] A cirurgia robótica vem sendo utilizada, no entanto, ainda necessita de um acompanhamento mais longo para avaliar a eficácia desse tipo de abordagem.[53]

O tratamento cirúrgico para doença recorrente é uma questão ainda em discussão. Enquanto alguns autores descrevem um aumento na sobrevida dos pacientes com recidiva local que foram submetidos a uma segunda ressecção cirúrgica[54], estudos mais recentes não conseguiram confirmar esses resultados.[35]

Radioterapia

A radioterapia não demonstrou eficácia no tratamento do carcinoma de adrenal. Está indicada apenas a pacientes com alto risco de recorrência local, incluindo aqueles com doença locorregional avançada e ressecção incompleta; pode ser útil no tratamento dos sintomas de metástases ósseas.[55] Recomenda-se a administração de uma dose total > 40 gray (Gy) com frações únicas de 1,8 Gy a 2 Gy.[55]

Tratamento clínico

O tratamento clínico é reservado a pacientes com tumores irressecáveis, pacientes com doença metastática ou aqueles com recorrências e não passíveis de um novo tratamento cirúrgico. O tratamento clínico inclui o tratamento de síndromes decorrentes do excesso de produção de hormônios, a quimioterapia com mitotano ou outros multiagentes, o tratamento e prevenção de complicações potenciais, e as estratégias para cuidados paliativos em pacientes de estado terminal.[1]

Tratamento hormonal

No tratamento dos tumores funcionais o controle da hipersecreção hormonal é uma medida importante, por que os efeitos sistêmicos associados podem impactar significativamente o bem-estar do paciente. Entre os hormônios, especialmente de cortisol, produz uma série de manifestações clínicas que conduzem a uma deterioração da qualidade de vida.

As opções terapêuticas para a síndrome de Cushing incluem mitotano, cetoconazol, metirapona, aminoglutetimida, e etomidato intravenosa, isoladamente ou em várias combinações. Para hiperaldosteronismo, as principais opções terapêuticas são a espironolactona, amilorida, triantereno e anti-hipertensivos (bloqueadores dos canais de cálcio). Antiestrogênios podem incluir citrato de clomifeno, tamoxifeno, toremifeno, e danazol. Antiandrogênios incluem flutamida, ciproterona, bicalutamida, e acetato de megestrol. Cetoconazol, espironolactona e cimetidina também têm um efeito androgênico significativo.[56]

Os medicamentos mais usados hoje são cetoconazol, metirapona e etomidato. Não mostraram um aumento na sobrevida dos pacientes submetidos a esse tipo de terapia.[9]

Quimioterapia

A droga de escolha para o tratamento do CA é o mitotano. Causa a inibição adrenal sem destruição celular, pela inibição da 11-beta-hidroxilase e modificação do metabolismo do cortisol e andrógenos. Seu uso como agente único tem tido uma resposta em cerca de 32% dos pacientes[9], e como terapia adjuvante também demonstrou melhora na sobrevida.[57] Nos casos em que o mitotano falha, regimes de quimioterapia contendo cisplatina isolada ou em combinação com outras drogas são por vezes utilizados, mas ainda não existe consenso sobre o efetivo papel de outras formas de quimioterapia citotóxica.

Prognóstico

Os pacientes que ao diagnóstico estão nos estágios I e II têm sobrevida média de 65% em 5 anos, enquanto os tumores nos estágios III e IV, tem respectivamente, 44% e 7% de sobrevida.[58] A taxa de sobrevida global em 5 anos para todos os pacientes com ACC é de 38%. Recidiva tumoral e doença metastática são comuns, dos pacientes submetidos à ressecção completa, 35-85% desenvolverão a doença recorrente ou metastática.[13]

Referências

1. Bharwani N, Rockal AG, Sahdev A, Gueorgueiv M, Drake W, G1rossman AB, et al. Adrenocortical Carcinoma: The Range of appearances on CT and MIR. AJR. 2011; 196:706-714.
2. Angeli A, Osella G, AlÃ¬ A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. Horm Res. 1997;47(4-6):279-83.
3. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma clinical update. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2027-2037.
4. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:1317-1324.
5. Linda NG, Libertino J. Adrenocortical Carcinoma: Diagnosis, evaluation and treatment. J Urol Jan 2003; 169: 5-11.
6. Chouairy C: Adrenocortical Carcinoma. J Urol 2008; 179: 323.

7. Novakovic K, Ersahin C, Picken M, et al: Malignant adrenal tumors. AUA Update Series 2004;23:241-247.
8. Sepulveda F, Saldias R, Castillo O. Carcinoma Suprarrenal. Rev Chil Urol 2009; 74(1):9-14.
9. Phan AT. Adrenal cortical carcinoma: review of current knowledge and treatment practices. Hematol Oncol Clin North Am 2007; 21(3): 489-507.
10. Sandrini R, Ribeiro RC, De Lacerda L. Childhood adrenocortical tumors. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2027-31.
11. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98(16):9330-5.
12. Latronico AC, Pinto EM, Domenice S, Fragoso MC, Martin RM, Zerbini MC, et al. An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(10):4970-3.
13. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. J Urol 2003; 169:5-11.
14. Nader S, Hickey RC, Sellin RV, Samaan NA. Adrenal cortical carcinoma: a study of 77 cases. Cancer 1983; 52:707-711.
15. Gicquel C, Bertagna X, Gaston V, Coste J, Louvel A, Baudin E, et al. Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. Cancer Res. 2001;61(18):6762-7.
16. Pianovski MA, Cavalli LR, Figueiredo BC, Santos SC, Doghman M, Ribeiro RC, et al. SF-1 overexpression in childhood adrenocortical tumours. Eur J Cancer. 2006;42(8):1040-3.
17. Antonini SRR, Colli LM, Ferro L, Mernejo L, Castro M. Tumores adrenocorticais na criança: da abordagem clínica a avaliação molecular. Arq Bras Endocrinal Metab. 2011;55(8):599-606.
18. Soussi T. The history of p53. A perfect example of the drawbacks of scientific paradigms. EMBO Rep. 2010;11(11):822-6.
19. Ilvesmaki V, Kahri AI, Miettinen PJ, Voutilainen R. Insulin-like growth factors (IGFs) and their receptors in adrenal tumors: high IGF-II expression in functional adrenocortical carcinomas. J Clin Endocrinol Metab. 1993;77(3):852-8.
20. Logie A, Boulle N, Gaston V, Perin L, Boudou P, Le Bouc Y, et al. Autocrine role of IGF-II in proliferation of human adrenocortical carcinoma NCI H295R cell line. J Mol Endocrinol. 1999;23(1):23-32.
21. Bonnet S, Gaujoux S, Launay P, Baudry C, Chokri I, Ragazzon B, et al. Wnt/{beta}-catenin pathway activation in adrenocortical adenomas is frequently due to somatic CTNNB1-activating mutations, which are associated with larger and nonsecreting tumors: a study in cortisol-secreting and -nonsecreting tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):E419-26.
22. Tombol Z, Szabo PM, Molnar V, Wiener Z, Tolgyesi G, Horanyi J, et al. Integrative molecular bioinformatics study of human adrenocortical tumors: microRNA, tissue-specific target prediction, and pathway analysis. Endocr Relat Cancer. 2009;16(3):895-906.
23. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. Endocr Rev 1995; 16:460–484.
24. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med 1990; 322:1195-1201.
25. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons Study Group. World J Surg 2001; 25:891-897.
26. Liou LS, Kay R. Adrenocortical carcinoma in children. Review and recent innovations. Urol Clin North Am 2000; 27(3): 403-21.
27. Abiven G, Coste J, Groussin L, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2650-2655.
28. Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. Hum Pathol 2009; 40:757-768.
29. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol 1984; 8:163-169.
30. van Slooten H, Schaberg A, Smeenk D, Moolenaar AJ. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. Cancer 1985; 55:766-773.
31. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL JR. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. Am J Surg Pathol 1989; 13(3): 202-6.
32. [No authors listed]. Adrenal cortex tumours. In: Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, eds. TNM classification of malignant tumours. New York, NY: Wiley-Blackwell, 2010:270-272.
33. Sullivan M, Boileau M, Hodges CV. Adrenal cortical carcinoma. J Urol 1978; 120:660-665.
34. Lee JE, Berger DH, El-Naggar AK. Surgical management, DNA content and patient survival in adrenal cortical carcinoma. Surgery 1995; 118(6): 1090-8.
35. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Mendoça BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Alves VA, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. Cancer 2000; 88(4): 711-36.
36. Fishman EK, Deutch BM, Hartman DS, Goldman SM, Zerhouni EA, Siegelman SS. Primary adrenocortical carcinoma: CT evaluation with clinical correlation. AJR 1987; 148:531-535.
37. Reznek RH, Narayanan P. Primary adrenal malignancy. In: Husband JE, Reznek RH, ed. Husband & Reznek's imaging in oncology, 3rd ed. London, UK: Informa Healthcare, 2010:280-298.
38. Hussain S, Belldegrun A, Seltzer SE, Richie JP, Gittes RF, Abrams HL. Differentiation of malignant from benign adrenal masses: predictive indices on computed tomography. AJR 1985; 144:61-65.
39. Ilias I, Sahdev A, Reznek RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. Endocr Relat Cancer 2007; 14:587-599.
40. Lockhart ME, Smith JK, Kenney PJ. Imaging of adrenal masses. Eur J Radiol 2002; 41:95-112.
41. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. AJR 1998; 171:201-204.
42. Slattery JM, Blake MA, Kalra MK, et al. Adrenocortical carcinoma: contrast washout characteristics on CT. AJR 2006; 187:197; [web]W21-W24.
43. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. Radiology 2005; 234:479-485.
44. Soler R, Rodríguez E, López MF, Marini M. MR imaging in inferior vena cava thrombosis. Eur J Radiol 1995; 19:101-107.
45. Faria JF, Goldman SM, Szejnfeld J, et al. Adrenal masses: characterization with in vivo proton MR spectroscopy-initial experience. Radiology 2007; 245:788-797.
46. Bosch C, Vermathen P, Kreis R. Insufficient spectral quality to draw conclusions. Radiology 2009; 250:955-956.
47. Caoili EM, Korobkin M, Brown RK, Mackie G, Shulkin BL. Differentiating adrenal adenomas from nonadenomas using (18)F-FDG PET/CT:-quantitative and qualitative evaluation. Acad Radiol 2007; 14:468-475.
48. Groussin L, Bonardel G, Silvera S, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:1713-1722.
49. Villelli NW, Jayanti MK, Zynger DL. Use and Usefulness of Adrenal Core Biopsies Without FNA or On-site Evaluation of Adequacy: A Study of 204 Cases for a 12-Year Period. Am J Clin Pathol. Jan 2012;137(1):124-31.
50. Castillo OA, Vitagiano G, Secin FP, ET AL. Laparoscopic Adrenalectomy for Adrenal Masses: Does Size Matter? Urol 2008; 71(6): 1138-41.
51. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical carcinoma. World J Surg 2001; 25:914-926.
52. Cobb WS, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. Am J Surg 2005; 189:405-411.
53. Zafar SS, Abazar R. Robot-Assisted Laparoscopic Adrenalectomy for Adrenocortical Carcinoma: Initial Report and Review of the Literature. J Endourol 2008; 22(5): 985-9.
54. Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. Surgery 1992; 112(6): 963-70.
55. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. Cancer 2009; 115:2816-2823.
56. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Apr 2009;23(2):273-89.
57. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma. N Engl J Med 2007; 356(23): 2372-80.
58. American Cancer Society Website. ACS internet communication. http://www.cancer.org/cancer/adrenalcorticalcancer/detailedguide/adrenal-cortical-cancer-survival-by-stage. Acessado: 10 janeiro, 2012.

Capítulo 60

Dr. Jose Carlos Souza Trindade Filho
Dr. Aparecido Donizete Agostinho
Dr. Carlos Marcio Nobrega de Jesus

Tumores renais: epidemiologia, classificação, diagnóstico e estadiamento

Palavras-chave: câncer renal, epidemiologia, estadiamento, classificação, diagnóstico

Epidemiologia

O carcinoma de células renais (CCR) origina-se do epitélio dos túbulos e representa 90% das neoplasias renais.[1] Ocorre geralmente em indivíduos mais velhos, com idade entre 55 e 60 anos.[2] A incidência mundial aumentou nas últimas décadas até a de noventa e manteve-se ou mesmo diminuiu em alguns países nos anos posteriores. Há estimativas de que o CCR acometeria 270 mil indivíduos no mundo em 2008, classificando-se como a 13ª neoplasia mais frequente, com 2% dos tumores malignos.[3] Há uma variabilidade regional com locais com alta incidência, como União Europeia (UE), Estados Unidos (EUA), Austrália e locais de baixa incidência, como Índia, Japão e China. Nos EUA a estimativa era que 58 mil pessoas seriam diagnosticadas em 2010, classificando-se como o 7º tumor no homem e o 8º entre as mulheres.[4,5] Na UE a incidência é de 15,8 casos/100 mil (homens) e de 7,2 casos/100 mil (mulheres).[3] Em 2008 ocorreram 116 mil óbitos no mundo em consequência de câncer renal.

A taxa de mortalidade foi mais alta nos EUA, Austrália e UE e mais baixa na Ásia e na África, seguindo padrão semelhante à da curva de incidência nas últimas décadas; classificando-se como a 10ª causa de morte em homens entre todos os tumores.[2] Esse fato chama atenção porque nesses últimos anos aumentou o diagnóstico de tumores localizados e esperava-se diminuição e não apenas estabilização na taxa, fato este que ainda não ocorreu. Dados de 2006 nos EUA mostraram que a sobrevida em 5 anos aumentou em todos os estádios de 1988 a 2006 de 64% a 74% e nos estádios localizados de 92% para 93%, respectivamente.[6]

Nos EUA, avaliando-se a etnia desses pacientes, observa-se maior incidência entre afro-americanos e menor entre os asiáticos. Estas diferenças podem ser pela maior frequência e diagnósticos de imagem, acesso ao sistema de saúde, características genéticas, estilo de vida ou fatores ambientais.[7]

Fatores de risco

Cigarro

O hábito de fumar é considerado fator de risco em meta-análise com 19 estudos caso-controle e 5 coorte onde homens fumantes apresentaram aumento de 54% no risco e mulheres um aumento de 22% com risco relativo para ambos os sexos de 1,38 vezes. Também observou-se maior ocorrência em fumantes "pesados" e alguma evidência de que após 10 anos sem fumar há diminuição do risco.[8]

Obesidade

Em meta-análise com 141 artigos evidenciou-se associação entre Índice de Massa Corpórea (IMC) e o risco de CCR. Um ganho de 5 kg/m^2 aumenta o risco em 24% em homens e 34% em mulheres. Esses resultados mostram maior associação entre a obesidade e o sexo feminino.[9] O mecanismo desse aumento de risco não está definido, mas especula-se que hormônios sexuais, fatores inflamatórios, níveis de adiponectina e de insulina, entre outros, estariam relacionados.[7]

Hipertensão e o uso de medicamento anti-hipertensivo

A hipertensão ou seu tratamento estão associados com o risco de CCR em vários estudos coorte e caso controle[10-12], em que observou-se aumento do risco com incremento dos valores pressóricos. A distinção entre hipertensão, o uso de medicamentos anti-hipertensivos e o risco de CCR é dificultada, pois a maioria dos pacientes utiliza algum tratamento medicamentoso, mas há uma tendência a considerar-se que a hipertensão é o fator mais importante e seu controle diminui o risco de CCR. O risco da hipertensão também é independente do da obesidade.[11,12]

Doença renal cística adquirida (DRCA)

DRCA é um distúrbio caracterizado pelo desenvolvimento de cistos bilaterais corticais e nodulares em rins previamente não císticos, nos pacientes com insuficiência renal e na maioria daqueles submetidos por muito tempo a hemodiálise e à diálise peritoneal ambulatorial contínua. A incidência de CCR nesses casos é de 3 a 6 vezes maior que na população geral e o tempo de diálise tem relação direta com seu desenvolvimento. Normalmente são pacientes mais jovens, com tumores menores, menor estádio, maior incidência de tumor multifocal e bilateral, assintomáticos, de baixo grau, com o tipo papilar sendo o mais frequente.[13]

Diabetes *mellitus* (DM)

A relação entre DM e CCR é controversa. Estudo recente do "*Nurse Health Study*" com 16 mil mulheres com DM tipo 2 acompanhadas por 32 anos demonstrou aumento do risco de 1,6 vezes, quando associada a hipertensão e obesidade o risco era 4,1 vezes maior.[14] Esses resultados diferem de um estudo italiano que não encontrou diferenças significativas.[15]

Fator nutricional e dieta

As variações mundiais da incidência do CCR e o seu aumento em países asiáticos, coincidindo com a alteração dos hábitos alimentares nessa região, sugerem a importância da dieta no desenvolvimento do CCR. Há estudos que indicam uma relação direta entre CCR e consumo de: proteínas, carne vermelha, embutidos e gordura, bem como o preparo dos alimentos (frito, assado ou processado) cujos subprodutos (as aminas heterocíclicas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, nitritos e nitratos) são relacionados a processos carcinogênicos.[3] Apesar dessas hipóteses, estudos prospectivos mais recentes tanto na UE como nos EUA não confirmaram a associação entre o consumo desses produtos e o risco de CCR.[16,17] Também há estudos caso-controle indicando que o consumo de vegetais e frutas, que contêm antioxidantes e o de bebidas alcoólicas diminuem a incidência, não se observando o mesmo efeito com o consumo de vitaminas, minerais, café e chás.[3,4]

Fatores ocupacionais

Ao contrário do câncer de bexiga, o CCR não é uma doença ocupacional típica, mas há substâncias relacionadas como o tricloroetileno (TCE), asbesto, gasolina e outros derivados do petróleo, hidrocarbonetos, chumbo e cádmio. Pacientes com exposição ao TCE apresentam mais frequentemente mutação adquirida do gene Von Hippel-Lindau.[7]

Infecção

Infecção do trato urinário ou infecção pelo vírus da hepatite C têm sido alardeadas como fatores de risco para CCR. Estes também são fatores de risco controversos com poucos estudos na literatura, alguns corroborando o aumento do risco[18,19] e outros não ratificando os resultados anteriores.[20]

Fatores genéticos

Estudos mostraram associação entre o gene codificador do fator indutor de hipóxia 2 alfa (HIF2α) e o surgimento esporádico do CCR e mutação no gene VHL (Von Hippel-Lindau) em 50 a 70% dos tumores esporádicos de células claras. Embora a maioria seja esporádica, a origem familiar (Tabela 1) ocorre em 2 a 3% dos CCR e ter um parente de primeiro grau dobra o risco individual de surgimento deste tumor.

Tabela 1. *Indicações de biópsia renal para diagnóstico de massas renais.*

Tumores renais avançados no qual a terapia-alvo sistêmica é requerida	
1	Suspeita de linfoma renal com grandes massas retroperitoneais coalescentes
2	Suspeita de metástases renais originárias de outros sítios
3	Diagnóstico histopatológico prévio às terapias ablativas
4	Acompanhamento histológico no seguimento pós-terapias ablativas
5	Diagnóstico histopatológico pré e pós-acompanhamento vigilante (*active surveillance*)
6	Nos cistos complexos Bosniak IIF e III

Classificação

Os sistemas de classificação em qualquer época refletem as habilidades técnicas nas análises dos tumores e as teorias atuais no seu desenvolvimento. A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2004[1] (Tabela 2) descreve categorias e entidades com base na histologia, imunohistoquímica, citogenética e genética molecular. Esta classificação reconhece a heterogeneidade do CCR e descreve seus tipos distintos, com morfologia única e características genéticas. As principais variantes histológicas do CCR são: de células claras, papilar, cromófoba e de duto coletor e ocorrem em 90 a 95% dos casos. A classificação ainda compreende tipos incomuns como carcinoma medular, car-

cinoma com translocação do Xp 11, entre outros. Uma categoria importante é a de carcinomas não classificáveis, quando o carcinoma não se enquadra nas outras descrições.[21]

Tabela 2. Classificação da OMS com os principais tumores renais.

Tumores de células renais	Tumores mesenquimais em adultos
Carcinoma de células renais variante de células claras	Leiomiossarcoma
Carcinoma de células renais variante células claras multilocular	Angiossarcoma
Carcinoma de células renais - tipo papilar	Rabdomiossarcoma
Carcinoma de células renais - variante de células cromófobas	Angiomiolipoma
Carcinoma dos dutos coletores de Bellini	Leiomioma
Carcinoma medular renal	Linfangioma
Carcinoma renal com translocação do Xp11.2	Tumor misto epitelial e mesenquimal
Carcinoma renal associado a neuroblastoma	Nefroma cístico
Carcinoma mucinoso tubular e de células fusiformes do rim	Tumor misto epitelial e estromal
Carcinoma de células renais, não classificável	Sarcoma sinovial
Adenoma papilar	TUMOR NEUROENDÓCRINO
Oncocitoma	Carcinoide
TUMORES METANÉFRICOS	Carcinoma neuroendócrino
Adenoma metanéfrico	Neuroblastoma
Adenofibroma metanéfrico	Feocromocitoma
Tumor estromal metanéfrico	TUMORES HEMATOPOIÉTICOS E LINFOIDES
TUMOR NEFROBLÁSTICO	Linfomas
Nefroblastoma (Tumor de Wilms	Leucemia
TUMORES MESENQUIMAIS EM CRIANÇAS	Plasmocitoma
Sarcoma de células claras	TUMORES GERMINATIVOS
Tumor rabdoide	Teratoma
Nefroma mesoblástico congênito	Coriocarcinoma

A utilidade dos tipos histológicos como fator prognóstico independente é motivo de debate na literatura. Os fatores prognósticos podem ser divididos em: 1) anatômicos (estádio TNM, tamanho tumoral); 2) histopatológico (subtipos, grau nuclear); 3) clínicos (sintomas, *performance status* e laboratoriais). Destes, o estádio patológico e o grau nuclear (sistema de Fuhrman) representam as principais variáveis prognósticas em tumores localizados. Ressalte-se que o grau de Fuhrman, embora correlacione-se com o tamanho tumoral, estádio e presença de metástases no carcinoma de células claras, não tem a mesma importância prognóstica para os tumores papilares e cromófobos.[22]

Tumores malignos de células renais

Câncer renal familiar

Hereditariedade ou predisposição familiar ocorre entre 2 e 4% dos tumores renais. Os tumores familiares podem estar associados em síndromes hereditárias (Tabela 3). Cada uma destas síndromes predispõe a um tipo histológico específico. Do ponto de vista clínico há uma tendência a multiplicidade, bilateralidade, pode apresentar uma história familiar e apresenta-se em faixa etária mais jovem.[23]

Tabela 3. CCR Familiar: Apresentação sindrômica e não-sindrômica.

Síndrome	Gene	Tumor
Von Hippel-Lindau	VHL (3p25)	células claras
Esclerose tuberosa	TSC1, TSC 2	angiomiolipoma, células claras
Translocação constitucional do cromossomo 3	não encontrado	células claras
Carcinoma renal familiar	não identificado	células claras
Carcinoma renal papilar hereditário	c-MET	Papilar tipo 1
Birt-Hogg-Dubé	BHD	cromófoba
Oncocitoma familiar	Perda completa ou parcial de múltiplos cromossomos	Oncocitoma
Leiomiomatose familiar e carcinoma de células renais	FH	Papilar tipo 2

Síndrome de Von Hippel-Lindau

Caracterizada pelo desenvolvimento anormal de vasos (angioblastoma). Os pacientes podem desenvolver hemangioblastoma no sistema nervoso central, angioma de retina e feocromocitoma, além do CCR. Nesta síndrome ocorre mutação do gene VHL, com transmissão autossômica dominante e penetrância incompleta (40-50% de CCR). Normalmente o gene VHL produz uma proteína que degrada os HIFs. A falta desta proteína permite o excesso de HIFs que estimulam a produção de fatores de crescimento endotelial (VEGF), entre outros, com a ocorrência de angiogênese e crescimento tumoral.[4]

Carcinoma renal papilar hereditário

Causado pela ativação do proto-oncogene c-met, um receptor de membrana das células epiteliais, importante para o desenvolvimento embrionário e para a cicatrização, tem em sua estrutura um receptor para o fator de crescimento do hepatócito (HGF). A mutação produz a ativação e o crescimento tumoral, com padrão papilar tipo 1. Não há outras manifestações fenotípicas além do CCR.[3]

Leiomiomatose familiar e CCR

Lesões cutâneas (leiomiomas) e presença de leiomioma uterino em jovens também podem ocorrer. Quando ocorre nestes casos, o CCR normalmente é do tipo papilar tipo 2, o que caracteriza maior agressividade. O gene que codifica o fumarato hidratase tem sido relacionado à síndrome de Reed (quando acomete pele e útero).[21]

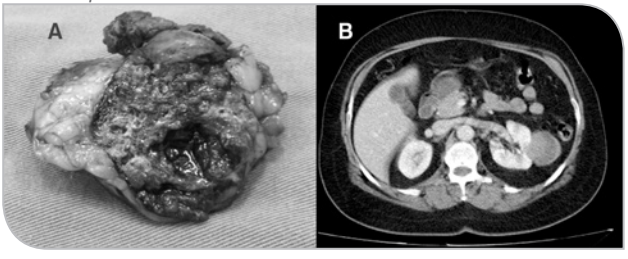
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé

Nesta síndrome autossômica dominante, com mutação no gene 17p11.2, com produção anormal de foliculina, observam-se tumores cutâneos benignos (fibrofoliculomas) caracterizados por pápulas esbranquiçadas ou na cor da pele, cistos pulmonares ou renais, pneumotórax espontâneo e penetrância incompleta para diversos tumores renais (CCR cromófobo ou de células claras e oncocitoma) entre 20 a 40%.[3]

Carcinoma de células renais variante de células claras

Os tumores de células claras são o subtipo mais frequente (70% dos CCR) e a maioria apresenta deleção do braço curto do cromossomo 3 onde está o gene VHL. São considerados malignos independentemente do tamanho. A maioria é composta por tumores corticais únicos, bem delimitados ou formando pseudocápsula, com frequência igual em ambos os rins. Multicentricidade (4%) e bilateralidade (0,5 a 3%) podem ocorrer. O tamanho é variável, mas vem aumentando a frequência de tumores menores com o maior uso de exames de imagem. A coloração amarelo-ouro é típica (Figuras 1A e 1B). Podem apresentar: necrose, degeneração cística, hemorragia, calcificação e extensão para veia renal. À microscopia apresenta células claras ou eosinofílicas (alto grau). Aproximadamente 1/3 dos pacientes tem metástases ao diagnóstico e 20 a 40% apresentam recorrência local ou metástases após nefrectomia.[24]

Figura 1. *(A) Carcinoma de células renais exofítico, ressecado por nefrectomia parcial (seccionado ao meio). (B) Imagem tomográfica da lesão em rim esquerdo.*



O CCR de células claras apresenta prognóstico pior do que o cromófobo ou o papilar, entretanto apresenta melhor resposta a terapias sistêmicas que esses padrões. Outro fator prognóstico importante depois do estádio é o grau nuclear de Furhman, que é dividido em 4 graus em função do tamanho e formato do núcleo, do padrão da cromatina e do nucléolo. Tem valor prognóstico independente e pacientes com grau 1 têm 86% de chance de sobrevida em 5 anos e enquanto nos de grau 4 esta é de 31%.[25] A invasão microvascular pode ser outro parâmetro prognóstico independente de recorrência pós-nefrectomia radical para CCR de baixo estádio.[26]

Alterações sarcomatoides, anteriormente classificadss como carcinossarcomas em função de sua natureza muito agressiva, podem ser observadas em todos os tipos de CCR e na atual classificação da OMS não é uma entidade separada e sim uma progressão tumoral. Geralmente esses tumores são grandes (9 a 10 cm), sintomáticos (90%) e 45 a 84% têm metástases. Várias séries confirmaram que a presença deste componente é um fator independente de pouca sobrevida, e os casos com maior porcentagem desse padrão apresentam a pior evolução.[27]

Carcinoma de células renais cístico multilocular

Este tumor apresenta boa evolução e é composto por cistos de tamanhos variados separados do rim por uma cápsula fibrosa. Há predominância do sexo masculino (3:1), com faixa etária de 20 a 76 anos. Não há descrição de evolução desfavorável.

Carcinoma de células renais - tipo papilar

Compreende 10% dos CCR. Apresenta comportamento menos agressivo que o de células claras, podendo ser bilateral ou multifocal. São bem circunscritos com áreas hemorrágicas, necrose e degeneração cística. Há dois tipos celulares: no tipo 1 as papilas são recobertas por células pequenas em uma camada única e no tipo 2 com padrão nuclear maior e papilas revestidas por epitélio pseudoestratificado. O tipo 1 apresenta melhor sobrevida. Padrões sarcomatoides são raros nesses tumores e trissomia ou tetrassomia 7, trissomia do 17 e perda do cromossomo "Y" são as alterações do cariótipo observadas. A faixa etária e a distribuição por sexo é semelhante ao do CCR de células claras.

Carcinoma de células renais - variante de células cromófobas

Menos agressivos do que os outros carcinomas renais ele ocorre em 5% dos casos. Tem padrão sólido,coloração alaranjada e cor de areia. A variante eosinofílica pode ser confundida com oncocitoma. Transformação sarcomatoide também está relacionada a maior agressividade. Os pacientes diagnosticados geralmente estão na sexta década, frequência semelhante entre os sexos e a maioria é de tumor localizado (T1 ou T2). As alterações genéticas encontradas são as perdas cromossômicas 1, 2, 6, 10, 13, 17 e 21.[28]

Carcinoma dos dutos coletores de Bellini

Geralmente tem margens indefinidas, com áreas de necrose, localização central e coloração cinza clara. A maioria apresenta-se em estádio avançado com metástases.[29,30] Geralmente apresentam padrão nuclear grau 3 ou 4 de Fuhrman, representa < 1% dos CCRs e origina-se das

células do duto coletor. A idade média dos pacientes ao diagnóstico é de 55 anos com predominância do sexo masculino. Estudos de imagem podem sugerir o diagnóstico de tumor de urotélio.[29,30]

Carcinoma medular renal

É um tumor raro que geralmente acomete homens da raça negra com traços falcêmicos, com idade média de 22 anos. Apresenta-se com hematúria, dor lombar, perda de peso e massa palpável, e com metástases. Apresenta prognóstico ruim.

Carcinoma renal associado a fusão do gene TFE3 por translocação do Xp11.2

Este carcinoma representa 1,6% dos CCR, ocorrendo geralmente em crianças e adultos jovens (até 70% dos CCR nesta faixa etária). Na minoria dos casos o achado é incidental. Muitos apresentam estádio avançado com linfadenopatia retroperitoneal, massa abdominal ou hematúria. O achado histopatológico mais característico é um arranjo papilífero ou tubulopapilífero de células claras volumosas. Em crianças e adolescentes o tumor tem comportamento mais indolente, ao passo que em adultos ele é mais agressivo. As duas formas mais comuns são: a fusão do gene ASPL localizado em 17q25 ao gene TFE3 - t(X;17)(p11.2;q25) e a fusão do gene PRCC localizado em 1q21 ao gene TFE3 - t(X1)(p11.2;q21) O achado imunohistoquímico mais característico é a positividade nuclear para a proteína quimérica TFE3.[31,32]

Carcinoma renal associado a neuroblastoma

Alguns casos de CCR ocorrem em pacientes que desenvolveram neuroblastoma na infância e submetidos à radioterapia e/ou quimioterapia e apresentam risco 329 vezes maior de desenvolvê-lo. Geralmente o intervalo entre o surgimento do segundo tumor é de 3 a 11 anos (9 anos em média), podem ser bilaterais e evoluir com múltiplas metástases. É um grupo heterogêneo, com células claras ou oncocitoides.[33]

Carcinoma mucinoso tubular e de células fusiformes do rim

Este CCR, de baixo grau, recentemente descrito, apresenta características histológicas de células tubulares alongadas separadas por estroma mucinoso e áreas com células fusiformes. Parece ser derivado da porção distal do néfron. Há predominância do sexo feminino (4:1), com idade média de 53 anos. Alguns autores consideram este subtipo como sendo uma variante de baixo grau do carcinoma papilar. Embora as séries existentes incluam apenas alguns casos, o prognóstico é considerado favorável, apenas com recorrências ocasionais e metastização regional descrita. É rara a presença de metástase a distância.[33]

Carcinoma de células renais, não classificável

Normalmente estes representam 4% de todos os CCRs, com alto grau dee estádio e baixa sobrevida. O padrão histológico apresenta diversos padrões de CCRs; ou padrão sarcomatoide puro sem elementos epiteliais.[21]

Diagnóstico

O carcinoma de células renais (CCR) caracteriza-se por uma grande diversidade em sua apresentação clínica, em que tumores localizados e pequenos raramente produzem sintomatologia. Por essa razão, muitas vezes o diagnóstico não é realizado até que a neoplasia se torne localmente avançada ou metastática. Os sinais e sintomas resultam dos efeitos diretos do tumor primário (ação local), das metástases a distância ou da ocorrência de síndromes paraneoplásicas.

Sinais e sintomas

A característica clínica mais frequente é a hematúria, que pode ser macroscópica ou microscópica, que ocorre em aproximadamente 60% dos casos. A hematúria é geralmente indolor, a menos que esteja associada a obstrução por coágulos. Dor abdominal ou em flanco pode acontecer em 40% das vezes e a massa palpável em 10%. A tríade clássica caracterizada por hematúria, dor lombar e massa palpável está presente em menos de 10% dos pacientes e 1 a 3% dos tumores são bilaterais. O edema de membros inferiores e varicocele aguda não redutível são sinais sugestivos de acometimento tumoral de veia cava inferior. O hematoma perirrenal espontâneo ou síndrome de Wünderlich é uma apresentação menos comum, mas importante que pode estar associado mais frequentemente a grandes angiomiolipomas ou RCC. Usualmente, é caracterizada por dor aguda e massa palpável em flanco e choque hemorrágico ou tríade de Lenk.[34,35]

Apesar disso, o exame físico tem papel limitado no diagnóstico precoce do CCR, pois a maioria dos tumores são assintomáticos e descobertos ao acaso em função da ampla utilização dos métodos de imagem como o ultrassom (US) e a tomografia computadorizada (TC). Acredita-se que atualmente 60% dos casos de tumores renais sejam descobertos por este método, o que estabilizou o número de óbitos relacionados à doença em alguns países europeus.[36]

Doença metastática deve ser suspeitada quando observar fraqueza, perda de peso, tosse, dor torácica acompanhada ou não de outros sintomas pulmonares como hemoptise e dispneia. Linfonodos regionais, supraclaviculares e mediastinais estão frequentemente envolvidos na doença avançada. Ao exame inicial 25 a 30% dos pacientes apresentam metástase à distancia, sendo o pulmão o principal sítio envolvido em 50 a 60% dos casos, ossos 30 a 40%, fígado 30 a 40% e cérebro 5%. Outros locais não usuais de metástases incluem pâncreas, glândula adrenal, tireoide, pele e partes moles.

Síndromes paraneoplásicas

O CCR caracteriza-se por apresentar em até 20% dos pacientes um amplo espectro de síndromes paraneoplásicas, incluindo eritrocitose, hipertensão arterial, hipercalcemia e disfunção hepática. A amiloidose ocorre em menos de 5% dos casos. Por esse motivo ele é chamado de "tumor camaleão", por mimetizar outras doenças.

CCR é a causa mais comum de eritrocitose paraneoplásica, que acomete 3 a 10% dos pacientes com esta doença.[37] A ocorrência da eritropoiese aumentada pode ser explicada pela produção autônoma de eritropoietina pelo tumor ou por hipóxia regional causada pela compressão direta da neoplasia sobre o tecido renal normal.[38]

Hipercalcemia pode ocorrer em 1 a 13% dos casos.[35]

Esta condição ocorre ou pela produção de substância semelhante ao paratormônio, elevando assim o cálcio sérico, ou pela ação osteoclástica nas metástases ósseas.[39] Também a formação de complexos antígeno-anticorpo pode estar presente (amiloidose) ou a produção de interleucina 6, citocinas e uma variedade de proteínas de fase aguda podem explicar a ocorrência de febre.

A síndrome de Stauffer constitui uma disfunção hepática reversível na ausência de metástases no fígado, caracterizada por hipergamaglobulinemia, níveis sanguíneos elevados de fosfatase alcalina, bilirrubina e prolongado tempo de protrombina. Anemia hipocrômica e trombocitose também são achados comuns nessa síndrome. Sintomas como febre, fraqueza e perda de peso são comuns nesta síndrome. A causa é desconhecida, mas suspeita-se que seja decorrente da liberação de substâncias hepatotóxicas pela neoplasia. Usualmente, após a nefrectomia a síndrome regride e os achados clínicos desaparecem.[37]

Hipertensão arterial secundária também é uma apresentação muito frequente, correspondendo a 40% dos casos.[37] Entre os vários mecanismos propostos a produção endógena de renina em altos níveis e a obstrução de braços arteriais secundários a compressão pelo tumor, são os mais aceitos.

Além disso, há uma variedade de outras síndromes paraneoplásicas pouco conhecidas decorrentes da produção de peptídeos como: hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) promovendo a síndrome de Cushing; glucagon (enteropatia proteica); prolactina (galactorreia); insulina (hipoglicemia); gonadotropinas (ginecomastia e perda do libido) e no caso feminino, amenorreia e hirsutismo.[40,41]

Achados laboratoriais

Os achados mais comuns são anemia, hematúria e aumento da velocidade de sedimentação (VHS). A anemia acontece em 30% dos casos em decorrência de perda de sangue ou por hemólise e frequentemente do tipo normocrômica normocítica. O tratamento com ferro exógeno é ineficaz. Quando realizado o tratamento em estágios mais precoces a anemia pode se resolver. A hematúria ocorre em 60% dos casos e a VHS aumentada em 75% dos casos. O cálcio sérico pode estar aumentado podendo corresponder a uma síndrome paraneoplásica ou presença de metástases ósseas. Tem fator prognóstico, pois pacientes com cálcio sérico aumentado têm um risco relativo de morte 1,78 maior do que aqueles que não têm.[42] A fosfatase alcalina aumentada indica a possibilidade de síndrome de Stauffer, metástases ósseas ou/e hepáticas. Os níveis séricos de hemoglobina, cálcio e desidrogenase láctica, associados a índice de Karnofsky e a presença de nefrectomia compõem os critérios de Motzer para prognóstico em pacientes metastáticos.[43]

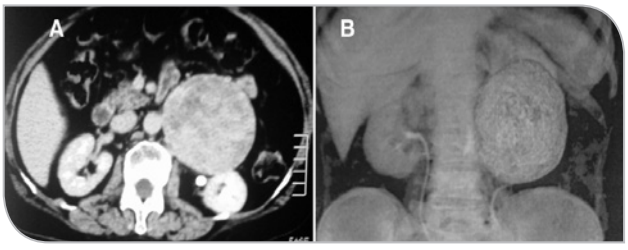
Métodos radiológicos

O objetivo do estudo de imagem é a detecção e o estadiamento do CCR. Com o advento do US e da TC, houve aumento de detecção dessa neoplasia, com aumento do diagnóstico precoce e por acaso (incidentalomas). Atualmente, a maioria dos tumores renais são diagnosticados por este método.[44] Na Europa já se constata em alguns países, a estagnação ou a diminuição da incidência dessa neoplasia.[36]

Apesar de o US ter acurácia em 98% dos casos para o diagnóstico de CCR seu uso fica restrito como método auxiliar na distinção entre cisto e tumor hipovascular ou no diagnóstico de trombos no sistema venoso. Atualmente a TC abdominal em três fases é o método de escolha e realce de contraste acima de 20 unidades Hounsfield (UH) é considerado positivo para neoplasia (Figura 1B). No cisto simples a imagem nodular apresenta conteúdo homogêneo com atenuação semelhante à da água (0 a 20 UH) e no angiomiolipoma, na fase pré-contraste identifica-se a presença de gordura (menor que -20 UH).

A sensibilidade e especificidade da TC é a mesma da ressonância nuclear magnética (RMN) para o diagnóstico de RCC. No entanto, a RMN é superior a TC para avaliar comprometimento venoso. Além disso, a RMN é a modalidade de escolha para pacientes alérgicos a contraste iodado endovenosos e gestantes.[45,46] A TC ou RMN - angiografia ou reconstrução em 3-D (Figura 2) são métodos úteis para planejamento cirúrgico em casos de nefrectomia parcial, principalmente em rins únicos. Não se deve realizar RMN com gadolínio em pacientes com insuficiência renal em função de risco de desenvolvimento de fibrose nefrogênica sistêmica.

***Figura 2**. (A) Imagem de massa em rim esquerdo; (B) Imagem em 3D.*

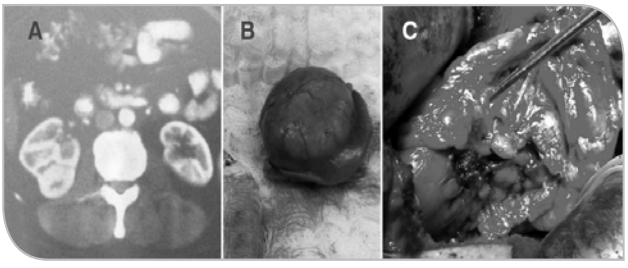


Na identificação de trombo tumoral na veia renal, a TC apresenta sensibilidade e especificidade de 85 e 98%, respectivamente. A RMN apresenta resultados semelhantes para este trombo e 75 a 100% de sensibilidade e acurácia de 100% quando o trombo localiza-se na veia cava inferior (VCI). O US com doppler também possui 100% de acurácia para trombo na VCI. A venografia é indicada apenas em casos inconclusivos após TC ou RMN e naqueles pacientes que não toleram a RMN ou que têm contraindicação ao método.[47,48]

A avaliação metastática do RCC inclui de rotina a radiografia de tórax quando suspeita-se de tumor localizado (T1).[49] Em pacientes com massas volumosas ou estádio avançado (T2-T4), deve-se realizar a TC de tórax em função do maior risco de metástases.[36] Outros exames realizados são: exames laboratoriais hepáticos e cálcio sérico. A TC de crânio somente é realizada quando da suspeita clínica de metástase cerebral. A cintilografia óssea não é solicitada de rotina, exceto na presença de sintomas ou fosfatase alcalina aumentada.[36] A tomografia de emissão de pósitrons (PET/CT) pode ser uma alternativa viável em casos suspeitos de recidivas locais ou metástases, que não foram confirmadas com os métodos usuais.[50] No entanto, não tem papel no diagnóstico de lesões primárias renais em função de o fato do marcador molecular ser excretado normalmente pelos rins, gerando um alto índice de falso-positivos e falso-negativos.

Vários autores propõem que realces de contraste acima de 84 UH na fase corticomedular permitem o diagnóstico de CCR de células claras (74% sensibilidade e 100% de especificidade); que tumores papilares são mais homogêneos com menor realce; que os cromófobos por serem menos vascularizados apresentam um realce mais periférico e que os oncocitomas não são diferenciados de CCRs (Figura 3) em estudos de imagem, portanto este diagnóstico é cirúrgico.[36,51,52]

***Figura 3**. Oncocitoma renal (A) Imagem de massa em rim direito com realce de contraste; (B) aspecto cirúrgico da massa; (C) aspecto da nefrectomia parcial.*



Biópsia renal percutânea

Há cerca de 20 anos este era um procedimento "abominável" pelos especialistas, pois além de não mudar a conduta (nefrectomia radical) permitia uma possibilidade de mudar o estadiamento por aumentar a probabilidade de implantes tumorais no trajeto da agulha.[53] Entretanto, o panorama mudou. Com o aumento de diagnóstico pelos métodos de imagem de tumores renais menores, aliado às novas modalidades terapêuticas como as terapias ablativas (radiofrequência e crioterapia) e as terapias-alvo para tumores mais avançados, as possibilidades para biópsias renais se expandiram.

Uma análise do serviço de epidemiologia americano (SEER) demonstrou a prevalência de 5,2% de metástases como apresentação clínica em pacientes com CCR menor que 4 cm, com um aumento de 3,5% a cada 1 cm de crescimento do tumor em seu tamanho.[54] De outro lado, 20 a 25% dos tumores renais menores que 4 cm são benignos, não necessitando de terapêutica cirúrgica.[55] Esses dados suportam a ideia de esses pacientes se submeterem a uma biópsia percutânea para avaliar qual o paciente ideal para cirúrgia poupadora de néfrons ou mesmo em casos selecionados, ser realizado a terapia ablativa ou o acompanhamento vigilante.[56]

Com o uso de pistolas autodisparáveis com agulhas mais finas e a presença de uma cânula coaxial por onde a agulha passa por diversas vezes para atingir a amostra necessária do tecido neoplásico renal, a morbidade diminuiu muito e possiblidade de implantes tumorais praticamente não existem. A sensibilidade e especificidade do método é alta (93 e 100%, respectivamente), o que eleva a confiança no método.[57-59] Na tabela 3 descrevemos as principais indicações de biópsia renal percutânea na atualidade.

Estadiamento

A classificação do CCR é realizada por meio do sistema TNM com base nos critérios publicados pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).[60] A classificação TNM leva em consideração a extensão anatômica do tumor (T), a disseminação para os linfonodos (N) e a presença de metástases a distância (M). Permite estratificar os portadores de CCR em grupos e estimar o risco de progressão da doença, além de possibilitar a análise dos resultados e dos protocolos de tratamento introduzidos (Tabelas 4 e 5).

Desde a primeira edição publicada em 1974 são realizados esforços para o aprimoramento da acurácia da classificação TNM. As principais diferenças da versão 2010 em relação à de 2002 são:

- T2 foi subdividido em T2a (<10 cm) e T2b (>10 cm). Em estudo retrospectivo foi observado que pacientes com neoplasias maiores que 10 cm apresentaram probabilidade maior de evoluir para óbito.[61] Outros autores não observaram esses achados[62] e a acurácia prognóstica da subdivisão proposta necessita de novas avaliações para ser confirmada.[63]
- Invasão da glândula suprarrenal ipsolateral passou a ser estádio T4 (na classificação de 2002 era T3a).

A mudança originou-se da constatação de que o prognóstico nos casos de invasão adrenal era pior em relação à invasão isolada da gordura perirrenal com sobrevida média de 12 e 36 meses respectivamente[64] e de que a sobrevida câncer-específica de 5 e 10 anos de pacientes classificados como pT4 e dos com invasão da suprarrenal eram similares nos casos de invasão da suprarrenal.[65]

- O envolvimento da veia renal foi reclassificado como T3a (anteriormente T3b). O sistema TNM atual divide T3 em 3 subcategorias de acordo com a extensão tumoral no sistema venoso. A invasão da veia renal é considerada de prognóstico melhor em relação aos casos de invasão da veia cava, a despeito do nível do trombo tumoral.[62] Novara et al., em 2010[66], observaram que portadores de neoplasias com invasão da gordura perirrenal e da veia renal apresentavam evolução similar. Quando havia invasão da veia e da gordura a sobrevida câncer-específica era significativamente menor ($p < 0,0001$). Embora a invasão da veia renal, cava ou átrio seja considerada fator prognóstico negativo, o significado clínico da subdivisão atual continua controverso.

Tabela 4. *TNM: Estadiamento do carcinoma de células renais de acordo com a 7ª edição.*

T Tumor primário	**Tx**		**TX Tumor primário não pode ser avaliado**
	T0		**Não há evidência de tumor primário**
	T1		**Tumor com 7 cm ou menos em sua maior dimensão, limitado ao rim**
		T1a	Tumor com 4 cm ou menos
		T1b	Tumor com mais de 4 cm até 7 cm
	T2		**Tumor com mais de 7 cm em sua maior dimensão limitado ao rim**
		T2a	Tumor maior que 7 cm mas menor ou igual a 10 cm
		T2b	Tumor maior que 10 cm limitado ao rim
	T3		**Tumor que se estende às grandes veias ou gordura perinefrética sem ultrapassar a fáscia de Gerota ou invadir a suprarrenal**
		T3a	Tumor que invade diretamente a veia renal ou seus ramos segmentares ou invade a gordura perirenal ou peripiélica mas sem ultrapassar a fáscia de Gerota
		T3b	Extensão macroscópica do tumor à veia cava abaixo do diafragma
		T3c	Extensão macroscópica do tumor à veia cava acima do diafragma ou invasão da sua parede
	T4		**Tumor que invade além da fáscia de Gerota (inclusive extensão contígua à suprarrenal ipsolateral)**
N Linfonodos regionais	**Nx**		**Linfonodos regionais não podem ser avaliados**
	N0		**Ausência de metástase em linfonodo regional**
	N1		**Metástase em um único linfonodo regional**
	N2		**Metástase em mais de um linfonodo regional**
M Metástase a distância	**Mx**		**A presença de metástase a distância não pode ser avaliada**
	M0		**Ausência de metástase a distância**
	M1		**Metástase a distância**

Tabela 5*. Agrupamento TNM em Estádios.*

Estádio	
Estádio I	T1N0M0
Estádio II	T2N0M0
Estádio III	T3N0M0 T1,T2,T3 N1M0
Estádio IV	T4 qualquer NM0 Qualquer T N2M0 Qualquer T, qualquer NM1

Referências

1. Eble JN, Sauter G, Epstein AJ, Sesterhenn IA. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC PRESS; 2004.
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer. 2010 Mar;46(4):765-81.
3. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol. 2011 Oct;60(4):615-21.
4. Cho E, Adami HO, Lindblad P. Epidemiology of renal cell cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2011 Aug;25(4):651-65.
5. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010 Sep-Oct;60(5):277-300.
6. Sun M, Thuret R, Abdollah F, Lughezzani G, Schmitges J, Tian Z, et al. Age-adjusted incidence, mortality, and survival rates of stage--specific renal cell carcinoma in North America: a trend analysis. Eur Urol. 2011 Jan;59(1):135-41.
7. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010 May;7(5):245-57.
8. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. Int J Cancer. 2005 Mar 10;114(1):101-8.
9. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body--mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta--analysis of prospective observational studies. Lancet. 2008 Feb 16;371(9612):569-78.
10. Corrao G, Scotti L, Bagnardi V, Sega R. Hypertension, antihypertensive therapy and renal-cell cancer: a meta-analysis. Curr Drug Saf. 2007 May;2(2):125-33.
11. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjonneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Am J Epidemiol. 2008 Feb 15;167(4):438-46.
12. Colt JS, Schwartz K, Graubard BI, Davis F, Ruterbusch J, DiGaetano R, et al. Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans. Epidemiology. 2011 Nov;22(6):797-804.
13. Neuzillet Y, Tillou X, Mathieu R, Long JA, Gigante M, Paparel P, et al. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. Eur Urol. 2011 Aug;60(2):366-73.
14. Joh HK, Willett WC, Cho E. Type 2 diabetes and the risk of renal cell cancer in women. Diabetes Care. 2011 Jul;34(7):1552-6.
15. Zucchetto A, Dal Maso L, Tavani A, Montella M, Ramazzotti V, Talamini R, et al. History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. Ann Oncol. 2007 Mar;18(3):596-600.
16. Lee JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Albanes D, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. J Natl Cancer Inst. 2008 Dec 3;100(23):1695-706.
17. Allen NE, Roddam AW, Sieri S, Boeing H, Jakobsen MU, Overvad K, et al. A prospective analysis of the association between macronutrient intake and renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer. 2009 Aug 15;125(4):982-7.
18. Parker AS, Cerhan JR, Lynch CF, Leibovich BC, Cantor KP. History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. Am J Epidemiol. 2004 Jan 1;159(1):42-8.
19. Gordon SC, Moonka D, Brown KA, Rogers C, Huang MA, Bhatt N, et al. Risk for renal cell carcinoma in chronic hepatitis C infection. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Apr;19(4):1066-73.
20. Budakoglu B, Aksoy S, Arslan C, Uyeturk U, Babacan NA, Ozcan MF, et al. Frequency of HCV infection in renal cell carcinoma patients. Med Oncol. 2012 Sep;29(3):1892-5.
21. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. Eur Urol. 2006 May;49(5):798-805.
22. Finley DS, Shuch B, Said JW, Galliano G, Jeffries RA, Afifi AA, et al. The chromophobe tumor grading system is the preferred grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma. J Urol. 2011 Dec;186(6):2168-74.
23. Coleman JA, Russo P. Hereditary and familial kidney cancer. Curr Opin Urol. 2009 Sep;19(5):478-85.
24. Lam JS, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance following radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. Curr Urol Rep. 2005 Feb;6(1):7-18.
25. Ficarra V, Righetti R, Martignoni G, D'Amico A, Pilloni S, Rubilotta E, et al. Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multivariate analysis of 333 cases. Urol Int. 2001;67(2):130-4.
26. Kroeger N, Rampersaud EN, Patard JJ, Klatte T, Birkhauser FD, Shariat SF, et al. Prognostic value of microvascular invasion in predicting the cancer specific survival and risk of metastatic disease in renal cell carcinoma: a multicenter investigation. J Urol. 2012 Feb;187(2):418-23.
27. Shuch B, Bratslavsky G, Linehan WM, Srinivasan R. Sarcomatoid renal cell carcinoma: a comprehensive review of the biology and current treatment strategies. Oncologist. 2012;17(1):46-54.
28. Volpe A, Novara G, Antonelli A, Bertini R, Billia M, Carmignani G, et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. BJU Int. 2012 Jul;110(1):76-83.
29. Gupta R, Billis A, Shah RB, Moch H, Osunkoya AO, Jochum W, et al. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship. Am J Surg Pathol. 2012 Sep;36(9):1265-78.
30. Chao D, Zisman A, Pantuck AJ, Gitlitz BJ, Freedland SJ, Said JW, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: clinical study of a rare tumor. J Urol. 2002 Jan;167(1):71-4.
31. Argani P, Lui MY, Couturier J, Bouvier R, Fournet JC, Ladanyi M. A novel CLTC-TFE3 gene fusion in pediatric renal adenocarcinoma with t(X;17)(p11.2;q23). Oncogene. 2003 Aug 14;22(34):5374-8.
32. Kuroda N, Mikami S, Pan CC, Cohen RJ, Hes O, Michal M, et al. Review of renal carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions with focus on pathobiological aspect. Histol Histopathol. 2012 Feb;27(2):133-40.
33. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. Mod Pathol. 2009 Jun;22 Suppl 2:S2-S23.
34. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. Cancer. 1971 Nov;28(5):1165-77.
35. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur Urol. 2003 Aug;44(2):226-32.
36. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. Eur Urol. 2010 Sep;58(3):398-406.
37. Sufrin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. Semin Urol. 1989 Aug;7(3):158-71.
38. Hocking WG. Hematologic abnormalities in patients with renal diseases. Hematol Oncol Clin North Am. 1987 Jun;1(2):229-60.
39. Strewler GJ, Stern PH, Jacobs JW, Eveloff J, Klein RF, Leung SC, et al. Parathyroid hormonelike protein from human renal carcinoma cells. Structural and functional homology with parathyroid hormone. J Clin Invest. 1987 Dec;80(6):1803-7.
40. Ather MH, Mithani S, Bhutto S, Adil S. Lupus type anticoagulant in a patient with renal cell carcinoma: an autoimmune paraneoplastic syndrome. J Urol. 2002 May;167(5):2129.

41. Kamra D, Boselli J, Sloane BB, Gladstone DE. Renal cell carcinoma induced Coombs negative autoimmune hemolytic anemia and severe thrombocytopenia responsive to nephrectomy. J Urol. 2002 Mar;167(3):1395.
42. Magera JS, Jr., Leibovich BC, Lohse CM, Sengupta S, Cheville JC, Kwon ED, et al. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. Urology. 2008 Feb;71(2):278-82.
43. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999 Aug;17(8):2530-40.
44. Pantuck AJ, Zisman A, Rauch MK, Belldegrun A. Incidental renal tumors. Urology. 2000 Aug 1;56(2):190-6.
45. Pretorius ES, Wickstrom ML, Siegelman ES. MR imaging of renal neoplasms. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2000 Nov;8(4):813-36.
46. Putra LG, Minor TX, Bolton DM, Appu S, Dowling CR, Neerhut GJ. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. Urology. 2009 Sep;74(3):535-9.
47. Nouh MA, Inui M, Kakehi Y. Renal Cell Carcinoma with IVC Thrombi; Current Concepts and Future Perspectives. Clin Med Oncol. 2008;2:247-56.
48. Hallscheidt PJ, Fink C, Haferkamp A, Bock M, Luburic A, Zuna I, et al. Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. J Comput Assist Tomogr. 2005 Jan-Feb;29(1):64-8.
49. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. Radiographics. 2008 Sep-Oct;28(5):1325-38.
50. Kochhar R, Brown RK, Wong CO, Dunnick NR, Frey KA, Manoharan P. Role of FDG PET/CT in imaging of renal lesions. J Med Imaging Radiat Oncol. 2010 Aug;54(4):347-57.
51. Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, Kim CS, Kim KR, Cho KS. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans. AJR Am J Roentgenol. 2002 Jun;178(6):1499-506.
52. Herts BR, Coll DM, Novick AC, Obuchowski N, Linnell G, Wirth SL, et al. Enhancement characteristics of papillary renal neoplasms revealed on triphasic helical CT of the kidneys. AJR Am J Roentgenol. 2002 Feb;178(2):367-72.
53. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995 Nov;13(4):254-61.
54. Nguyen MM, Gill IS. Coded tumor size may be unreliable for small metastatic renal cancers in the Surveillance, Epidemiology, and End Results data set. Urology. 2010 Feb;75(2):266-70.
55. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. J Urol. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2217-20.
56. Volpe A, Cadeddu JA, Cestari A, Gill IS, Jewett MA, Joniau S, et al. Contemporary management of small renal masses. Eur Urol. 2011 Sep;60(3):501-15.
57. Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. J Urol. 2008 Dec;180(6):2333-7.
58. Veltri A, Garetto I, Tosetti I, Busso M, Volpe A, Pacchioni D, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. Eur Radiol. 2011 Feb;21(2):393-401.
59. Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, Haitel A, Klingler HC, Katzenbeisser D, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. Eur Urol. 2008 May;53(5):1003-11.
60. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010.
61. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Kwon ED, et al. pT2 classification for renal cell carcinoma. Can its accuracy be improved? J Urol. 2005 Feb;173(2):380-4.
62. Moch H, Artibani W, Delahunt B, Ficarra V, Knuechel R, Montorsi F, et al. Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma. Eur Urol. 2009 Oct;56(4):636-43.
63. Billia M, Volpe A, Terrone C. The current TNM staging system of renal cell carcinoma: are further improvements needed? Arch Esp Urol. 2011 Dec;64(10):929-37.
64. Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Freitas DG, Leibovich BC, Dorey FJ, et al. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. J Urol. 2003 Mar;169(3):899-903; discussion -4.
65. Ficarra V, Novara G, Iafrate M, Cappellaro L, Bratti E, Zattoni F, et al. Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome. Eur Urol. 2007 Mar;51(3):722-9; discussion 9-31.
66. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? Eur Urol. 2010 Oct;58(4):588-95.

Capítulo 61

Dr. Rodolfo Borges dos Reis
Dr. Adauto José Cologna
Dr. Antônio Antunes Rodrigues Júnior

Câncer renal: tratamento cirúrgico de tumores localizados

Palavras-chave: nefrectomia, nefrectomia parcial, câncer renal, câncer renal localizado, cirurgia laparoscópica

Introdução

O carcinoma de células renais (CCR) é a terceira neoplasia urológica mais frequente. O CCR responde por aproximadamente 2-3% de todos os tumores nos adultos e ocupa a sétima e a nona posição em relação ao tipo de câncer mais comum em homens e mulheres, respectivamente.[1,2] Em todo o mundo, essa neoplasia é responsável pela morte de aproximadamente 100.000 pessoas por ano.[2] No Brasil, segundo a Organização Mundial da Saúde, 4.000 casos são diagnosticados por ano, com uma mortalidade de 54%. A determinação de fatores preditivos e nomogramas, a melhoria nos exames de imagem para o estadiamento pré-operatório, e o surgimento de novas técnicas ablativas têm aumentado o arsenal terapêutico, possibilitando maior flexibilidade na indicação cirúrgica.[1-6] Conceitos antes arraigados têm sido colocados em dúvida. A restrição da realização de biópsias atribuída ao risco de disseminação tumoral e a abordagem conservadora para pequenas massas tumorais ganharam espaço e são motivo de discussão na literatura.[1-8]

Avaliação pré-operatória e planejamento cirúrgico

Em razão do amplo uso dos métodos de imagem, aproximadamente entre 40 a 90% dos tumores são diagnosticados "incidentalmente" e na sua fase inicial. A ultrassonografia (US), a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são os exames mais comuns associados ao diagnóstico. Entretanto, apesar de todos os avanços dos métodos de imagem, ainda não é possível diferenciar massas renais sólidas benignas de malignas. Atualmente aproximadamente 20% das massas renais sólidas diagnósticas apresentam histologia benigna.[9]

A biópsia do sítio tumoral tem se popularizado como um método seguro que pode fornecer a confirmação histopatológica da malignidade com taxas aceitáveis de sensibilidade e especificidade. Esse procedimento está indicado antes de terapias ablativas, como radiofrequência, crioablação, *High-Intensity Focused Ultrasound* (HIFU); em pacientes com doença metastática previamente à administração da terapia sistêmica[2]; e nos pacientes candidatos a vigilância ativa como terapia.

O uso de tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) ainda não é recomendado para o diagnóstico e o estadiamento do CCR.[2] A RM fornece dados importantes relacionados ao estadiamento local e ao envolvimento trombótico de veia renal ou cava. As técnicas de reconstrução utilizadas na TC e na RM têm ajudado no planejamento cirúrgico e a escolha da modalidade terapêutica a ser empregada. A visualização tridimensional do sítio cirúrgico e a identificação de particularidades da vascularização da lesão melhoram as estratégias intraoperatórias evitando sangramentos e presença de margens cirúrgicas positivas.[10,11]

Risco de recorrência e progressão

Para que o melhor tratamento possa ser instituído é fundamental sabermos o potencial de agressividade da lesão com que nos deparamos. Sabemos que mesmo após o tratamento local, por meio das nefrectomias parciais ou radicais, aproximadamente um terço dos pacientes com

CCR localizado apresentarão recorrência ou progressão. Uma das possíveis explicações é a presença de micrometástases, não detectadas pelos métodos de estadiamento comumente utilizados, quando do diagnóstico. Mesmo tumores pequenos, inferiores a 4 cm, podem apresentar comportamento agressivo, sendo que 5,0% deles já apresentam doença metastática quando do diagnóstico.[12]

Avaliação do risco de recidiva

Vários são os fatores que contribuem para a recidiva do CCR após o tratamento do sítio primário com intuito curador. O tamanho do tumor, o estádio clínico, o tipo histológico, a presença de embolização angiolinfática, o grau nuclear de *Fuhrman*, a condição clínica do paciente (*performance status*) e a presença de diferenciação sarcomatoide são os fatores mais importandes envolvidos na recidiva tumoral.[13] As recorrências locais e contralaterais isoladas são raras, entretanto são mais comuns nos pacientes submetidos a cirurgia poupadora de néfrons.[14,15] Os sítios mais frequentes de recorrência a distância incluem o pulmão, linfonodos, fígado, ossos e sistema nervoso central. A maioria das recorrências ocorre entre 3 e 5 anos após a cirurgia, e somente 10% dos pacientes que apresentarem recidiva, estarão vivos após 5 anos de seguimento.[16-19] Tumores com estádio patológico T1-2 apresentam baixa recorrência local, em média 1-2%, sendo que a maioria das deles ocorre após 12 meses de seguimento. O foco extrarrenal mais frequente de recorrências é o pulmão. Nos tumores mais avançados, estádios pT3a-b, as recidivas tendem a ser mais precoces e os focos abdominais da doença ocorrem com maior frequência.[20]

O padrão de agressividade dos diferentes subtipos histológicos do CCR também varia. Os tipos histológicos cromófobo e papilífero tipo I, demonstram um padrão menos agressivo, já os subtipos papilífero tipo II e carcinoma de células claras são mais agressivos. Variantes menos frequentes como o carcinoma de dutos coletores apresentam comportamento altamente agressivo.[21-23]

Nomogramas

Fatores prognósticos combinados em nomogramas são utilizados para estratificação de risco, sendo aplicáveis também a pacientes com CCR localizados. Essas ferramentas podem incluir critérios de avaliação pré-operatória e achados da histologia tumoral, esses últimos, obviamente, só podendo ser usados após biópsia ou retirada cirúrgica do tumor.[19] O consenso da *European Society of Medical Oncology* sugere dois nomogramas para avaliar o risco de progressão de um tumor localizado: o "*Stage, Size, Grade and Necrosis Score*" (SSIGN) e o *University of California Los Angeles* (UCLA) *Integrated Staging System* (UISS).[24,25] Diversos outros nomogramas e algoritimos foram descritos, com a inclusão de diferentes fatores de risco.[26-30] Até o momento não existem evidências de que as terapias-alvo, adjuvantes ou neoadjuvantes, possam interferir na sobrevida livre de doença ou sobrevida global de pacientes com CCR localizados com risco de progressão intermediário ou alto, identificados por nomogramas pré-operatórios.[31,32]

Tratamento cirúrgico

Histórico

As opções terapêuticas para o tratamento de CCR têm evoluído dramaticamente desde a publicação das primeiras séries de nefrectomia radical por Robson e cols.[33,34] No início, as nefrectomias parciais eram reservadas para lesão em rim único ou em pacientes com déficit funcional renal importante. O fato de o resultado oncológico observado desses procedimentos ser comparável ao das cirurgias radicais realizadas para tumores localizados de características semelhantes, levou ao aumento das indicações da cirurgia preservadora de néfrons.[35-37] A primeira nefrectomia radical laparoscópica foi realizada em 1991[38], por Clayman e cols., indicada por uma neoplasia no rim direito de uma mulher de 81 anos. Em 1993, Winfield e cols. realizaram a primeira nefrectomia parcial laparoscópica, indicada em função de um divertículo calicial com múltiplos cálculos em seu interior e localizado em polo inferior de rim direito.[39] A partir do ano 2000, foram introduzidas as técnicas assistidas por robôs, tanto para nefrectomias radicais e parciais, e diversos estudos têm comprovado bons resultados em relação ao controle tumoral, complicações perioperatórias, recuperação pós-cirúrgica e seguimento.[40-42]

A evolução técnica no tratamento do CCR é demonstrada nas recomendações tanto da *American Urological Association* (AUA), quanto a *European Urological Association* (EUA), que orientam a realização de nefrectomia parcial como cirurgia de eleição para CCR menores do que 4 cm, e opcional para tumores entre 4 e 7 cm, porém ainda sem a orientação da técnica, se aberta, laparoscópica ou robótico-assistida.[1,43] Atualmente tem se observado uma rápida disseminação dos procedimentos minimamente invasivos, com evolução em relação à curva de aprendizado, indicações e queda nas ocorrências de conversão para cirurgias abertas.[44,45]

Nefrectomia radical aberta

A NR tem papel limitado para ressecção de CCR localizados nos dias atuais, sendo principalmente indicada para tumores estádio clínico T2, ou tumores T1 em local que inviabilize a nefrectomia parcial.[1,2,43,46] A NR deve ser evitada em pacientes com tumores sincrônicos, pacientes portadores de rim único, carcinoma de células renais de acometimento familiar ou doença de von Hippel-Lindau, pacientes com insuficiência renal crônica ou doenças como diabetes e hipertensão com provável impacto sobre a função renal. Nesses casos a nefrectomia parcial é mandatória.[1,43,45]

Quando se comparam as NR abertas e laparoscópicas nota-se seguimento oncológico semelhante. Entretanto as

cirurgias laparoscópicas demonstraram menor tempo de recuperação e internação hospitalar, menor sangramento e menor uso de analgésicos.[47,48] A avaliação da qualidade de vida, por meio de questionários, também tem sido realizada comparando as cirurgias abertas e laparoscópicas. Apesar dos resultados ruins nesses questionários estarem mais relacionados a incidência ou não de complicações peri e pós-operatórias, em uma avaliação global, a técnica laparoscópica tem levado vantagem em relação às cirurgias abertas.[49,50] Também não há diferença em relação a mortalidade, presença de margens positivas e seguimento oncológico entre pacientes submetidos a NR laparoscópica transperitoneais ou retroperitoneais.[6,51,52] Estudos recentes têm encontrado um índice maior de transfusões em pacientes submetidos a cirurgias abertas quando comparadas a cirurgias laparoscópicas ou robóticas.[53] Todos esses achados indicam que a cirurgia aberta apresenta um papel cada vez mais restrito, sendo delegada a casos potencialmente mais complexos. Obviamente esse viés deve ser levado em conta na análise de estudos comparativos entre nefrectomias radicais abertas e laparoscópicas.

A cirurgia aberta pode ser realizada por diferentes vias de acesso, de escolha orientada no tamanho e localização do tumor, na realização ou não de linfadendenectomia retroperitoneal, na presença ou não de invasão vascular e nas condições do paciente. Grande parte dos casos pode ser abordada por via abdominal transperitoneal, com incisão mediana ou subcostal. A via toracoabdominal deve ser restrita a tumores extensos de polo superior. A lombotomia pode ser realizada em tumores não muito extensos em que esteja contraindicada a cirurgia laparoscópica. Não há evidências que suportem a necessidade de realização de adrenalectomias ipsilaterais, a não ser que esteja documentado o acometimento direto ou metastático no estadiamento pré-operatório.[1]

Nos acessos transperitoneais a cirurgia inicia-se pela mobilização do cólon. À esquerda, tem-se especial cuidado com ligamentos esplenorrenais e esplenocólicos evitando lesões esplênicas. O controle precoce do hilo renal pode evitar sangramentos e disseminação tumoral, facilitando a mobilização e dissecção cirúrgica. Em casos de difícil abordagem do hilo, a dissecção prévia do rim permite que se retire rapidamente a peça em casos de sangramento. Do lado direito, a identificação da artéria renal entre a veia cava e a aorta pode facilitar o controle do pedículo renal, mesmo em casos de extenso acometimento linfonodal ou tumoral. Em alguns casos há a necessidade de exploração da veia cava e/ou átrio direito por invasão de trombo tumoral, ocasionalmente necessitando de abordagem torácica concomitante com parada cardiovascular com circulação extracorpórea.[3,54-56]

Complicações comuns após a NR ocorrem em aproximadamente 3 a 5% dos casos, e incluem insuficiência renal, sangramentos retroperitoneais, lesões de vísceras adjacentes como baço, fígado e pâncreas, além de íleo adinâmico. Os sítios de sangramento mais frequentes no intraoperatório envolvem a veia cava e seus ramos lombares, veias gonadal e adrenal direitas, e ramo lombar da veia renal esquerda.[1,33,55,57,58]

Nefrectomia radical laparoscópica

A nefrectomia radical (NR) para tumores localizados é frequentemente citada como uma ótima opção terapêutica. Diversos estudos não randomizados indicam menor sangramento, menor tempo de recuperação e de permanência hospitalar quando utilizamos a via laparoscópica tanto pela via extra como pela via intraperitoneal, não havendo diferença em relação a complicações e o tempo de permanência hospitalar.[59] Critérios para escolha entre cirurgia radical aberta ou laparoscópica incluem extensão tumoral para órgãos adjacentes, massa tumoral maior do que 10 cm, presença de trombo em veia cava e acometimento linfonodal maior do que 2 cm. Logo, a indicação da NR para tumores localizados, estádios T1 e T2, é bastante restrita hoje. Outras contraindicações para a realização de cirurgias laparoscópicas em geral incluem o antecedente de múltiplas cirurgias prévias, doenças cardíacas ou pulmonares graves.[59,60]

Para tumores menores do que 10 cm de extensão, sem invasão vascular, as técnicas laparoscópicas intra ou extraperitoneais têm demonstrado uma recuperação pós-operatória mais rápida, e menor morbidade do que as técnicas abertas.[47,61] Na laparoscopia seguem-se os mesmos princípios anatômicos da cirurgia aberta, retirando-se a peça por ampliação de um dos portais ou contra-abertura, com incisão de Pfannenstiel, por exemplo.[47,61] Não deve haver violação da Gerota, incluindo a adrenal, em casos em que esteja indicada a ressecção da glândula, e deve-se realizar o ensacamento adequado com retirada da peça sem morcelação, para evitar a disseminação tumoral. Vários autores aceitam a morcelação, justificando que não interfere na identificação de tipos histológicos, grau de diferenciação do tumor e margens, porém há relatos de que pode gerar recorrência em portais e carcinomatose peritoneal.[62,63] Não existem, até o momento, evidências de diferença de sobrevida específica do tumor em relação à escolha entre as vias de acesso laparoscópica ou aberta.[47,64,65] A comparação entre o procedimento aberto e laparoscópico demonstra equivalência em termos de sobrevivência câncer-específica, morbidade intraoperatória, com vantagem para cirurgia laparoscópica no tempo de recuperação e na quantidade de sangramento.[66] Tumores uroteliais de pelve e ureter também podem ser tratados pela técnica laparoscópica, com a possibilidade de finalização da nefroureterectomia por pequena abertura suprapúbica, usada também para retirada da peça cirúrgica.[67]

Nefrectomia parcial aberta

A indicação clássica da nefrectomia parcial para tumores menores ou iguais a 4 cm, tem demonstrado ótimos resultados, com sobrevida câncer-específica de 96% e 90% respectivamente com 5 e 10 anos de seguimento.[68,69] O re-

ceio de que a nefrectomia radical possa induzir a doença renal crônica[70,71], aumentando o risco de morte por doenças cardiovasculares e consequentemente contribuindo para a diminuição da sobrevida global tem sido um incentivo a mais em favor da indicação da nefrectomia parcial, mesmo para tumores maiores do que 4 cm.[72-75] A nefrectomia parcial tem demonstrado os mesmos resultados em relação ao controle local e recorrência a distância quando comparada à nefrectomia radical. Entretanto ainda se discute se realmente existe ganho de sobrevida global resultante da preservação da função renal.[76] Também não existem diferenças em relação à sobrevida livre de doença e sobrevida câncer-específica quando se comparam nefrectomias parciais com nefrectomias radicais para tumores localizados.[77,78] A ocorrência de complicações cirúrgicas é discretamente maior nas nefrectomias parciais quando comparadas às nefrectomias radicias, sendo maior o risco de sangramento (3,1% *versus* 1,1%), e a ocorrência de fístulas urinárias com indicações de exploração cirúrgica (4,4% *versus* 2,4%).[79]

Carini et al. (2006) demonstraram que a simples enucleação de lesões pequenas pode ser uma opção. Em sua série, ocorreram 6,1% de progressão da doença, mas nenhuma recorrência local em sítio cirúrgico.[80] A enucleação também foi comparada a NR sem diferença em índices de sobrevida câncer-específica entre os dois grupos após 5 e 10 anos.[81] A presença de margens positivas é citada como fator prognóstico, devendo ser objetivo prioritário a retirada da lesão com margens negativas. Entretanto não existe a necessidade de se manter uma distância específica do sítio tumoral, e mesmo a identificação de margens exíguas (<0,1cm), não se relacionam com uma maior incidência de recorrências.[82] Existem relatos de séries comparando pacientes com margens positivas e negativas em seguimentos de curto prazo, sem diferenças nos índices de recorrência local e sobrevida livre de doença.

Mesmo levando em conta as vantagens em optar-se pela realização da nefrectomia parcial para tumores localizados, em um levantamento realizado nos Estados Unidos da América (EUA), utilizando-se dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results Cancer Registry* (SEER) do período entre 1999 e 2006, verificou-se que entre 18.330 pacientes submetidos a nefrectomias por tumores menores ou iguais a 4 cm, em somente 35% a nefrectomia parcial foi realizada, sendo o restante submetido a nefrectomias radicais, muitas vezes pela via laparoscópica.[83] Uma das possíveis explicações para esse fato é a relativa dificuldade técnica para a realização da nefrectomia parcial laparoscópica quando comparada à nefrectomia radical laparoscópica.[44]

Nefrectomia parcial laparoscópica (NPL)

A primeira NPL foi realizada por Winfield e colaboradores em 1993, e a partir de então esse procedimento tem apresentado uma evolução técnica constante demonstrada pela redução nos tempos de internação hospitalar e cirúrgico. Esse avanço só foi possível graças à evolução das técnicas de controle do pedículo renal e de hemostasia, resultando na diminuição do tempo de isquemia e redução do risco de sangramento. Todos esses avanços fomentaram a discussão se a NPL poderia ser considerada o novo "padrão ouro" para o tratamento de neoplasias renais menores do que 4 cm.[39,84] Estudos ainda estão sendo conduzidos, porém até o momento não se notam diferenças em relação ao seguimento oncológico de pacientes submetidos a cirurgias laparoscópicas e robóticas em relação às cirurgias abertas.[2,6,48,85]

A ideia inicial de que as nefrectomias parciais laparoscópicas apresentariam um maior risco de sangramento também tem sido refutada.[85] Um estudo retrospectivo, com a inclusão de 10.902 pacientes, demonstrou que a necessidade de transfusões ocorreu em 28% após casos de nefrectomia radical aberta, 12,7% dos casos de nefrectomia parcial aberta e em 9,2% e 8,6% respectivamente após nefrectomias radicais e parciais laparoscópicas. Nesse estudo, a seleção dos pacientes para o procedimento laparoscópico é designada como etapa-chave, e questionam-se os resultados de grandes séries comparando cirurgias laparoscópicas e abertas justamente por esse viés de seleção.[53]

A evolução da técnica e das estratégias cirúrgicas têm tido grande impacto na difusão desse procedimento. O desenvolvimento de colas biológicas como Floseal®, ou mesmo Surgicel®, instrumentos específicos como Satinskys laparoscópicos para o controle do hilo renal, tesouras específicas, bisturis harmônicos e de argônio têm diminuído o tempo cirúrgico e principalmente melhorado o controle do sangramento intraoperatório com redução do tempo de isquemia quente, com ou sem a adoção de técnicas de resfriamento.[86]

Isquemia e dano renal durante a cirurgia

As descrições iniciais relataram um tempo maior de isquemia quente em cirurgias laparoscópicas quando comparadas às cirurgias parciais abertas. Em um estudo multicêntrico, Gill et al. (2007), relataram tempos de isquemia quente de 30,7 min e 20,1 min respectivamente nas NPL e NPA, mas citou que nesse estudo as cirurgias laparoscópicas apresentavam características anatômicas mais favoráveis que as cirurgias abertas.[85] A necessidade do clampeamento dos vasos do hilo renal e sutura do parênquima em todos os procedimentos têm sido questionadas, e associadas a maior incidência de complicações.[87] Gill et al. em 2011 propuseram o conceito de "isquemia zero", ancorado nos preceitos de dissecção anatômica superseletiva, com base em estudos de imagem rigorosos com reconstruções tridimensionais, associados ao o uso de *microbulldogs e clamps*; e na redução controlada da pressão arterial sistêmica. Em sua série o sangramento intraoperatório foi de apenas 150 mL; nenhum paciente necessitou de transfusão e somente dois pacientes apresentaram fístulas urinárias com resolução espontânea.[88,89]

Em relação ao clampeamento do pedículo renal, protocolos com base na extensão da penetração do tumor, e no acometimento ou não do sistema coletor têm sido usados. Reserva-se o clampeamento para tumores com penetração maior do que 5 mm e sutura caso o tumor acometa o sistema coletor.[86,90] Thompson et al. (2010) compararam as características clínicas e patológicas de ressecção de tumores por meio de nefrectomias parciais em pacientes com rim único submetidos ou não ao clampeamento dos vasos do hilo renal. A conclusão foi de que a isquemia quente aumenta o risco de insuficiência renal no pós-operatório[87]; logo o tempo de isquemia quente não deve ultrapassar 40 minutos para que haja menos dano à filtração renal.[91-93] As técnicas de resfriamento ainda apresentam dificuldade de implementação e apesar de serem promissoras, não está comprovada sua eficácia em cirurgias laparoscópicas ou robóticas, aparentando apenas um ganho marginal.[94,95]

A identificação de aberturas no sistema coletor por meio da injeção de índigo carmin ou da cateterização ureteral com injeção de solução de azul de metileno, ainda gera polêmica. Existem relatos contrários à sua utilização atribuído ao escurecimento do campo cirúrgico e à piora do controle hemostático.[53] Em relação à sutura do sistema coletor, contrariando a tendência de tentar reproduzir as técnicas utilizadas na cirurgia aberta para a cirurgia laparoscópica, as técnicas de sutura utilizadas nesta última têm sido transpostas para a cirurgia aberta apresentando bons resultados.[96]

Margens cirúrgicas

As incidências de margens positivas são similares quando comparadas às cirurgias parciais abertas. Um questionário enviado a 17 centros nos EUA identificou apenas 2,4% de incidência de margens positivas em 855 casos estudados. Permpongkosol e cols. (2006) relataram a incidência de 1,8% de margens positivas em 511 nefrectomias parciais laparoscópicas, requerendo nefrectomia radical em dois pacientes. Outros sete pacientes continuaram em seguimento expectante sem recorrências após 10 meses.[97] No Brasil, dados semelhantes foram relatados na casuística da *Escola Paulista de Medicina*, onde uma revisão comparou casos operados por técnica aberta e cirurgia laparoscópica, e constatou maior índice de margens positivas e menor indicação de nefrectomias parciais no grupo que realizou a cirurgia aberta.[98]

Cirurgias robô-assistidas

Várias vantagens das cirurgias robô-assistidas são descritas em relação às cirurgias laparoscópicas em urologia. Entre elas, a visualização tridimensional intracavitária em alta definição, a amplitude maior de movimentos obtida pelos instrumentos robóticos, e a diminuição das curvas de aprendizado. Essas vantagens têm sido citadas como fator de disseminação das nefrectomias parciais minimamente invasivas.[99-101] Quando se comparam resultados entre nefrectomias parciais assistidas por robô e as cirurgias abertas ou laparoscópicas, em geral são descritas vantagens para as cirurgias robóticas. Mellon et al. (2013) analisaram 81 casos, comparando resultados de parâmetros patológicos entre pacientes que realizaram nefrectomia parcial aberta com os que foram submetidos a cirurgia robótica. Foram pareados casos semelhantes em relação ao tipo histológico e o estadiamento. Nesse estudo as cirurgias robóticas não apresentaram diferença em relação à distância da lesão em relação às margens cirúrgicas, incidência de margens cirúrgicas positivas e violações de cápsula tumoral quando comparadas as cirurgias abertas.[102] As comparações entre cirurgias parciais assistidas por robô e laparoscópicas têm demonstrado uma vantagem das cirurgias robóticas em relação ao tempo de isquemia quente.[103] As complicações das cirurgias robóticas são comparáveis em relação às cirurgias abertas e laparoscópicas, incluindo sangramento e a necessidade de transfusão e fístula urinária. Também se observam baixos índices de conversão.[103,104] O seguimento oncológico aparenta ser semelhante ao de cirurgias laparoscópicas e abertas, porém há a necessidade de estudos com maior tempo de seguimento.[6,101]

Formação de cirurgiões nos procedimentos minimamente invasivos

Os procedimentos laparoscópicos, endourológicos e robóticos em urologia são complexos e exigem alto grau de especialização. Portanto, os serviços dedicados à formação de profissionais habilitados nessas técnicas demandam um alto volume de cirurgias, e pessoal gabaritado para supervisão e orientação. Não há um currículo definido para o treinamento de residentes e *fellows* nessas técnicas, tampouco uma padronização de métodos de avaliação de desempenho e ganho de aptidões necessárias.[105] A *Endourological Society* estipula um número mínimo de participações em cirurgias de *fellows* para credenciar um serviço nessa entidade. É exigido um mínimo de 100 participações em cirurgias laparoscópicas em dois anos. Além disso, um diretor responsável por um programa de treinamento deve ter uma grande experiência cirúrgica, e estar envolvido em pesquisas na área. http://www.endourology.org. A *British Association of Urological Surgeons*, estabelece um número mínimo de 50 nefrectomias laparoscópicas para que um cirurgião possa assumir a função de mentor no treinamento de novos profissionais, e um centro de treinamento deveria no mínimo realizar 12 nefrectomias laparoscópicas por ano.[106]

Seguimento pós-operatório

Existem recomendações para seguimento pós-operatório com base em estratificação de risco de recorrência, sem entretanto existir alguma comprovação de algum protocolo específico que possa interferir na sobrevida global desses pacientes.[2] As recomendações incluem a realização de exames laboratoriais, como cálcio e fosfatase alcalina, hemograma, provas de função hepática,

principalmente naqueles pacientes que apresentavam alguma síndrome paraneoplásica prévia à cirurgia. Entretanto esse fato é incomum nos pacientes portadores de tumores localizados.[107] Exames de imagem devem incluir radiografias ou tomografias torácicas, TC e RM de abdômen. Não há evidências de que outros exames de imagem, como outras modalidades de RM ou TC tragam algum benefício. As cintilografias ósseas podem ser solicitadas em caso de alterações nos níveis séricos de cálcio ou fosfatase alcalina, ou periodicamente em seguimento de neoplasias de alto risco de recorrência. Não existem também evidências de que protocolos de tratamento adjuvantes em pacientes de alto risco sejam eficientes. Até o momento, o tratamento cirúrgico é a melhor opção terapêutica em tumores localizados.[1,19]

Referências

1. Campbell SC et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. The Journal of Urology 2009;182(4):1271-9.
2. Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 20;3 Suppl 7:vii65-71.
3. Abreu SC and Gill IS. Renal cell carcinoma: modern surgical approach. Current Opinion in Urology 2003;13(6):439-44.
4. Mabjeesh NJ, Avidor Y and Matzkin H. Emerging nephron sparing treatments for kidney tumors: a continuum of modalities from energy ablation to laparoscopic partial nephrectomy. The Journal of Urology 2004;171(2 Pt 1):553-60.
5. Halverson SJ et al. Accuracy of determining small renal mass management with risk stratified biopsies: confirmation by final pathology. The Journal of Urology 2013;189(2):441-6.
6. MacLennan S et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. European Urology 2012;61(5):972-93.
7. Haramis G et al. Natural history of renal cortical neoplasms during active surveillance with follow-up longer than 5 years. Urology 2011;77(4):787-91.
8. Ares Valdes Y. [Correlation between symptoms and survival in patients with renal cell carcinoma]. Archivos Españoles de Urologia 2009;62(3):201-6.
9. Frank I et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. The Journal of Urology 2003;170(6 Pt 1):2217-20.
10. Lasser MS et al. Virtual surgical planning: a novel aid to robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy. Journal of Endourology / Endourological Society 2012;6(10):1372-9.
11. Kang SK and Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. The Urologic clinics of North America 2012;39(2):161-70, vi.
12. Nguyen MM and Gill IS. Effect of renal cancer size on the prevalence of metastasis at diagnosis and mortality. The Journal of Urology 2009;181(3):1020-7; discussion 1027.
13. Patard JJ et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2005;23(12):2763-71.
14. Skolarikos A et al. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. European Urology 2007;51(6):1490-500; discussion 1501.
15. Hafez KS, Novick AC and Campbell SC. Patterns of tumor recurrence and guidelines for followup after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. The Journal of Urology 1997;157(6):2067-70.
16. Janzen NK et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. The Urologic Clinics of North America 2003;30(4):843-52.
17. Adamy A et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with recurrence 5 years after nephrectomy for localized renal cell carcinoma. The Journal of Urology 2011;185(2):433-8.
18. Ljungberg B et al. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. BJU International 1999;84(4):405-11.
19. Smaldone MC et al. Adjuvant and neoadjuvant therapies in high-risk renal cell carcinoma. Hematology/Oncology Clinics of North America 2011;5(4):765-91.
20. Stephenson AJ et al. Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. The Journal of Urology 2004.172(1):58-62.
21. Lam JS et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. The Journal of Urology 2005;173(6):1853-62.
22. Tsui KH et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. The Journal of Urology 2000;163(4):1090-5; quiz 1295.
23. Kontak JA and Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. The Urologic Clinics of North America 2003;30(3):467-80.
24. Leibovich BC et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003;97(7):1663-71.
25. Patard JJ et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2004;22(16):3316-22.
26. Lane BR et al. A preoperative prognostic nomogram for solid enhancing renal tumors 7 cm or less amenable to partial nephrectomy. The Journal of Urology 2007;178(2):429-34.
27. Jeldres C et al. Can renal mass biopsy assessment of tumor grade be safely substituted for by a predictive model? The Journal of urology 2009;182(6):2585-9.
28. Kutikov A et al. Evaluating overall survival and competing risks of death in patients with localized renal cell carcinoma using a comprehensive nomogram. Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010; 28(2):311-7.
29. Raj GV et al. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. The Journal of Urology 2008;179(6):2146-51; discussion 2151.
30. Kattan M.W et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. The Journal of Urology 2001;166(1):63-7.
31. Bex A et al. Integrating surgery with targeted therapies for renal cell carcinoma: current evidence and ongoing trials. European Urology 2010;58(6):819-28.
32. Motzer RJ, Bacik J and Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: memorial sloan-kettering cancer center experience. Clinical Cancer Research: an official journal of the American Association for Cancer Research 2004;10(18 Pt 2):6302S-3S.
33. Robson CJ, Churchill BM Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Transactions of the American Association of Genito-Urinary Surgeons 1968;60:122-9.
34. Robson CJ, Churchill BM and Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. The Journal of Urology 1969;101(3):297-301.
35. Blom JH et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. European Urology 2009;55(1):28-34.
36. Novick AC et al. Conservative surgery for renal cell carcinoma: a single-center experience with 100 patients. The Journal of Urology 1989;141(4):835-9.
37. Novick AC et al. Conservative surgery for renal cell carcinoma: a sin-

gle-center experience with 100 patients. 1989. The Journal of Urology 2002;167(2 Pt 2):878-82; discussion 883.

38. Clayman RV et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. The Journal of Urology 1991;146(2):278-82.
39. Winfield HN et al. Laparoscopic partial nephrectomy: initial case report for benign disease. Journal of Endourology / Endourological Society 1993;7(6):521-6.
40. Benway BM et al. Robot-assisted partial nephrectomy: an international experience. European Urology 2010;57(5):815-20.
41. Benway BM and Bhayani SB. Robot-assisted partial nephrectomy: evolution and recent advances. Current Opinion in Urology 2010;0(2):119-24.
42. Benway BM et al. Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors: a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. The Journal of Urology 2009;182(3):866-72.
43. Ljungberg B et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. European Urology 2010;58(3):398-406.
44. Kim SP et al. Contemporary trends in nephrectomy for renal cell carcinoma in the United States: results from a population based cohort. The Journal of Urology 2011;186(5):1779-85.
45. Richstone L et al. Conversion during laparoscopic surgery: frequency, indications and risk factors. The Journal of Urology 2008;180(3):855-9.
46. Herr HW. A history of partial nephrectomy for renal tumors. The Journal of Urology 2005;173(3):705-8.
47. Dunn MD et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience. The Journal of Urology 2000;164(4):1153-9.
48. Berger A et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. The Journal of Urology 2009;182(5):2172-6.
49. Silberstein JL et al. Systematic classification and prediction of complications after nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). BJU International 2012;110(9):1276-82.
50. MacLennan S et al. Systematic review of perioperative and quality -of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. European Urology 2012;62(6):1097-117.
51. Desai MM et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. The Journal of Urology 2005;173(1):38-41.
52. Nambirajan T et al. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. Urology 2004;64(5):919-24.
53. Vricella GJ et al. The true risk of blood transfusion after nephrectomy for renal masses: a population-based study. BJU International 2013.
54. Leibovich BC et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. The Journal of Urology 2004;171(3):1066-70.
55. Bissada NK et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. Urology 2003;61(1):89-92.
56. Leibovich BC et al. Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma-can the 2002 primary tumor classification be improved? The Journal of Urology 2005;173(3):716-9.
57. Barbalias GA et al. Adenocarcinoma of the kidney: nephron-sparing surgical approach vs. radical nephrectomy. Journal of Surgical Oncology 1999;72(3):156-61.
58. Campbell SC et al. Complications of nephron sparing surgery for renal tumors. The Journal of Urology 1994;151(5):1177-80.
59. Nabi G, Cleves A and Shelley M. Surgical management of localised renal cell carcinoma. Cochrane database of systematic reviews 2010(3):CD006579.
60. Berger AD et al. Transperitoneal laparoscopic radical nephrectomy for large (more than 7 cm) renal masses. Urology 2008;71(3):421-4.
61. Mattar K and Finelli A. Expanding the indications for laparoscopic radical nephrectomy. Current Opinion in Urology 2007;17(2):88-92.
62. Castilho LN et al. Port site tumor recurrences of renal cell carcinoma after videolaparoscopic radical nephrectomy. The Journal of Urology 2001;165(2):519.
63. Dhobada SS, Gorde V. Case report: port-site metastasis after laparoscopic radical nephrectomy for renal-cell carcinoma. Journal of Endourology / Endourological Society 2006;0(2):119-22; discussion 122.
64. Chan DY et al. Laparoscopic radical nephrectomy: cancer control for renal cell carcinoma. The Journal of Urology 2001;166(6):2095-9; discussion 2099-100.
65. Portis AJ et al. Long-term followup after laparoscopic radical nephrectomy. The Journal of Urology 2002;167(3):1257-62.
66. Luo JH et al. Analysis of long-term survival in patients with localized renal cell carcinoma: laparoscopic versus open radical nephrectomy. World Journal of Urology 2010;8(3):289-93.
67. Ozsahin M, Ugurluer G and Zouhair A. Management of transitional-cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. Swiss Medical Weekly 2009;139(25-26):353-6.
68. Hafez KS, Fergany AF and Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. The Journal of Urology 1999;162(6):1930-3.
69. Frank I et al. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. The Journal of Urology 2005;173(6):1889-92.
70. Huang WC et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. The Lancet Oncology 2006;7(9):735-40.
71. McKiernan J et al. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. Urology 2002;59(6):816-20.
72. Weight CJ et al. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumours. European Urology 2010;58(2):293-8.
73. Weight CJ et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. The Journal of Urology 2010;183(4):1317-23.
74. Joniau S et al. Outcome of nephron-sparing surgery for T1b renal cell carcinoma. BJU International 2009;103(10):1344-8.
75. Thompson RH et al. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. The Journal of Urology 2009;182(6):2601-6.
76. Thompson RH. Radical nephrectomy: too radical for small renal masses? Lancet 2006;368(9538):823-4.
77. Kluth LA, Xylinas E and Shariat SF. Words of wisdom: re: a prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. European Urology 2013;63(2):399-400.
78. Van Poppel H et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron -sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. European Urology 2011;59(4):543-52.
79. Van Poppel H et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. European Urology 2007;51(6):1606-15.
80. Carini M et al. Simple enucleation for the treatment of PT1a renal cell carcinoma: our 20-year experience. European Urology 2006;50(6):1263-8; discussion 1269-71.
81. Minervini A et al. Simple enucleation versus radical nephrectomy in the treatment of pT1a and pT1b renal cell carcinoma. Annals of Surgical Oncology 2012;19(2):694-700.
82. Sutherland SE et al. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? The Journal of Urology 2002;167(1):61-4.
83. Dulabon LM et al. Trends in renal tumor surgery delivery within the

United States. Cancer 2010;116(10):2316-21.

84. Ficarra V. Open radical nephrectomy versus open partial nephrectomy: is it still an issue? European Urology 2007;51(3):593-5.
85. Gill IS et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. The Journal of Urology 2007;178(1):41-6.
86. Vricella GJ et al. External validation of a model for tailoring the operative approach to minimally invasive partial nephrectomy. BJU International 2011;107(11):1806-10.
87. Thompson RH et al. Comparison of warm ischemia versus no ischemia during partial nephrectomy on a solitary kidney. European Urology 2010;58(3):331-6.
88. Eisenberg MS et al. Innovations in laparoscopic and robotic partial nephrectomy: a novel 'zero ischemia' technique. Current Opinion in Urology 2011;1(2):93-8.
89. Gill IS et al. "Zero ischemia" partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. European Urology 2011;59(1):128-34.
90. Weizer AZ et al. Tailoring technique of laparoscopic partial nephrectomy to tumor characteristics. The Journal of Urology 2008;180(4):1273-8.
91. Funahashi Y et al. Ischemic renal damage after nephron-sparing surgery in patients with normal contralateral kidney. European Urology 2009;55(1):209-15.
92. Thompson RH et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. European Urology 2010;58(3):340-5.
93. Lane BR et al. Renal functional outcomes after partial nephrectomy with extended ischemic intervals are better than after radical nephrectomy. The Journal of Urology 2010;184(4):1286-90.
94. Lane BR et al. Limited warm ischemia during elective partial nephrectomy has only a marginal impact on renal functional outcomes. The Journal of Urology 2011;185(5):1598-603.
95. Pignot GF and Patard JJ. Warm ischaemia: the ultimate enemy for partial nephrectomy? European Urology 2010;58(3):337-9.
96. Gorin MA, Ramanathan R and Leveillee RJ. Laparoscopic techniques applied to open surgery: sliding-clip renorrhaphy. Urology 2011;77(3):751-3.
97. Permpongkosol S et al. Positive surgical parenchymal margin after laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes. The Journal of Urology 2006;176(6 Pt 1):2401-4.
98. Krebs RK et al. Contemporary different patterns of indications and outcomes for the surgical management of renal tumors in an academic center. Journal of Endourology / Endourological Society 2009;3(11):1903-7.
99. Mottrie A et al. Impact of the learning curve on perioperative outcomes in patients who underwent robotic partial nephrectomy for parenchymal renal tumours. European Urology 2010;58(1):127-32.
100. Patel HD et al. Trends in renal surgery: Robotic technology is associated with increased use of partial nephrectomy. The Journal of Urology 2012.
101. Gohil R et al. Current status of robot-assisted partial nephrectomy. BJU international 2012;110(11):1602-6.
102. Mellon MJ et al. A comparison of pathologic outcomes of matched robotic and open partial nephrectomies. International Urology and Nephrology 2013.
103. Tanagho YS, Bhayani SB and Figenshau RS. Robot-assisted partial nephrectomy in contemporary practice. Frontiers in Oncology 2012;213.
104. Kyllo RL et al. Prospective multi-center study of oncologic outcomes of robot-assisted partial nephrectomy for pT1 renal cell carcinoma. BMC Urology 2012;12:11.
105. Lyons C et al. Which skills really matter? proving face, content, and construct validity for a commercial robotic simulator. Surgical Endoscopy 2013.
106. Keeley FX Jr et al. British association of urological surgeons laparoscopic mentorship guidelines. BJU International 2007;100(2):247-8.
107. Kim HL et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. The Journal of Urology 2003;170(5):1742-6.

Capítulo 62

Dr. Antonio Carlos Pereira Martins
Dr. Adauto José Cologna
Dr. Silvio Tucci Junior

Câncer renal: tratamento cirúrgico dos tumores localmente avançados (invasão vascular, adrenalectomia e linfadenectomia)

Palavras-chave: tumor renal localmente avançado, linfadenectomia, invasão venosa de neoplasia renal, nefrectomia radical, parada total de circulação

Carcinoma de células renais (CCR) localmente invasivo

O tumor de células claras renais (CCR) inclui vários subtipos originários de diversas partes do néfron, sendo que cada um exibe base genética e comportamento biológico únicos.[1] A presença de diferenciação sarcomatoide (1% a 5% dos casos), subtipos histológicos não classificados ou originários de dutos coletores medulares indicam pior prognóstico.[2-4] Considera-se que o CCR exibe pior prognóstico que o papilar e o cromófobo.[5,6]

Nas últimas décadas assistimos descrições da nefrectomia radical seguida por cirurgias removendo partes do rim, bem como uma variedade de procedimentos minimamente invasivos para tratamento do CCR localizado. Esse tumor continua sendo o paradigma da neoplasia refratária à quimioterapia e radioterapia, e novas modalidades terapêuticas baseadas em imunoterapia (interleucina e interferon) ou agentes destinados a atingir alvos específicos na cascata de sinais moleculares envolvidos na proliferação celular têm demonstrado resultados controvertidos ou pouco eficientes até o presente.[1,7-10]

A localização do rim na região lombar profunda e a agressividade do CCR levam alguns pacientes a se apresentarem com tumores primários grandes que invadem as estruturas adjacentes, condição frequentemente associada à tríade dor, tumor no hipocôndrio e hematúria, muito comum no passado, mas que se reduziu no presente graças aos avanços sociais, da saúde preventiva, da informação da população e da tecnologia dos exames de imagens. Invasão e perfuração da cápsula renal, seio renal e sistema pielocalicial podem chegar a 20% dos casos, mas a invasão de órgãos adjacentes ou parede abdominal em geral é prevenida pela fáscia de Gerota, o que pode ocorrer em tumores de alto grau ou de tamanho muito grande. Atualmente, a prevalência de tumores T4 é de cerca de 2%.[11] Tumores grandes frequentemente comprimem o fígado, mas raramente o invadem. Quando isso ocorre a ressecção em bloco com hepatectomia parcial é raramente curativa, mas pode ser benéfica desde que tenha indicação individualizada. Invasão duodenal e pancreática é rara e indicativa de mau prognóstico. Deve-se salientar ainda que a confirmação histopatológica da invasão de órgãos adjacentes, suspeitada pelos exames de imagem, ocorre em apenas 40% dos casos.[12]

Como a ressecção cirúrgica é o único tratamento potencialmente curativopara tumores CCD localmente avançados, cirurgias de grande porte com ressecção em bloco de órgãos adjacentes quando invadidos são indicadas em pacientes sem metástases sistêmicas. O objetivo da cirurgia é a remoção completa do tumor incluindo estruturas envolvidas como parede abdominal, adrenal, intestino ou baço. Apesar da abordagem cirúrgica agressiva, cerca de 80% dos tumores T4 recorrem nos primeiros 2 meses e a taxa de mortalidade mediana aos 12 meses é de 90% e a sobrevida de 5 anos é de cerca de 5%.[11,12] Deve-se lembrar ainda que a prevalência de

metástases após a nefrectomia depende de vários fatores de risco, dentre os quais o estádio, sendo que no T1 é de 7%, no T2 é de 24% e no T3 é de 39% aproximadamente, e a recorrência local varia de 2% a 5% dos casos.[13,14] De modo que os protocolos de seguimento variam conforme os riscos de mau prognóstico envolvidos, dentre eles: estado geral comprometido (Karnofsky <80), LDH >1,5 vezes o valor normal, anemia, calcemia >10 mg/dl e pacientes com tumor irressecável.[15] Embora o seguimento deva ser individualizado, uma sugestão de protocolo básico está exposta na tabela 1.

Tabela 1. *Protocolo de seguimento básico para pacientes com tumores localmente avançados (tempo mínimo – 5 anos).*

Estádio	Exames de sangue*	RX de tórax**	CT ou RM de abdômen
pT3-4N0M0	6/6 meses por 1 ano, depois 1x/ano	6/6 meses por 3 anos, depois 1x/ano	6/6 meses no 1º ano, depois 1x/ano
pTxN1M0	6/6 meses por 3 anos, depois 1x/ano	4/4 meses por 2 anos, depois de 6/6 meses	6/6 meses no 1º ano, depois 1x/ano

**Eletrólitos, ureia, creatinina, calcemia, fosfatase alcalina, bilirrubinas, TGO, TGP.*
*** CT deve ser solicitado em caso de alteração do RX de tórax.*

Em tumores localmente avançados a avaliação pré-operatória deve incluir o estadiamento completo por meio de exames de imagens incluindo RX do tórax (CT de tórax embora mais acurada deva ser feita quando houver sintomas respiratórios ou quando o RX de tórax mostrar alterações) e tomografia (Figura 1) ou ressonância magnética do abdômen (Figura 2).

Figura 1. *CT de abdômen mostrando tumor avançado do rim direito deslocando alças intestinais para o lado contralateral e compressão da veia cava inferior. Neste plano não há invasão aparente de vísceras ou gânglios linfáticos adjacentes.*

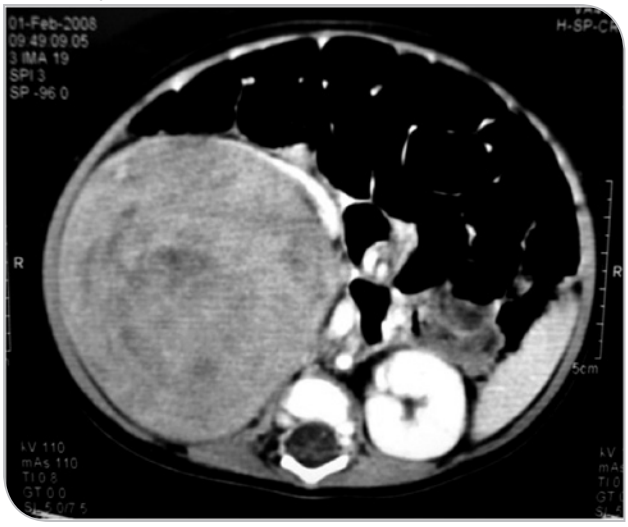
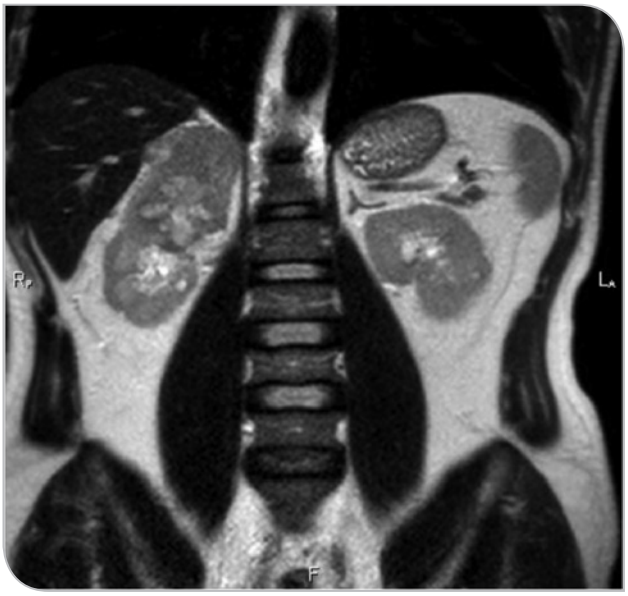


Figura 2. *RM de abdômen mostrando neoplasia do polo superior do rim direito.*



A cintilografia óssea é reservada para pacientes com fosfatase alcalina elevada.[16] Avaliação do risco cardíaco, exames sanguíneos da função renal e hepática, de fatores de coagulação, calcemia, fosfatase alcalina, glicemia, uricemia, desidrogenase láctica, hemograma e exames de urina são mandatórios. O estado geral do paciente ou desempenho físico precisa ser considerado, pois um comprometimento importante pode representar contraindicação para uma cirurgia de grande porte. É importante fazer o preparo intestinal porque pode haver a necessidade de se fazer a ressecção de segmentos intestinais. Deve-se obter o consentimento esclarecido por escrito do paciente ou responsável após a explicação sobre os riscos envolvidos (como a predisposição para surgimento de insuficiência renal crônica[17], o prognóstico e a eventual necessidade de ressecção de vísceras adjacentes comprometidas. É bom lembrar que na avaliação de pacientes com massas tumorais grandes no quadrante superior do abdômen deve-se considerar o diagnóstico diferencial do CCD com carcinomas do córtex adrenal, carcinomas uroteliais invasivos, sarcomas e linfomas, que exigem abordagem ou manejo diferente. O atendimento deve ser multidisciplinar envolvendo urologistas, psicólogos, assistentes sociais, enfermagem especializada, oncologistas, e dependendo do procedimento previsto cirurgiões de outras especialidades.

Embora alguns autores preconizem vacinação dos pacientes contra *S pneumoniae*, *H influezae* e *N meningitidis* quando se prevê esplenectomia associada à nefrectomia, não adotamos essa recomendação.

O conceito difundido da nefrectomia radical engloba os princípios da ligadura precoce da artéria e veia renais após a manobra de Kocher quando a nefrectomia é do lado direito (dissecção do duodeno afastando-o do hilo renal),

remoção do rim com dissecção externa à fáscia de Gerota, exerese da adrenal ipsilateral e linfadenectomia periaórtica e pericaval desde os pilares diafragmáticos até a bifurcação da aorta (Figura 3). Todavia, alguns desses princípios são controvertidos atualmente.[18,19] A dissecção perifascial do rim continua sendo considerada importante somente para tumores de estádio ≥T2 para prevenir recorrência local, pois cerca de 25% dos tumores de estádio clínico T2 mostram invasão tumoral da gordura perirrenal.[18,19]

Figura 3. *Aspecto do retroperitônio após linfadenectomia periaórtica e pericaval estendida dos pilares do diafragma à bifurcação da aorta.*

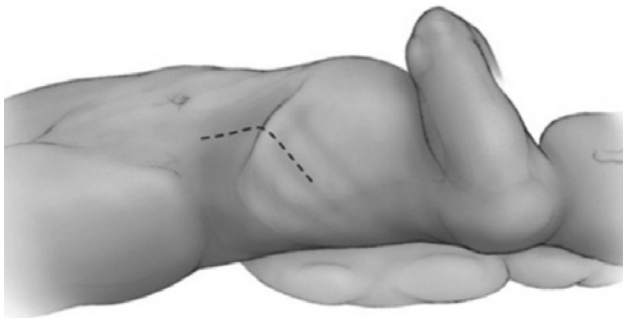
A ligadura precoce da artéria e veia renais mantém-se como princípio aceito, mas em tumores grandes com circulação colateral abundante nem sempre se consegue fazer essa ligadura precoce. Já está bem demonstrado que a adrenalectomia ipsilateral de rotina não é necessária na ausência de sinais radiológicos ou de ressonância magnética indicativos de comprometimento da adrenal. Mas a adrenalectomia deve ser feita quando esses sinais estão presentes ou quando o tumor invade extensivamente o rim ou se localiza no polo superior do rim adjacente à glândula adrenal.[18,20] A linfadenectomia estendida rotineira até a bifurcação da aorta também é controvertida, pois não demonstrou benefícios evidentes em diversos estudos comparativos.[21-23] Vários fatores explicam a falta de benefício da linfadenectomia estendida. A frequência das metástases por meio do sistema venoso é equivalente à do sistema linfático. Assim, muitos pacientes com metástases ganglionares desenvolvem metástases distantes pelo sistema circulatório, e outros desenvolvem metástases disseminadas sem que haja envolvimento do sistema linfático.[18,22]

A drenagem linfática do rim é variável e mesmo a dissecção retroperitoneal extensa nem sempre remove todas as metástases ganglionares. Muitos autores estimam que somente 2-3% dos pacientes seriam beneficiados pela linfadenectomia estendida de rotina, que seriam aqueles com metástases microscópicas.[18,22,24] Com grande probabilidade, os linfonodos comprometidos são removidos durante a nefrectomia radical que incorpora o hilo renal e linfonodos periaórticos e pericavais adjacentes, o que tornaria a dissecção retroperitoneal extensa desnecessária. Portanto, muitos urologistas indicam linfadenectomia estendida somente em casos selecionados.[21,22] Alguns autores consideram os seguintes fatores de risco para ocorrência de metástases linfáticas: 1– tumor de alto grau; 2 – presença de componente sarcomatoide; 3 – tumores maiores que 10 cm; 4 – tumores com necrose histológica; e 5 – estádios pT3ou pT4. A presença de 2 ou mais desses fatores se associa a uma taxa de 10% de pacientes com metástase linfática enquanto a prevalência de metástase é de apenas 0,6% quando menos de 2 desses fatores estão presentes.[23] Por essa razão, esses autores recomendam a linfadenectomia estendida nos casos que apresentam 2 ou mais desses fatores, e nos demais apenas a linfadenectomia hilar e locorregional. Alguns desses fatores são determinados facilmente no período pré-operatório e os critérios histológicos seriam obtidos por biópsia de congelação durante o ato operatório. A conduta que recomendamos em tumores localmente avançados é a linfadenectomia regional sem estendê-la inferiormente até a bifurcação da aorta a menos que haja gânglios suspeitos através dos exames de imagens (gânglios >2 cm) ou da inspeção da cavidade peritoneal durante a cirurgia.

O acesso cirúrgico para a nefrectomia radical é determinada pelo tamanho e estádio clínico do tumor. A cirurgia em tumores localmente avançados deve ser feita por via transperitoneal o que permite a exploração do abdômen em busca de eventuais metástases, além de possibilitar acesso precoce aos vasos renais com manipulação mínima do tumor. A incisão subcostal anterior ipsilateral em geral oferece um bom acesso para avaliação inicial e pode ser estendida para o lado contralateral facilmente transformando-a em incisão de Chevron, mas para tumores muito grandes podemos optar já de início pela incisão de Chevron (Figura 4), ou então por uma incisão toracoabdominal (9º ou 10º espaço intercostal) (Figura 5) ou ainda iniciar com uma incisão mediana alta (para avaliação da massa renal) e que pode ser facilmente estendida para o tórax obtendo-se assim o acesso toracoabdominal em caso de necessidade.

Figura 4. *Incisão de Chevron (linha cinza). A linha escura desenha o rebordo costal e a massa renal palpável no flanco esquerdo.*

***Figura 5**. Incisão toracoabdominal que pode ser prolongada cranialmente ou caudalmente ao umbigo.*



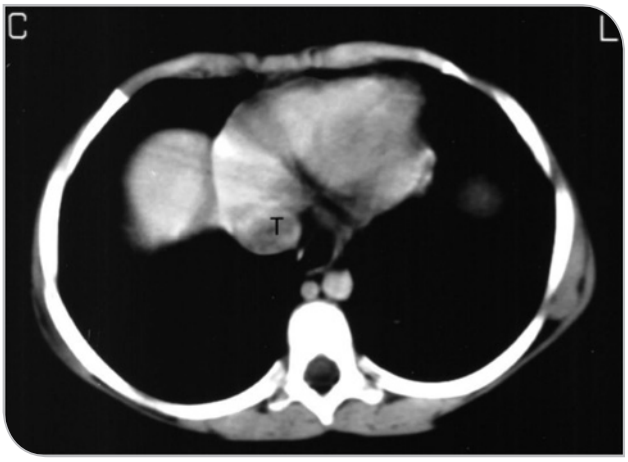
A embolização seletiva da artéria renal ou ligadura pré-operatória visando a redução do tamanho do tumor, a ligadura da veia renal antes da artéria renal durante a nefrectomia, a atrofia do trombo tumoral quando presente e a redução do sangramento peroperatório, aumento de sobrevida e estímulo imunoterápico protetor é motivo de controvérsia, de modo que não é adotada em muitos centros.[25-27] Quando feita deve-se aguardar cerca de 4 semanas para a cirurgia. A experiência de nosso centro com o procedimento, feita há mais de 3 décadas, como a de outros mais recentemente[28], não foi positiva, de modo que não a adotamos atualmente. E as razões principais são que não observamos as vantagens cirúrgicas sugeridas por conta da inflamação resultante que dificulta a cirurgia, e da síndrome após o enfarte tumoral, que ocorre em cerca de 70-80% dos casos caracterizada por dor no flanco, febre, náuseas, hipertensão e hematúria, que deixa os pacientes debilitados e em sofrimento.

A exérese incompleta de tumores localmente avançados raramente é indicada porque os resultados são ruins, com sobrevida de 1 ano de apenas 12% dos casos.[29] A nefrectomia em pacientes com tumores renais metastáticos apresenta resultados controvertidos, mas pode ser benéfica em casos selecionados em associação com terapia adjuvante.[30-33]

Tumores com invasão vascular

Uma característica peculiar dos CCR é a predileção pela invasão intraluminal do sistema venoso que ocorre em 4% a 10% dos casos.[34,35] O envolvimento do sistema venoso se manifesta na forma de trombo que pode se estender à veia cava inferior e atingir o átrio e ventrículo direito, sendo que esses trombos são muito vascularizados e alguns invadem a parede da veia renal e veia cava o que compromete o prognóstico.[36-38] Trombo venoso tumoral deve ser suspeitado em pacientes com tumores grandes e ou com edema dos membros inferiores, veias abdominais dilatadas, varicocele direita ou aquela que não colapsa em posição genupeitoral, proteinúria, embolia pulmonar, massa em átrio direito (Figura 6) ou rim envolvido excluso em exame de imagem contrastado. O estadiamento do nível cefálico atingido pelo trombo venoso é o que segue: I – restrito à veia renal; II – estende à veia cava até a borda inferior do fígado; III – atinge a porção retro-hepática da veia cava inferior; e, IV – se estende acima do diafragma. O nível atingido pelo trombo tumoral é importante para o planejamento cirúrgico, mas sua importância para o prognóstico é controvertida. Muitos estudos sugerem que os tumores com níveis III e IV se associam com maior prevalência de progressão locorregional ou sistêmica com redução da sobrevida enquanto que outros mostram que a invasão tumoral da veia cava independente do nível é pior que o envolvimento restrito à veia renal, e que outros fatores como o grau Fuhrman e metástase linfática exibem impacto mais importante na sobrevida.[39,40] Outros artigos confirmam que pacientes com tumores com trombo venoso nível IV podem ser curados pela ressecção cirúrgica desde que não sejam metastáticos e que outros fatores de risco estejam ausentes.[41,42] De 40% a 60% dos pacientes com trombo tumoral podem ser curados pela nefrectomia radical e trombectomia.[43,44] Há ainda a sugestão de que tumores com trombo nível IV do rim esquerdo apresentam pior prognóstico que do rim direito.[45]

***Figura 6**. CT exibindo falha de enchimento no átrio direito sugestivo de trombo tumoral.*



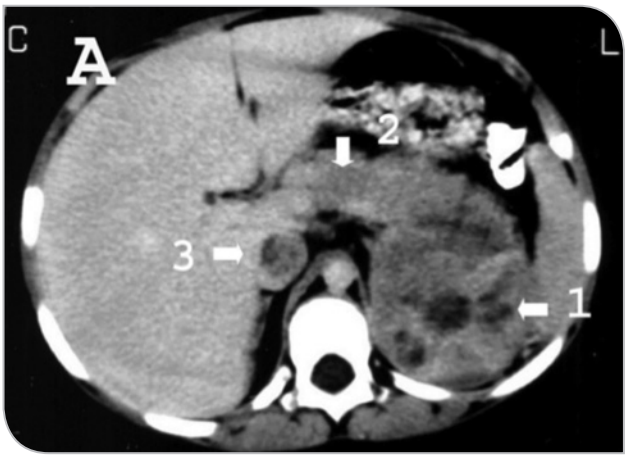
A ressonância magnética (RM) tem sido o método de imagem preferido nas últimas décadas tanto para investigar a presença de trombo tumoral como para determinar seu nível cefálico (Figuras 7, 8 e 9), e o uso do gadolínio permite diferenciá-lo da TVP porque o trombohemático não exibe reforço do contraste.[46] Não obstante, o gadolínio deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal por causa do risco de fibrose nefrogênica sistêmica (*clearance* <60 mL/min/1,73 m^2), cujo quadro é caracterizado por endurecimento da pele das extremidades e contraturas das articulações que levam a imobilidade, bem como o envolvimento de outros órgãos como o pulmão, sistema musculoesquelético, coração, diafragma e esôfago. Essa doença pode se estabilizar, mas não há relatos de remissão. Evidências mais recentes sugerem que a tomografia multiplanar apresenta resultados equivalentes aos da ressonância magnética.[47,48] Salienta-se porém que o método não deve ser usado em gestantes. O exame contrastado está contraindicado em pacientes com alergia ao con-

traste e naqueles em que a dose elevada de radiação em cada exame tomográfico, tanto na fase de diagnóstico quanto do seguimento, recomenda discernimento na indicação do método para que os limites anuais de tolerância à quantidade de radiação não sejam ultrapassados. Recomenda-se ainda que o exame de imagem seja feito o mais próximo possível do ato cirúrgico, pois o progresso do nível cefálico do trombo traz reflexos importantes no manejo intraoperatório.[44]

Figura 7. *RM mostrando trombo de nível II em veia cava inferior.*

Figura 8. *RM exibindo trombo de nível III em veia cava inferior.*

Figura 9. *CT helicoidal mostrando: 1- tumor renal esquerdo, 2 - trombo na veia renal e 2 – trombo na veia cava inferior.*



Embora a cavografia seja um exame acurado, seu papel na era moderna é muito limitado por ser um método invasivo. Estaria indicado apenas a pacientes com contraindicação da ressonância e tomografia ou em caso de dúvida nos outros exames de imagem.

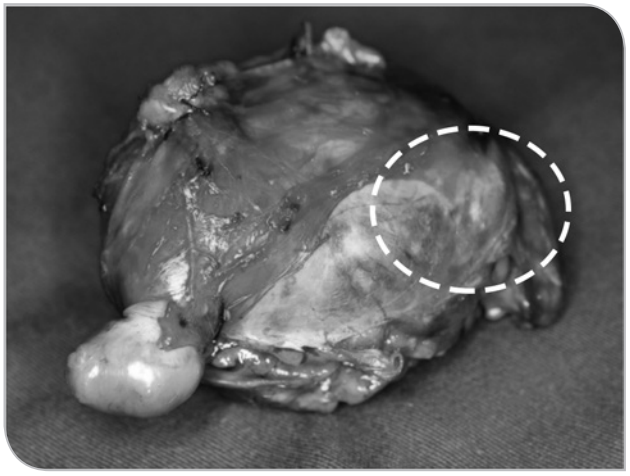
A arteriografia renal seletiva em pacientes com trombo venoso tumoral pode revelar irrigação distinta do trombo em cerca de 35-40% dos casos, condição em que se faria a embolização arterial seletiva pré-operatória como tentativa de promover a atrofia do trombo e reduzir o sangramento intraoperatório, razão pela qual tem sido preconizada por alguns.[44] Todavia, outros autores sugerem que a embolização arterial pré-operatória não traz benefícios e que aumenta a mortalidade perioperatória.[49]

A ecografia transesofagiana é um método invasivo desnecessário no pré-operatório, mas pode ser útil durante a cirurgia de tumores com trombos nível IV.[44]

Apesar de o CCR com trombo venoso dificultar a remoção cirúrgica completa, esta abordagem é a única que oferece esperança de cura ao paciente. Após a mobilização do rim e ligadura e secção do suprimento arterial deve-se dissecar a porção comprometida da veia cava inferior. O tipo de incisão e a equipe médica envolvida variam conforme o tamanho do tumor primário e o nível atingido pelo trombo, lembrando que para esses casos não está indicada a videocirurgia. Trombos de nível I e II podem ser manejados pelo urologista por via transperitoneal que facilita a ligadura precoce do suprimento arterial e a inspeção da cavidade peritoneal em busca de metástases ganglionares que devem ser ressecadas. Se a massa tumoral ou metástases forem irressecáveis deve-se interromper o procedimento. Quando o tumor primário não é muito grande pode-se usar a incisão subcostal anterior e que pode ser estendida para o lado contralateral transformando-a em Chevron. Para tumores maiores, em que existe dúvida sobre a viabilidade da exérese do tumor primário, preferimos iniciar o procedimento com uma incisão abdominal mediana alta que em caso de neces-

sidade pode facilmente ser estendida para o tórax usando o 9º ou 10º espaço intercostal, transformando-a assim numa incisão toracoabdominal. Trombos de nível I podem ser isolados clampando-se lateralmente a veia cava inferior com pinça de Satinsky, e então removidos juntamente com o rim. A veia cava deve então ser suturada lateralmente. O trombo de nível II (Figura 10) requer oclusão das veias lombares e clampagem sequencial da veia cava inferior caudal, veia renal contralateral e veia cava inferior cranial usando-se pinças vasculares. A veia renal é então aberta e o trombo removido cuidadosamente. Caso necessário a veia cava é aberta longitudinalmente e depois suturada. Quando o trombo invade a parede da veia cava a parte comprometida deve ser ressecada com margem de segurança para minimizar o risco de recorrência o que deve ser feito com auxílio do cirurgião vascular caso o urologista não seja treinado em cirurgias vasculares.[44,50] A reconstrução da veia cava pode ser feita com sutura primária de nylon ou polipropileno 4-0 sendo que a luz pode ser estreitada até pela metade sem que haja problemas. Caso necessário, pode-se usar fragmento de pericárdio se o tórax estiver aberto ou enxerto de politetrafluoroetileno (teflon); se o segmento de cava com parede invadida for ressecado completamente, este poderá ser substituído por órtese de teflon de 12 a 16 mm de diâmetro.[50,51] Eventualmente, o segmento de cava removido não necessita de reconstrução especialmente em pacientes com obstrução tumoral completa crônica da veia cava inferior, o que se atribui à circulação colateral existente, particularmente se o segmento ressecado for infrarrenal. Quando se faz a nefrectomia à direita associada à trombectomia, a veia cava acima das renais com parede invadida pode ser ressecada sem reconstrução. Esta manobra é admissível somente se a veia renal esquerda for ligada distalmente às tributárias (veias adrenal, lombares e gonadal), pois essas veias permitem a drenagem do sangue proveniente do rim esquerdo. Porém, quando a nefrectomia é esquerda a veia cava acima das renais precisa ser reconstruída pela inexistência de veias tributárias à direita que permitam a drenagem venosa.

Figura 10. *Peça cirúrgica constituída por rim e trombo nível II de cor amarelada (ver área pontilhada).*



Trombos venosos não tumorais na porção caudal da veia cava ou veias ilíacas, quando existentes, não devem ser removidos, mas a veia cava deve ser plicada ou ligada para evitar o risco de embolia pulmonar. Os trombos de níveis III e IV exigem incisão toracoabdominal e a cooperação de cirurgiões cardiovasculares. Nos trombos de nível III (Figuras 11, 12 e 13) pode-se usar o 9º ou 10º espaço intercostal cortando-se os músculos intercostais rentes à borda superior da costela inferior para não lesar a artéria intercostal e prolongar a incisão para o abdômen acima ou abaixo do umbigo.

Já no trombo nível IV é recomendável combinar a incisão de Chevron com a esternotomia, de modo que a incisão fica com aspecto de estrela. Nos trombos níveis III e IV pode ser necessária a execução da manobra de Langenbeck que consiste na secção dos ligamentos triangular e coronal do fígado, o que permite girar o seu lobo direito cranialmente e para o lado esquerdo de modo a expor a veia cava retro-hepática (Figura 14). Para a remoção desses trombos a dissecção é mais extensa e pode ser necessário o *bypass* venovenoso ou a parada cardiocirculatória hipotérmica quando o trombo atinge o átrio ou ventrículo direito. Nos pacientes com trombos níveis III e IV, assim como nos demais níveis, inicia-se o procedimento cirúrgico pela dissecção do tumor primário, primeiro para se constatar se é ressecável e segundo para remover tumor e trombo em bloco em tempo mais curto de clampagem da veia cava. Os trombos de nível III podem ser removidos após dissecção da veia cava retro-hepática usando-se a manobra de Langenbeck e a clampagem sequencial da veia cava e veia renal contralateral como a efetuada para trombos de nível II. Caso haja sangramento importante pelas veias supra-hepáticas, deve-se associar a manobra hemostática de Pringle (clampagem temporária em bloco do hilo hepático – via biliar, artéria hepática e veia porta).[41] Deve-se tomar cuidado para evitar a lesão do nervo frênico durante a dissecção da veia cava neste nível. Os trombos nível IV em geral exigem a parada cardiocirculatória hipotérmica antes da remoção (Figuras 14, 15 e 16).[50,52] Muitos centros têm procurado evitar a parada cardiocirculatória hipotérmica por causa dos riscos de hemorragia decorrentes da heparinização, de acidente cerebrovascular e de enfarte do miocárdio.[41,49] Isso é feito tentando-se a mobilização do trombo abaixo do átrio, que se conseguida possibilitará a hemostasia por clampagem sequencial da veia cava inferior sem que seja feita a abertura do coração.

A nefrectomia radical e trombectomia se associa a uma taxa de mortalidade de 5% a 10% dependendo das características do tumor e de comorbidades apresentadas pelos pacientes.[23,53] Não obstante, a sobrevida aos 5 anos varia de 45% a 70% dos casos conforme a série.[39,49,50,54]

Portanto, a seleção dos pacientes e o planejamento

cirúrgico, bem como a competência da equipe cirúrgica e a infraestrutura hospitalar são de extrema importância.[53] A cirurgia estaria indicada a pacientes com bom estado geral, sem adenomegalia muito importante e sem metástases sistêmicas.

Figura 11. *Aspecto da nefrectomia associada a remoção de trombo nível III.*

Figura 12. *Trombo nível III sendo removido por meio da cavotomia longitudinal.*

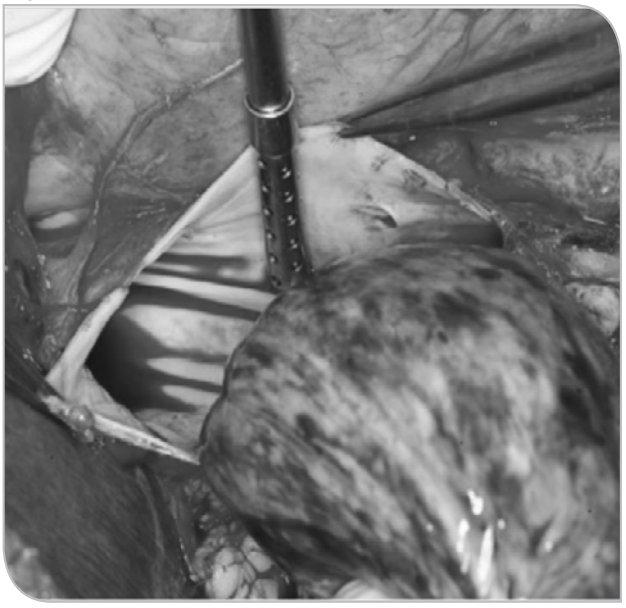


Figura 13. *Peça operatória mostrando rim e trombo nível III.*

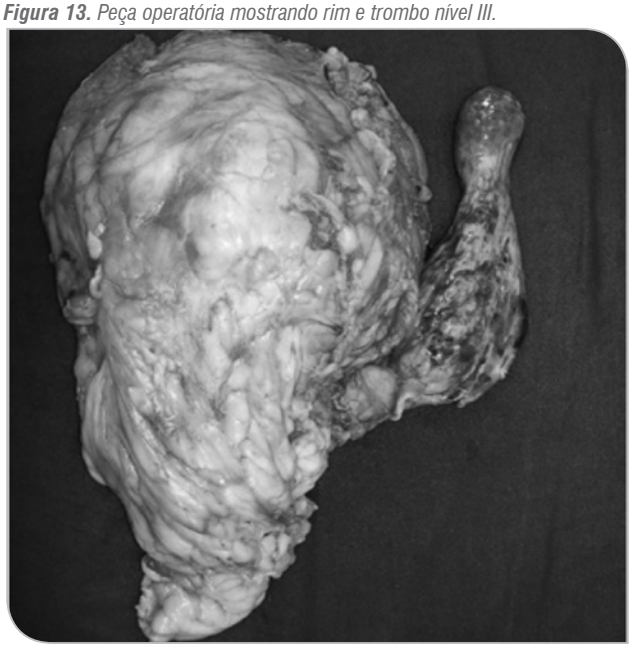
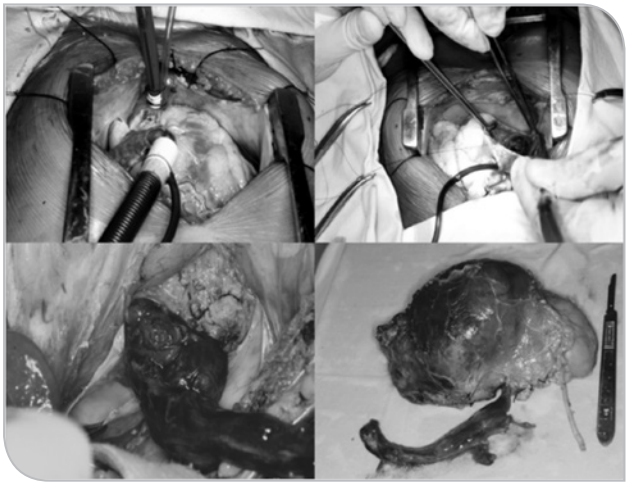


Figura 14*. Manobra de Langenbeck (secção dos ligamentos triangular e coronal hepáticos): notar que o lobo direito do fígado pode ser girado para o lado esquerdo, permitindo o acesso ao espaço retro-hepático.*

Figura 15. *Trombo nível IV com limite cefálico atingindo o átrio direito que está aberto com o paciente em parada cardiocirculatória hipotérmica.*

Figura 16. *Trombo nível IV - Aspectos da nefrectomia e trombectomia com parada cardiocirculatória hipotérmica. É colocada uma cânula na veia cava superior e outra na aorta para executar a circulação extracorpórea. Não é necessária cânula na cava inferior ou tributária porque a cava inferior em geral está obstruída e o pouco sangue que chega ao átrio direito através dela pode ser aspirado e reposto no circuito extracorpóreo. Usando-se água gelada no circuito extracorpóreo a temperatura do corpo vai sendo reduzida lentamente (com a queda da temperatura o coração para de pulsar) até atingir -16ºC. Quando isso ocorre interrompe-se a circulação extracorpórea estando o coração e a respiração parados. A ausência de circulação pode ser mantida com segurança por 40 minutos sem que haja lesão do cérebro. Após a remoção do trombo e sutura do átrio retoma-se a circulação extracorpórea usando agora água aquecida para elevar a temperatura do corpo. Se o coração não voltar a pulsar espontaneamente deve-se aplicar estímulo elétrico.*



Embora o papel da cirurgia paliativa seja controvertido, ela deve ser considerada ou avaliada em situações especiais como em pacientes com metástases e ou ascite, edema e disfunção cardiogênica intratáveis, ou associadas a dor abdominal ou hematúria incapacitantes, especialmente quando se prevê ressecção fácil de tumores com trombos de nível I, II ou mesmo III.[55,56] Esse tipo de cirurgia deve ser evitado em pacientes com expectativa de vida muito limitada.

Tumor de Wilms

Cerca de 90% desses tumores são descobertos acidentalmente como massas abdominais palpáveis em crianças. Febre, hematúria e dor abdominal são sintomas menos comuns. A invasão de estruturas adjacentes não é frequente. A invasão da veia renal e veia cava inferior ocorre em 4-6% dos casos sendo que 10% deles apresentam varicocele, hepatomegalia, ascite ou insuficiência cardíaca.[57-59] Esses tumores, também chamados de nefroblastomas, ocasionalmente secretam substâncias bioativas como a renina, causando hipertensão arterial em cerca de 55% dos casos.[60] Durante o exame inicial deve-se investigar síndromes associadas ao tumor como a hemi-hipertrofia corporal, aniridia e anomalias genitais. A abordagem inicial consiste no exame de ultra-som para verificar se a massa é sólida e posteriormente deve-se solicitar RM de preferência ao CT por causa da radiação.[60,61] Esse tumor é sensível à radioterapia e quimioterapia que podem ser usadas de modo neoadjuvante e/ou adjuvante dependendo do protocolo seguido pelo centro, do estádio tumoral e características histológicas.[59,62]

A técnica cirúrgica para a remoção de nefroblastomas localmente avançados é a mesma empregada para os tumores CCR o que tornaria a descrição redundante. O que fundamentalmente varia são os cuidados no manejo de crianças e a equipe multidisciplinar de especialistas.

Referências

1. Thomas AA, Rini BI, Stephenson AJ, Garcia JA, Fergany A, Krishnamurthi V, Novick A, Campbell SC. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. LancetOncol 2009; 10(10):992-1000.
2. Tokuda N, NaitoS, MatsuzakiO, Nagashima Y, Ozono S, Igarashi T.Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nation wide survey in Japan. JUrol 2006; 176(1): 40-43.
3. Kobayashi M, Ikeda, H, Nukui A, Suzuki K, Sugaya Y, Yuzawa M, Morita, T. Clinical outcome and prognostic survival factors in patients with advanced renal cell carcinoma treated with very low-dose interleukin-2, interferon-α, and tegafur-uracil: a single-institution experience. Int J Clin Oncology 2008; 13 (3):257-262.
4. Zhou M, Yang XJ, Lopez JI, Shah RB, Hes, O, Shen S, Li R, Tubbs R. Renal tubulo cystic carcinoma is closely related to papillary renal cell carcinoma: Implications for Pathologic Classification. Amer J Surg Pathology 2009; 33(12):1840-49.
5. Dall'Oglio MF, Antunes AA, Pompeo AC, Mosconi A, Leite KRM, Srougi M. Prognostic relevance of the histological subtype of renal cell carcinoma. International BrazJ Urol 2008; 34(1): 3-8.
6. Rothman J, Egleston BL, Wong YN, IffrigK, LebovitchS, Uzzo RG. Histological subtypes of localized renal cell carcinoma (RCC) correlate with tumor size: SEER analysis. JUrol 2009; 181 (4 Suppl): 353.
7. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. NEngl J Med.2007; 356(2):125-34.
8. Oudard S, George D, Medioni J, Motzer R. Treatment options in renal cell carcinoma: past, present and future. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO2007; 18(10):25-31.
9. Hüsch T, ReiterMA, MagerR, Kurosch M, Haferkamp A. Treatment of Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. Eur Urol Suppl 2012; 11(3):.66-72.
10. Timsit MO, Albiges L, Méjean A, Escudier B. Neoadjuvant treatment in advanced renal cell carcinoma: current situation and future perspectives. Expert Rev Anticancer Ther. 2012; 12(12):1559-69.
11. Karellas ME, Jang TL, Kagiwada MA, Kinnaman MD, Jarnagin WR, Russo P. Advanced-stage renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy and adjacent organ or structure resection. BJU International 2009; 103 (2):160-64.
12. Margulis V, Sánchez-Ortiz RF, Tamboli P, Cohen DD, Swanson DA, Wood CG. Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs: experience with aggressive surgical management. Cancer 2007; 109(10):.2025-30.
13. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CP. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. JUrol 1998; 159 (4):.1163-67.
14. LaneBR, Kattan M W. Prognostic models and algorithms in renalcell-carcinoma. UrolClin North Amer 2008; 35(4):613-625.
15. Motzer R J, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J, J Clin Oncology 1999; 17(8): 2530-40.
16. Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. Urology 1996; 48(5): 692-95.
17. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, Faraday MM, Kaouk JH, Leveillee RJ, Matin SF, Russo P, UzzoRG.Guideline for management of the clinical T1 renal mass. JUrol 2009; 182 (4):1271-79.

18. O'Malley RL, Godoy G,Kanofsky JA,TanejaSS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. JUrol 2009; 181(5):2009-17.
19. Lam JS, Shvarts O, Pantuck AJ. Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. EurUrol 2004; 45(6):.692-705.
20. Lane BR, Tiong Ho-Yee, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, Novick AC, Flechner SM. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. JUrol 2009; 181(6): 2430-36.
21. Phillips CK, TanejaSS. Therole of lymphadenectomy in the surgical management of renal cell carcinoma. UrolOncology 2004; 22(3):214-23.
22. Leibovich BC, BluteML. Lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 2008; 35(4):673-78.
23. Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, ZinckeH. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. BJU International 2004; 94(1):33-41.
24. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, Sigel A.What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renalcell carcinoma. JUrol 1991; 146(5):1224-27.
25. Schwartz MJ, Smith EB, Trost DW, Vaughan ED. Renal artery embolization: clinical indications and experience from over 100 cases. BJU International 2007; 99(4): 881-86.
26. WotkowiczC, Libertino JA. Renal cell cancer: radical nephrectomy. BJU International 2007; 99 (5b): 1231-38.
27. Wszolek MF, Wotkowicz C, Libertino JA. Surgical management of large renaltumors. Nature Clin Pract Urol 2008; 5(1): 35-46.
28. May M, Brookman-AmissahS, Pflanz S, Roigas J, Hoschke B, Kendel F.Br JRadiol 2009; 82 (981): 724-31.
29. Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. JUrol 1978; 120(2):148-52.
30. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, Caton JR Jr, Munshi N, Crawford ED. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. NEngl J Med 2001; 345(23):1655-9.
31. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 2001;358(9286):966-70.
32. Kenney PA, Wood CG. Integration of Surgery and Systemic Therapy for Renal Cell Carcinoma. UrolClin North Am 2012; 39(2):211- 31.
33. Torrey R, Spiess PE, Pal SK, Josephson D. Role of surgery for locally advanced and metastatic renal cell carcinoma. J Natl Compr Canc Netw 201; 9(9):985-93.
34. SkinnerDG, Pfister RF, Colvin R. Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: the rationale for aggressive surgical management. JUrol 1972; 107(5):711-16.
35. SchefftP, NovickAC, Straffon RA, Stewart BH. Surgery for renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava. JUrol 1978; 120(1):28-31.
36. Wotkowicz C, Wszolek MF, Libertino JA. Resection of renal tumors invading the vena cava. UrolClin North Am 2008; 35(4):657-71.
37. LawindySM,Kurian T, Kim T,Mangar D, Armstrong PA, Alsina AE, Sheffield C,Sexton WJ, Spiess PE. Important surgical considerations in the management of renalcell carcinoma (RCC) with inferior venacava (IVC) tumour thrombus. BJU International 2012; 110(7):926-39.
38. Zini L, Destrieux-Garnier L, Leroy X,Villers A, Haulon S, Lemaitre L,Koussa M. Renal vein ostium wall invasion of renal cell carcinoma with an inferior vena cava tumor thrombus: prediction by renal and vena caval vein diameters and prognostic significance. JUrol 2008; 179(2):450-4.
39. LeibovichBC, ChevilleJC, LohseCM, Zincke H, Kwon ED, Frank I, ThompsonRH, BluteML. Cancer specific survival for patients with pT3 renalcell carcinoma-can the 2002 primary tumor classification be improved? JUrol 2005; 173(3):716-19.
40. Terakawa T, Miyake H, Takenaka A, Hara I, Fujisawa M.Clinical outcome of surgical management for patients with renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. International JUrol 2007; 14(9):781-84.
41. Ciancio G, Livingstone AS, Soloway M. Surgical Management of Renal Cell Carcinoma with Tumor Thrombus in the Renal and Inferior Vena Cava: The University of Miami Experience in Using Liver Transplantation Techniques. EurUrol 2007; 51(4):988-95.
42. Granberg CF, Boorjian SA, Schaff HV, OrszulakTA, LeibovichBC, LohseCM, ChevilleJC, BluteML. Surgical management, complications, and outcome of radical nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy facilitated by vascular bypass. Urology2008; 72(1):148-52.
43. GettmanMT,Blute ML. Surgical management of renal cell carcinoma invading the vena cava. CurrUrolRep 2002; 3(1):37-43.
44. Wotkowicz C, Wszolek MF, Libertino JA. Resection of renal tumors invading the vena cava. UrolClin North Am 2008; 35(4):657-71.
45. Thiel DD, Lohse CM, Arnold ML, Cheville JC, Leibovich BC, Parker AS. Does left side renal cell carcinoma (RCC) with renal vein/vena cava thrombus predict worse prognosis than equivalent right side RCC tumor thrombus? Int Urol Nephrol 2012; 44(4):1005-12.
46. Sun JP, Asher CR, Xu Y, Huang V, Griffin BP, Stewart WJ, Novick AC, Thomas JD. Inferior vena caval masses identified by echocardiography. Am J Cardiol 1999; 84(5):613-5.
47. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM.Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. AJR Am J Roentgenol. 2008;191(4):1220-32.
48. Thomas AA, Herts BR, Campbell SC.Gonadal vein tumor thrombus in metastatic renal cell carcinoma. Urology 2009; 73(6):1229-30.
49. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, Fergany AF, Novick AC, KrishnamurthiV. Utility of Preoperative Renal Artery Embolization for Management of Renal Tumors With Inferior Vena Caval Thrombi. Urology 2009; 74(1):154-59.
50. Blute ML, Boorjian SA, Leibovich BC, Lohse CM, Frank I, Karnes RJ.Results of inferior vena caval interruption by greenfield filter, ligation or resection during radical nephrectomy and tumor thrombectomy. J Urol 2007;178(2):440-5.
51. Sarkar R, Eilber FR, Gelabert HA, Quinones-Baldrich WJ. Prosthetic replacement of the inferior vena cava for malignancy. J Vasc Surg. 1998; 28(1):75-81.
52. Wotkowicz C, Wszolek MF, Libertino JA. Resection of renal tumors invading the vena cava. UrolClin North Am 2008; 35(4):657-71.
53. Gettman MT, Boelter CW, Cheville JC, Zincke H, Bryant SC, BluteML.Charlson co-morbidity index as a predictor of outcome after surgery for renal cell carcinoma with renal vein, vena cava or right atrium extension. J Urol 2003; 169(4):1282-6.
54. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, Pritsch M, Pfitzenmaier J, Albers P, Hallscheidt P, Müller SC, Hohenfellner M. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. J Urol 2007; 177(5):1703-8.
55. Slaton JW, Balbay MD, Levy DA, Pisters LL, Nesbitt JC, Swanson DA, Dinney CP. Nephrectomy and vena cavalthrombectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Urology1997; 50(5):673-7.
56. Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, Chao DH, Dorey F, Said JW, Gitlitz BJ, deKernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. J Urol2003; 169(3):909-16.
57. Shamberger RC, Ritchey ML, Haase GM, Bergemann TL, Loechelt -Yoshioka T, Breslow NE, Green DM.Intravascular extension of Wilms tumor. Ann Surg 2001; 234(1):116-21.
58. Hoffer, FA. Magnetic Resonance Imaging of Abdominal Masses in the Pediatric Patient. Seminars in Ultrasound, CT and MRI2005; 26(4):212-23.
59. Honeyman JN, Rich BS, McEvoy MP, Knowles MA, Heller G, Riachy E, Kobos R, Shukla N, Wolden SL, Steinherz PG, La Quaglia MP. Factors associated with relapse and survival in Wilms tumor: a multivariate analysis. J Pediatr Surg 2012;47(6):1228-33.
60. Maas MH, Cransberg K, van Grotel M, Pieters R, van den Heuvel -Eibrink MM. Renin-induced hypertension in Wilms tumor patients. Pediatr Blood Cancer 2007; 48(5):500-3.
61. Schenk JP, Graf N, Günther P, Ley S, Göppl M, Kulozik A, Rohrschneider WK, TrögerJ. Role of MRI in the management of patients with nephroblastoma. EurRadiol 2008;18(4):683-91.
62. Tucci Junior S, CognaAJ, Suaid HJ, VarelaET, TirapelliLF, Paschoalin EL, Martins ACP. Results of novel strategies for treatment of Wilm´s Tumor. International Braz J Urol2007;33:195-203.

Capítulo 63

Dr. Gustavo Cardoso Guimarães
Dr. Lucas Mendes Nogueira

Câncer renal: terapia ablativa

Palavras-chave: tumores renais, crioterapia, radiofrequência, terapias ablativas, massa renal pequena

Introdução

Avanços na tecnologia e qualidade, associados à facilidade de acesso aos exames de imagem nas últimas décadas, levaram a uma migração de estádio com aumento nos diagnósticos de massas incidentais renais em estádios iniciais.[1] Esse fato tem levado à procura por tratamentos menos invasivos, como a cirurgia poupadora de néfrons e terapias ablativas, objetivando principalmente a melhora da sobrevida câncer-específica (SCE), preservação da função renal, prevenção de morbidade relacionada ao tratamento e qualidade de vida.[2]

O papel da nefrectomia parcial no tratamento de pequenas massas renais unilaterais está estabelecido.[3] A cirurgia poupadora de néfrons em massas renais pequenas oferece resultados oncológicos comparáveis à nefrectomia radical e está associada a melhor preservação da função renal, diminuição de eventos cardiovasculares e melhora da sobrevida global[4,5], além de evitar terapias desnecessárias em tumores indolentes ou benignos (até 20% das massas renais menores do que 3 cm são benignas), sendo considerada atualmente como tratamento-padrão para pequenas massas renais.[6] Apesar das vantagens descritas, a nefrectomia parcial aberta apresenta morbidade significativa, principalmente dor pós-operatória e maior tempo de hospitalização.[7]

Apesar dos benefícios já citados, a utilização das técnicas poupadoras de néfrons ainda é pouco utilizada. Em um estudo de base populacional avaliando a tendência de tratamento nos Estados Unidos (EUA) de pacientes com tumores renais de 1998 a 2008, foram identificados 443.853 procedimentos realizados nesse período, sendo 25.599 ablações térmicas (crioterapia/radiofrequência), 79.568 nefrectomias parciais e 338.687 nefrectomias radicais. A nefrectomia radical continua sendo o procedimento mais utilizado, mesmo em pacientes com doença renal crônica.[8]

A nefrectomia parcial laparoscópica apresenta menor morbidade cirúrgica[9], melhor recuperação pós-operatória com sobrevida livre de doença equivalente.[10] No entanto, continua a ser um procedimento tecnicamente complexo, com taxas de complicações elevadas, mesmo entre cirurgiões experientes[7], além de na maioria das vezes necessitar de oclusão hilar renal para minimizar perda sanguínea.

A ablação tumoral foi desenvolvida na tentativa de ampliar as opções de tratamento minimamente invasivos em pacientes com massas renais localizadas em estádio precoce. A terapia ablativa oferece inúmeras vantagens em comparação com a cirurgia convencional, principalmente porque está associada com menores índices de complicações, menor morbidade, e recuperação mais rápida e menor impacto sobre a função renal.[11,12]

Como a terapia ablativa pode ser realizada por via aberta, laparoscópica, ou percutânea e não requer reconstrução complexa, nem dissecção e isolamento do hilo renal, os candidatos selecionados para o tratamento ablativo incluem aqueles com tumores pequenos multifocais, com um ou mais tumores em rim único e aqueles não candidatos a cirurgia convencional.[13]

Apesar das vantagens, existe preocupação a respeito dos resultados oncológicos das técnicas ablativas. Meta-análise demonstrou maior risco relativo de recorrência local

com a crioablação (RR = 7,45) e por radiofrequência (RR = 18,23) em comparação com a nefrectomia parcial, sem diferença significativa na progressão para doença metastática entre os três grupos. No entanto, critérios não uniformes foram utilizados para definir a recorrência tumoral e não foi realizada confirmação patológica para todas as amostras.[14] Evolução tecnológica, seleção dos pacientes e experiência do profissional têm colocado as tecnologias ablativas como uma opção terapêutica para pequenas massas renais.

Crioablação

Apesar de o conceito de crioablação já existir há mais de um século, somente após 1963, com os trabalhos de Irving Cooper, houve o início da era da crioterapia. Este autor utilizou uma sonda para ablação de tumores cerebrais não operáveis, assim como partes do tálamo em pacientes com doença de Parkinson atingindo -196°C em tecidos profundos.[15] Porém, os primeiros sistemas de aplicação de fluido criogênico não conseguiam controlar com segurança a extensão da lesão em função das características do "*crioprobe*" em um sistema confiável de monitorização do processo de congelamento gerando uma desconfiança com a técnica até o desenvolvimento da crioablação sob orientação de imagem.

A ultrassonografia permite segurança e controle na colocação da sonda e monitora o processo de congelamento em tempo real por observação na formação e propagação da borda produzida pela bola de gelo.[16] Além do tratamento sob a orientação da imagem, a introdução de sistemas de tratamento com gás argônio representou um grande avanço. Novos sistemas utilizando o princípio de Joule-Thomson (no qual baixas temperaturas são alcançadas rapidamente pela expansão do gás inerte em alta pressão através de um orifício pequeno) geram temperaturas de -185,7° C. Esses sistemas permitem menor tempo de tratamento e a utilização de "*crioprobes*" menores.[17]

Os mecanismos da lesão do tecido com crioablação são múltiplos, ocorrendo o dano celular direto durante a fase de congelamento e lesão de reperfusão durante a fase de descongelamento (indireto).[18] Durante o congelamento rápido, cristais de gelo se formam no interior dos espaços intracelulares, levando a morte celular por lesão direta. Com congelamento gradual (lento), a formação de gelo extracelular cria um gradiente osmótico que resulta na saída do fluido intracelular para o espaço extracelular, resultando em desidratação com ruptura da membrana e morte celular. Durante a fase de descongelamento, ocorre a lesão de reperfusão resultando em incapacitação da microcirculação e trombose de pequenos vasos. A consequência patológica do tratamento é a necrose de coagulação e formação de fibrose.[19]

O sucesso da crioablação depende de vários parâmetros, como a temperatura de tratamento. Embora a susceptibilidade à crioablação seja dependente do tecido tratado, acredita-se que a temperatura para a destruição tecidual irreparável esteja entre -20° C e -50° C.[20] O parênquima renal normal é destruído em torno de -19,4° C, sendo que as células tumorais requerem temperaturas mais baixas. O sistema coletor e os vasos renais são mais resistentes, sendo a uretra, intestino e ureter mais criossensíveis.[21,22] Atualmente, a temperatura-alvo mínima preferida durante a crioablação renal é igual ou inferior a -40° C.

Outro fator importante é o ciclo de congelamento e descongelamento. Estudos experimentais demonstraram que o emprego de um único ciclo de congelamento-descongelamento é eficiente para destruir o tecido normal.[23] No entanto, em modelos animais, o ciclo de congelamento-descongelamento simples foi inferior a um ciclo duplo, sendo um ciclo de congelamento-descongelamento duplo atualmente o aceito em crioablação tumoral renal.

Para garantir que o tumor seja completamente destruído com margem de tecido normal, a bola de gelo é geralmente estendida em 5 a 10 mm além da borda tumoral. Além disso, uso de termosensores na margem tumoral asseguraram temperaturas adequadas (-40° C) na margem do tumor.[24]

Outro fato a ser considerado é o descongelamento ativo ou passivo**.** Unidades modernas de crioablação empregam gás hélio ativamente para descongelar o tecido após o ciclo de congelamento. Outra forma é o descongelamento passivo, interrompendo o fluxo de gás sem a utilização de hélio. Embora os dados sobre a superioridade de destruição do tecido com um ou outro método sejam escassos, o descongelamento ativo apresenta menor tempo operatório.[25]

Ablação por radiofrequência

A base para a atual ablação por radiofrequência (RFA) foi fornecida por Cushing e Bovie. Radiofrequência leva a morte celular por transferência de corrente alternada de alta frequência (450-1200 kHz) através de eletrodos intersticiais. Essa transferência de energia gera agitação iônica dentro do tecido resultando em aquecimento.[26,27] Quando o tecido é aquecido acima de 60° C há necrose de coagulação irreversível.[28]

Dentre as vantagens da radiofrequência estão a possibilidade de repetição de tratamento, alta eficácia local, preservação do parênquima renal adjacente, baixa taxa de complicações e baixo custo.

Os resultados da RFA dependem de vários parâmetros como a quantidade de energia RF/Temperatura de Tratamento, sendo que o volume de necrose tecidual está diretamente correlacionado à quantidade total de energia de RF depositada no tecido menos a perda de calor.[29] Se for administrada muito rapidamente, ocorre carbonização tecidual reduzindo o conteúdo de água local, com consequente aumento da impedância, e consequente transferência de energia e interrupção do processo de aquecimento[30], e consequente falta de uniformidade. Assim, devemos evi-

tar temperaturas de tratamento bem acima de 105° C.

Em geral, a desnaturação de proteínas irreversível e morte celular ocorrem quando uma temperatura de 45° C é mantida durante várias horas. Se usada temperatura entre 50-55° C esse efeito ocorre entre 4 a 6 minutos.[31] Destruição tecidual é quase instantânea com temperaturas acima de 60° C (60 a 100° C) e acima de 100° C ocorre vaporização e carbonização. Como os sistemas de tratamento modernos atingem temperaturas iguais ou superiores a 100° C, a duração do tratamento não representa um problema. Apesar de não haver dados que abordem especificamente a duração ideal do tratamento de RF, os tumores com menos de 2 cm são geralmente tratados com dois ciclos de 5 minutos; tumores de 2 a 3 cm, são tratados com dois ciclos de 7 minutos, e acima de 3 cm são tratados com dois ciclos de 8 minutos.[32]

A RF pode ser empregada através de impedância ou temperatura. Os sistemas de impedância monitoram constantemente o nível de impedância nas pontas dos eletrodos e terminam o tratamento quando a "impedância infinita" é encontrada, resultando em dissecação e carbonização completas. Os sistemas com base em temperatura determinam a conclusão do tratamento quando os tecidos adjacentes atingem uma temperatura determinada durante um período de tempo. Ambos parecem equivalentes.[27]

Quando a zona-alvo é altamente vascularizada ou adjacente a grandes vasos, a energia térmica pode se dispersar pelo sangue comparativamente mais frio no interior desses vasos. Esse efeito pode poupar as células tumorais próximas a grandes vasos sanguíneos, levando a falhas do tratamento. Uma opção pode ser a oclusão vascular temporária no órgão-alvo.[33] Quando se acredita que este fenômeno possa ocorrer deve-se reavaliar a opção terapêutica em casos de tumores renais.

Talvez a maior limitação da RFA seja a dificuldade de monitorar o tratamento guiado por imagem. Em função do baixo contraste intrínseco entre o tecido não tratado e tratado na RF, e a formação de bolhas durante o aquecimento, o controle da área de ablação por RF por métodos de imagem é mais difícil.[34] No entanto, uma vez que a sonda está devidamente posicionada, a zona de tratamento desejada torna-se dependente do diâmetro e configuração do eletrodo.

Controle e seguimento após ablação tumoral

A interpretação dos resultados após a ablação tumoral renal ainda é controversa. Muito pela falta de uniformidade em relação a protocolos de seguimento (frequência do acompanhamento e tipo de estudo de imagem), bem como a falta de consenso a respeito dos parâmetros radiográficos de sucesso e o papel da biópsia renal. A interpretação dos resultados da biópsia após ablação é bastante controversa, e sua utilidade não está bem estabelecida, porém está indicada em casos de suspeita de recorrência.

Como não existe análise tecidual, as características de imagem são utilizadas para avaliar a eficácia do tratamento. Em geral, a perda de contraste no seguimento com tomografia computadorizada ou ressonância magnética é considerada evidência de destruição tecidual e sucesso do tratamento.[35] Se uma lesão apresenta captação do contraste ou requer mais do que uma sessão de ablação para conseguir a perda de realce, é considerada ablação incompleta. Inversamente, se uma lesão demonstra uma perda completa inicial de realce de contraste e depois demonstra crescimento da lesão e/ou aumento do contraste, isto é considerado recidiva ou progressão.[36]

Lesões tratadas com crioablação ou RFA apresentam características diferentes em exames de imagens. A maioria das lesões tratadas com crioablação sofrem redução de ≥50% no tamanho, no primeiro ano após o tratamento.[37] Esta contração é atribuída a lesão celular e fagocitose. Inversamente, as lesões tratadas com RFA frequentemente não demonstram contração pós-ablação.

Avaliação do sucesso e papel da biópsia

Uma das principais críticas às terapias ablativas é a falta de evidência patológica do sucesso do tratamento. Em razão do alto índice de acerto dos exames de imagem e dificuldades de interpretação das biópsias renais, estas raramente são realizadas para se indicar cirurgia radical[38] e também pouco realizadas ao se indicar terapia ablativa.

Uma meta-análise realizada por Kunkle e Uzzo[39] demonstrou que biópsia pré-ablação foi realizada em 83,2% dos casos de crioablação e 62,2% dos casos RFA. Nos casos submetidos a biópsia, 53,9% demonstraram evidência patológica de carcinoma de células renais, e 46,1% das lesões eram benignos (12,7%) ou indeterminado (33,5%). Atualmente a *Associação Americana de Urologia* recomenda a biópsia do tumor no momento da ablação.[36]

Um estudo tentou correlacionar imagem com resultados patológicos, avaliando 109 lesões renais em 88 pacientes tratados com RFA percutânea e 192 lesões em 176 pacientes tratados com crioablação laparoscópica. Após 6 meses de seguimento, sucesso radiográfico foi observado em 90% dos pacientes submetidos a crioablação e 85% dos pacientes submetidos a RFA. Foi realizada biópsia em 45% das lesões (134 casos). Houve comprovação patológica de sucesso em 93,8% dos casos com a crioablação e em 64,8% com RFA. Porem, 6 dos 13 pacientes com tumor viável à biópsia do grupo de RFA não apresentaram aumento de contraste ou de tamanho das lesões no acompanhamento. Entretanto, esse estudo tem sido criticado.[40] A análise da viabilidade patológica por meio da hematoxilina-eosina, imediatamente após a RFA, parece não ser adequada, já que a arquitetura celular é em grande parte preservada, apesar da morte celular. A duração desse fenômeno é desconhecida. A mesma avaliação realizada após 1 ano parece se correlacionar bem com os achados de imagem segundo outros autores.[41]

Crioablação x radiofrequência

Qualquer debate a respeito da superioridade da crioablação em relação à RFA está sujeito aos vieses de seleção e acompanhamento relacionados a controle radiológico, critérios de resultados, tamanho e localização do tumor, além de técnicas de abordagem (laparoscópica *versus* percutânea).

Em um estudo comparativo retrospectivo entre crioablação e RFA avaliando 164 crioablações laparoscópicas e 82 RFA percutâneas, não houve diferença significativa no tamanho do tumor entre os dois grupos, porém os pacientes submetidos a RFA apresentaram tumores mais centrais e solitários. Evidência radiográfica de persistência ou recorrência da doença foi observada em 1,8% dos pacientes que se submeteram a crioablação e em 11,1% dos pacientes submetidos a RFA. Em um seguimento médio de 3 anos, a SCE para a crioablação foi de 98%; com uma mediana de seguimento de 1 ano, e para RFA foi de 100%. Não houve impacto significativo sobre a função renal.[42]

O resultado de três meta-análises oferece a melhor evidência dos efeitos oncológicos e potenciais limitações de crioablação e RFA. Apesar dos vieses, parece não haver diferença significativa no risco de recidiva, progressão da doença, metástase, sobrevida câncer-específica e sobrevida global entre as duas modalidades.[14,36,39]

Em uma série comparativa retrospectiva comparando os resultados da crioterapia com a radiofrequência para tumores renais até 3 cm em 385 pacientes com 445 tumores avaliados entre 2000 e 2010, não foi encontrada diferença entre as técnicas para tumores até 3 cm (256 tumores em 222 pacientes foram tratados com radiofrequência e 189 tumores em 163 pacientes com crioterapia). Houve 1,1% de falhas técnicas sendo 0,4% para tumores tratados com radiofrequência e 2,1% para tumores tratados com crioterapia (p = 0,17). A recorrência local ocorreu em 3,2% dos casos tratados com radiofrequência com seguimento mediano de 2,8 anos (1,2 a 4,1 anos) e 2,8% dos casos tratados com crioterapia com mediana de 0,9 anos (0,3 a 1,6 anos). A sobrevida livre de recorrência estimada em 1, 3 e 5 anos após radiofrequência foi de 100%, 98,1% e 98,1% respectivamente e com crioterapia foi de 97,3%, 90,6% e 90,6%, respectivamente (p= 0,09). Complicações maiores ocorreram em 4,3% (10/232) tratados com radiofrequência e em 4,5% (8/176) para os pacientes com crioterapia (p= 0,91).[43]

Ablação laparoscópica x percutânea de tumor renal

Possivelmente uma explicação para a maior taxa de recidiva local com RFA seja a sua utilização preferencial por via percutânea. A maioria dos procedimentos de crioablação são realizados por laparoscopia, enquanto cerca de 90% dos procedimentos de RFA são realizados por via percutânea.[44]

Crouzet comparou retrospectivamente 244 procedimentos laparoscópicos de crioablação renal com 63 procedimentos percutâneos e não houve diferença em resultados funcionais nos dois grupos. Porém, houve uma maior taxa de tratamento incompleto e a necessidade de retratamento no grupo de crioterapia percutânea sem diferença na sobrevida global, câncer-específica e livre de recidiva entre os dois grupos.[45] Outros grupos têm demonstrado resultados conflitantes.[46,47]

Resultados oncológicos

Uma meta-análise demonstrou um maior risco relativo de recorrência com a crioablação e RFA em relação ao tratamento cirúrgico convencional.[14] No entanto, a maioria dos estudos publicados sobre a crioablação e RFA tem pequeno número de pacientes, diferentes protocolos de seguimento e tempo curto de seguimento para tirar conclusões definitivas.

O painel de estudos de pequenas massas renais da AUA examinou 10 estudos de crioablação e 10 estudos de RFA, observando sobrevida livre de recorrência local de 90,6% (83,8% a 94,7%) para a crioablação e 87,0% (83,2% a 90%) para a RFA. Quando comparado com tratamentos cirúrgicos, tanto crioablação quanto RFA demonstraram taxas maiores de recorrência local, apesar de menor tempo de seguimento; porém não houve diferença significativa na sobrevida livre de recidiva local entre crioablação e RFA.

Na meta-análise realizada Kunkle[14] comparando os resultados do tratamento com a nefrectomia parcial, crioablação e RFA, foram avaliados 99 estudos com 6.471 tumores. O risco relativo de recorrência local foi significativamente maior com a crioablação (RR = 7,45) e RFA (RR = 18,23), quando comparado com a nefrectomia parcial. Em uma subanálise de acompanhamento incluindo 1.375 tumores renais (47 estudos) submetidos a crioablação (n = 600) ou RFA (n = 775), a taxa de progressão local foi de 5,2% com crioablação e de 12,9% após RFA. A repetição da ablação ocorreu em 1,3% dos casos submetidos a crioterapia e 8,5% dos casos submetidos a radiofrequência. A recorrência após reablação foi similar em 3,9 x 4,4%.[39]

O painel de pequenas massas renais da AUA também examinou o risco de metástase. A sobrevida livre de metástase foi de 95,3% (91,1 % a 97,5%) para a crioablação e 97,5% (94,8% a 98,8%) para a RFA.[35] Não houve diferença significativa na sobrevida livre de metástases entre as tecnologias ablativas e tratamentos cirúrgicos. Houve uma diferença significativa na sobrevida livre de metástase em favor da nefrectomia parcial laparoscópica, porém viés de seleção pode ter confundido a análise.

Na análise inicial da meta-análise de Kunkle, o risco relativo de doença metastática não foi significativamente diferente entre a crioablação, vigilância ativa, RFA, e nefrectomia parcial.[14] A progressão para doença metastática ocorreu em 1% dos casos submetidos a crioablação e 2,5% dos submetidos a RFA (p = 0,06).[39]

A avalição da AUA para sobrevida câncer-específica

(SCE) contou com 6 estudos para crioablação e 8 estudos para RFA. A SCE com crioablação foi de 95,2% (89,2% a 97,9%) e 98,1% (95,2% a 99,2%) com RFA. A SCE foi significativamente maior com a nefrectomia parcial laparoscópica do que crioablação, porém não houve diferença significativa da SCE entre nefrectomia parcial laparoscópica e radiofrequência e também não houve diferença significativa entre a crioablação e RFA. Porém os mesmos vieses de seleção e curta duração de acompanhamento podem confundir esses resultados.[36]

A taxa média de sobrevivência global após crioablação foi de 95,8% (87,2% a 98,7%) e 93,7% (85,4% para 97,4%) para a RFA. Não houve diferença significativa na sobrevida global entre crioablação e RFA.

Terapia ablativa x cirurgia

Um estudo de base populacional com dados do "*SEER database*" retrospectivo, analisou 8.818 pacientes com lesões renais inferiores a 4 cm, sem metástases entre 1998 e 2007. Foram realizadas 7.704 nefrectomias parciais e 1.114 terapias ablativas. Seguimento mediano de 2,8 anos para nefrectomia parcial e 1,6 anos para terapias ablativas. A sobrevida câncer-específica foi de 98,3% para a nefrectomia parcial e 96,6% para ablação.[48]

Complicações

Complicações com ablação tumoral são baixas. Na meta-análise de Novick[36] a incidência de complicações urológicas com a crioablação renal foi de 4,9% (3,3% a 7,4%). Hemorragia pós-operatória é a mais frequente, sendo relatada ainda obstrução ureteral, hematoma esplênico, e abscesso perirrenal. O risco de complicações urológicas com RFA foi de 6,0% (4,3% a 8,2%) e incluem obstrução ureteral, lesão pielocalicial, lesão do intestino, lesão pancreática, hematúria franca necessitando intervenção. Não houve diferença significativa nas complicações urológicas com crioablação ou RFA. O risco de complicações urológicas é menor com as técnicas ablativas do que com nefrectomia parcial laparoscópica ou aberta.

As principais complicações não urológicas ocorrem em 4,9% (3,4% a 7,2%) com crioablação e em 4,4% (3,2% a 6,2%) com RFA. Complicações não urológicas incluem dor e parestesia no local de inserção da sonda, infecções do trato urinário, e hematúria autolimitada.[36]

A taxa de conversão é baixa para os dois métodos. Para a crioablação é em torno de 3,5% e ocorrem em função de sangramento, aderências, e dificuldade respiratória. A taxa de conversão para a RFA é em torno de 1,6% e ocorre por causa da proximidade do intestino. A taxa de transfusão para crioablação foi de 3,2% (2,0% e 20%) e de 2,4% (1,4% a 40%) para RFA. Sangramento com RFA é relativamente incomum, dada a capacidade hemostática em função da "cauterização" com a retirada da sonda.[36]

Reintervenção foi necessária em 2,6% (1,5% a 4,3%) dos pacientes submetidos a crioablação e 3,2% (1,9% a 5,1%) dos pacientes com ARF. O risco de reintervenção foi significativamente mais elevado em pacientes submetidos a nefrectomia parcial laparoscópica do que com qualquer técnica ablativa.[36]

Outras opções

Outras opções de tratamento ablativo em investigação incluem Ultrassonografia Focalizada de Alta Frequência Extracorporea (HIFU), Radioterapia, Radiocirurgia Estereotáxica, Termoterapia com Micro-ondas, Terapia a Laser Intersticial Térmica, "*Single Port*" / NOTES, Quimioablação e Quimioablação combinada com RFA e Embolização seletiva associada a ablação. A maioria delas ainda em fases muito iniciais e em contexto investigacional, não sendo até o momento opções válidas para tratamento ablativo de tumores renais.

Referências

1. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, et al: The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004; 15:738-745.
2. Pinto PA: Renal carcinoma: minimally invasive surgery of the small renal mass. *UrolOncol* 2009; 27:335-336.
3. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC: Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10 year follow-up. *J Urol* 2000; 163:442-445.
4. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al: Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared to partial nephrectomy. *J Urol* 2008; 179:468-473.
5. Zini L, Perrotte P, Capitano U, et al: Radical versus partial nephrectomy. *Cancer* 2009; 115:1465-1471.
6. Novick AC: Laparoscopic and partial nephrectomy. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6322-6327.
7. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al: Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007; 178:41-46.
8. Woldrich JM, Palazzi K, Stroup SP, Sur RL, Parson JK, Chang D, Derweesh IH. Trends in the surgical management of localized renal masses: thermal ablation, partial and radical nephrectomy in the USA, 1998-2008. BJU Int. 2013 Mar 7.doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11497.x.
9. Gill IS, Desai MM, Kaouk JH: Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: duplicating open surgical techniques. *J Urol* 2002; 167:469-476.
10. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, et al: Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *EurUrol* 2009; 55:1171-1178.
11. Goel RK, Kaouk JH: Single port access renal cryoablation (SPARC): a new approach. *EurUrol* 2008; 53:1115-1116.
12. Raman JD, Thomas J, Lucas SM, et al: Radiofrequency ablation for T1a tumors in a solitary kidney: promising intermediate oncologic and renal function outcomes. *Can J Urol* 2008; 15:3980-3985.
13. Deane LA, Clayman RV: Review of minimally invasive renal therapies: needle-based and extracorporeal. *Urology* 2006; 68:26-37.
14. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG: Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma—a meta-analysis and review. *J Urol* 2008; 179:1227-1234.
15. Cooper IS: A new method of destruction of extirpation of benign and malignant tissues. *N Engl J Med* 1963; 263:741-749.
16. Weber SM, Lee FT, Warner TF, et al: Hepatic cryoablation: US monitoring of extent of necrosis in normal pig liver. *Radiology* 1998; 207:73-77.

17. Rewcastle JC, Sandison GA, Saliken JC, et al: Considerations during clinical operation of two commercially available cryomachines. *J SurgOncol* 1999; 71:106-111.
18. Hoffmann NE, Bischof JC: The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology* 2002; 60:40-49.
19. Kahlenberg MS, Volpe C, Klippenstein DL, et al: Clinicopathologic effects of cryotherapy on hepatic vessels and bile ducts in a porcine model. *Ann SurgOncol* 1998; 5:713-718.
20. Woolley ML, Schulsinger DA, Durand DB, et al: Effect of freezing parameters (freeze cycle and thaw process) on tissue destruction following renal cryoablation. *J Endourol* 2002; 16:519-522.
21. Larson TR, Robertson DW, Corica A, et al: In vivo interstitial temperature mapping of the human prostate during cryosurgery with correlation to histopathology outcome. *Urology* 2000; 55:547-552.
22. Sung GT, Gill IS, Hsu TH, et al: Effect of intentional cryo-injury to the renal collecting system. *J Urol* 2003; 170:619-622.
23. Weber SM, Lee FT, Chinn DO, et al: Perivascular and intralesional tissue necrosis after hepatic cryoablation: results in a porcine model. *Surgery* 1997; 122:742-747.
24. Rukstalis DB, Khorsandi M, Garcia FU, et al: Clinical experience with open renal cryoablation. *Urology* 2001; 57:34-39.
25. Desai MM, Gill IS: Current status of cryoablation and radiofrequency ablation in the management of renal tumors. *CurrOpinUrol* 2002; 12:387-393.
26. Raj GV, Reddan DJ, Hoey MF, et al: Management of small renal tumors with radiofrequency ablation. *Urology* 2003; 61:23-29.
27. Rehman J, Landman J, Lee D, et al: Needle-based ablation of renal parenchyma using microwave, cryoablation, impedance and temperature based monopolar and bipolar radiofrequency, and liquid and gel chemoablation: laboratory studies and review of the literature. *J Endourol* 2004; 18:83-104.
28. Hsu TH, Fidler ME, Gill IS: Radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic histology in the porcine model. *Urology* 2000; 56:872-875
29. McGahan JP, Dodd 3rd GD: Radiofrequency ablation of the liver: current status. *AJR* 2001; 176:3-16.
30. Finelli A, Rewcastle JC, Jewett MAS: Cryotherapy and radiofrequency ablation: pathophysiologic basis and laboratory studies. *CurrOpinUrol* 2003; 13:187-191.
31. Goldberg SN, Dupuy DE: Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities: part I. *J VascIntervRadiol* 2001; 12:1021-1032.
32. Park S, Anderson JK, Matsumoto ED, et al: Radiofrequency ablation of renal tumors: intermediate-term results. *J Endourol* 2006; 20:569-573.
33. Chang I, Mikityansky I, Wray-Cahen D, et al: Effects of perfusion on radiofrequency ablation in swine kidneys. *Radiology* 2004; 231:500-505.
34. Renshaw A: The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004; 101:650-652.
35. Matsumoto ED, Watumull L, Johnson DB, et al: The radiographic evolution of radio-frequency ablated renal tumors. *J Urol* 2004; 172:45-48.
36. Novick et al, 2009. Novick AC, Campbell SC, Belldegrun A, et al: *Guideline for management of the clinical stage 1 renal mass*. [accessed 11.02.13] http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/renalmass09.pdf.
37. Kawamoto S, Solomon SB, Bluemke DA, et al: Computed tomography and magnetic resonance imaging appearance of renal neoplasms after radiofrequency ablation and cryoablation. *Semin Ultrasound CT MR* 2009; 30:67-77.
38. Wang R, Wood Jr DP: Evolving role of renal biopsy in small renal masses. *UrolOncol* 2009; 27:332-334.
39. Kunkle DA, Uzzo RG: Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass. *Cancer* 2008; 113:2671-2680.
40. Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ, et al: Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors. *J Urol* 2008; 179:1277-1281.
41. Stern J, Raman JD, Cadeddu JA: Absence of viable carcinoma in biopsies performed greater than 1-year following radiofrequency ablation of renal cortical tumors. *J Urol* 2008; 179:413.
42. Hegarty NJ, Gill IS, Desai MM, et al: Probe-ablative nephron-sparing surgery: cryoablation versus radiofrequency ablation. *Urology* 2006; 68:7-13.
43. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, Mandrekar J, Kurup AN, Weisbrod AJ, ChowGK, Leibovich BC, Callstrom MR, Patterson DE, Lohse CM, Thompson RH. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. AJR Am JRoentgenol. 2013 Feb;200(2):461-6. doi: 10.2214/AJR.12.8618.
44. Carraway WA, Raman JD, Cadeddu JA: Current status of renal radiofrequency ablation. *CurrOpinUrol* 2009; 19:143-147.
45. Crouzet S, Haber GP, Kamoi K, et al: Renal cryoablation: a comparative analysis between laparoscopic and percutaneous approaches. *J Urol* 2009; 181:467.
46. Hinshaw JL, Shadid AM, Nakada SY, et al: Comparison of percutaneous and laparoscopic cryoablation for the treatment of solid renal mass. *AJR* 2008; 191:1159-1168.
47. Finley DS, Beck S, Box G, et al: Percutaneous and laparoscopic cryoablation of small renal masses. *J Urol* 2008; 180:492-498.
48. Whitson JM, Harris CR, Meng MV. Population-based comparative effectiveness of nephron-sparing surgery vs ablation for small renal masses. BJU Int. 2012Nov;110(10):1438-43; discussion 1443. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11113.x.

Capítulo 64

Dr. Wilson F. S. Busato Jr.
Dr. Gilberto L. Almeida

Câncer renal: vigilância ativa para tumores renais pequenos

Palavras-chave: câncer renal, incidentaloma renal, acompanhamento vigilante, cisto renal

Introdução

Nos últimos 20 anos tem sido identificado um aumento anual de 2-4% na incidência do câncer renal em todos os continentes.[1-3] Dentre os principais motivos está o aumento da taxa de detecção de pequenas massas renais (PMRs) em pacientes assintomáticos submetidos a exames de imagens (tomografia computadorizada, RNM e ultrassonografia) de rotina ou como parte da investigação de outras enfermidades.[3-5] Define-se PMRs como lesões predominantemente sólidas ≤ 4 cm na sua maior medida.[6] A detecção de PMRs na década de 1970 ocorria em apenas 7-13% dos tumores diagnosticados, aumentando vertiginosamente para 48-70% atualmente, com uma migração de estágio clínico de tal maneira que hoje 38% dos tumores ressecados são PMRs.[7,8] Com o aumento da expectativa de vida, metade delas ocorre em pessoas com mais de 65 anos de idade.[9] No restante, um número expressivo de portadores de PMRs apresentam doenças associadas graves ou contraindicação para procedimento cirúrgico.[10] Pese o fato de que aqueles com > 75 anos têm maior chance de morrer por eventos cardiovasculares ou outras condições não relacionadas ao câncer.[11]

Além disso, mesmo com aumento nos diagnósticos de pequenos tumores renais malignos em pacientes assintomáticos, e consequentemente de nefrectomias potencialmente curativas, não se observa uma redução das taxas de sobrevida câncer-específica e global[12] sugerindo que os pequenos tumores renais metastatizam precocemente, quando o fazem.[13] A partir dessas informações começou-se a questionar um eventual tratamento desnecessário em casos específicos. Soma-se o lento crescimento das PMRs e baixas taxas de metastatização descritos na literatura; e a possibilidade de vigilância ativa em pacientes selecionados torna-se uma opção aceitável.[14,15]

Incidência de pequenas massas renais

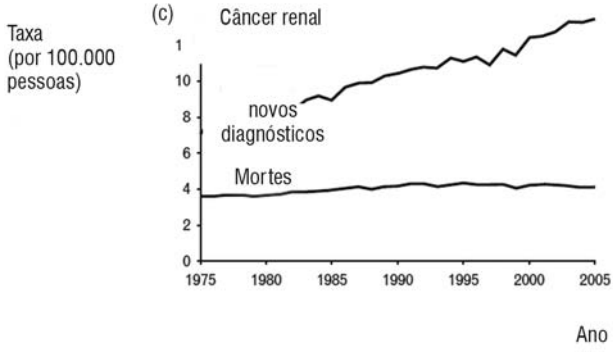
A detecção incidental de tumores sólidos no rim merece atenção especial, pois houve um grande incremento nas taxas de detecção gerando uma modificação na abordagem desses pacientes. A chamada tríade clássica, caracterizada por massa abdominal palpável, hematúria e dor abdominal está presente hoje em menos de 10% dos casos[16] e a maioria dos diagnósticos ocorre em pacientes assintomáticos. De 2004 a 2008 a incidência de carcinoma de células renais (CCR) aumentou de 4,1% em homens e 3,3% entre as mulheres. Esse aumento deveu-se fundamentalmente à detecção de PMRs, de 7,6 em 1999 para 12,2 para cada 100.000 habitantes em 2008[5,17], de tal modo que os tumores estagiados como T1 representam hoje 48% a 66% dos carcinomas de células renais (CCR) diagnosticados.[18]

Essa mudança de detecção trouxe duas consequências importantes: redefinição do tratamento padrão de nefrectomia radical para nefrectomia parcial e a introdução de técnicas minimamente invasivas, como técnicas laparoscópicas, radioablação e crioablação.[19-21]

No entanto, a mortalidade permaneceu estável, com redução de 0,6% ao ano em mulheres e 0,4% dentre os homens (Gráfico 1).[16,22] Para tentar entender o porquê das elevadas taxas de mortalidade a análise de dados de autópsia pode ajudar. Koslowska et al. (2008) encontraram 2% a 3% de tumores renais em autópsias e ≤ 1% de PMRs, sendo que em 30%

das PMRs havia doença localmente avançada e 12% metástases.[23] Na análise da prevalência histórica do CCR em autópsias entre duas séries (1955 a 1960 e 1991 a 2001) mostrou uma taxa de detecção global e a de câncer oculto por 100 autópsias permaneceram semelhantes, mas o número de PMRs incidentais diminuiu. Essas informações indicam que o número de diagnósticos de PMRs ainda em vida não se traduz numa melhora da detecção de tumores clinicamente significativos.[24]

Gráfico 1. *Taxa de novos diagnósticos e mortes de acordo com o Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data de 1975 a 2005.*[22]



Natureza das pequenas massas renais

Um dos pontos de maior dificuldade em indicar a vigilância ativa (VA) é que as PMRs compõem um grupo heterogêneo de lesões, variando em natureza e agressividade biológica, com a doença localizada e assintomática tendo um curso lento com menor risco à longevidade do paciente e a doença metastática permanecendo altamente letal.[9,13,21] Na última década alguns trabalhos têm mostrado que até 33% das PMRs são benignas, entre 55% e 60% indolentes e de 20% a 25% têm um comportamento agressivo, definido pelo achado de grau nuclear de Führman alto ou características locais de invasão.[10,18,25-30]

Doença localmente avançada (pT3) tem sido documentada em 10% a 40% das PMRs e 3% a 12% apresentam-se ou irão desenvolver metástases.[31,32] Ainda assim, a proporção de pacientes que podem apresentar metástase sincrônica a uma PMR é muito pequena. Os poucos artigos que avaliam o risco de metástase em pacientes submetidos a vigilância ativa para PMRs indicam algo em torno de 1.[12,13,30] Essa diferença entre metástases sincrônicas e metacrônicas indicam que as que ocorrem concomitantemente com a PMR referem-se a uma doença de maior potencial de agressividade, enquanto as metacrônicas tendem a ocorrer em tumores de comportamento mais indolente.

Em uma série recente com 450 pacientes operados por PMRs < 7 cm 20% foram benignos, incluindo 8,7% de oncocitomas e 5% de angiomiolipomas e a taxa de benignidade para tumores com < 2 cm, entre 2,1 e 4 cm, entre 4,1 e 7 cm foi de 30,3%, 27,1% e 12,5%, respectivamente.[33] Um estudo coreano com 376 pacientes submetidos a nefrectomia parcial, 81 dos tumores (21,5%) foram benignos, sendo 35 angiomiolipomas (9,3%), 26 cistos complexos (6,9%), 11 oncocitomas (2,9%) e 9 outros (2,4%). O quadro 1 mostra os principais achados patológicos em pequenas massas renais.

Quadro 1. *Possíveis achados patológicos em pequenas massas renais.*[34]

Benignas	Malignas
Angiomiolipoma	Carcinoma de células renais e subtipos
Adenoma renal	Carcinoma urotelial
Abscesso	Lesão metastática
Oncocitoma	Carcinoma de ductos coletores de Bellini
Malformação vascular	Carcinoma medular renal
Infarto	Tumor estromal e epitelial renal
Pseudotumor	

História natural das pequenas massas renais

Uma questão fundamental para se decidir entre as opções de tratamento das PMRs (nefrectomia radical, nefrectomia parcial, técnicas ablativas e vigilância ativa) é saber qual a história natural dessas lesões. O que acontece com o tumor quando nenhum tratamento é instituído? A que tempo ocorrem as metástases? Quais os riscos da vigilância ativa a médio e longo prazo? No entanto, como a abordagem preferencial das PMRs historicamente é por nefrectomia radical ou parcial, as respostas a esses questionamentos ainda são motivo de incertezas.[13,35] Apesar da importância do conhecimento da história natural das PMRs, poucos estudos têm sido publicados e a maior parte são estudos retrospectivos com baixa casuística que inclui uma população heterogênea e com curto seguimento.[13,18,36-39]

Na falta de critérios e diretrizes para indicar a VA como estratégia padrão em alguns casos de PMR, a busca é por parâmetros clínicos que aumentem a segurança sem perder o melhor momento para a nefrectomia, quando indicada. Existem muitas variáveis envolvidas na tomada de decisão sem a necessidade inicial de manobras invasivas como biópsia renal. Didaticamente essas variáveis podem ser divididas em três grupos complementares: características do paciente nas quais entram em discussão o estado geral, doenças associadas, expectativa de vida e vontade pessoal; características do tumor como tamanho, tipo histológico, taxa de crescimento, localização e metástases; características do exame de imagem que podem fornecer informações importantes com relação ao potencial de malignidade.[27]

Características do paciente

As características gerais dos portadores de PMRs podem ser decisivas na tomada de decisão para a escolha da vigilância ativa como tratamento. A idade e o sexo parecem estar correlacionados com um maior risco de malignidade. Um estudo retrospectivo com dados de 862 nefrectomias parciais mostrou que em todos os pacientes sintomáticos a patologia confirmou CCR, e os fatores pré-operatórios que mais fortemente indicaram uma patologia benigna foram sexo femi-

nino, idade jovem, tamanho do tumor e sem tabagismo. A chance de uma patologia maligna aumenta com a idade nas mulheres e diminui nos homens (Gráfico 2). De tal maneira que em mulheres jovens 36% das lesões foram benignas, contra apenas 8% em homens jovens.[40] Resultado semelhante foi descrito por Eggener e cols. onde 36% das PMRs em mulheres entre 18 e 45 anos foram benignas comparadas com 9,5% dentre homens jovens. Idade acima de 70 anos em homens é um fator preditivo de agressividade na apresentação inicial.[32] Por outro lado, uma revisão de 110 pacientes com mais de 75 anos em VA para PMRs encontrou 31% de mortalidade em 2 anos, mas a sobrevida câncer-específica foi de 100%.[41] Uma meta-análise identificou uma relação inversa entre idade e taxa de crescimento tumoral, na qual o aumento da idade reduz a taxa de crescimento. Pacientes ≤ 60 anos têm crescimento mais rápido (média de 0,9 cm/ano, mediana de 0,77) que pacientes mais velhos (média de 0,6 cm/ano, mediana de 0,26).[35]

O estado geral do paciente pode indicar a melhor forma de abordagem. Portadores de comorbidades podem ter a vida abreviada por outras doenças em detrimento do câncer renal. Numa análise com base nos dados do SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) com 26.000 pacientes, aqueles ≥ 70 anos tiveram uma mortalidade decorrente de outras causas em 28,2%.[9] Um outro estudo também com base nos dados do SEER que analisou a sobrevida global e a causa de morte por patologias associadas em 30.801 portadores de câncer renal localizado, com idade média de 62 anos, mostrou que apenas 4% morreram pelo câncer renal, conforme o gráfico 3.[42]

A idade média de diagnóstico do CCR é de 66 anos e a nefrectomia nesse grupo, em que outras doença costumam ser mais prevalentes, tem uma morbidade entre 15 e 40%, de modo que sua indicação deve ser muito bem avaliada.[43] Lamb e cols. seguiram por 24 meses 36 pacientes com idade média de 77 anos em vigilância ativa determinada pelo risco operatório, comorbidades ou desejo do paciente e não tiveram morte por câncer renal. O grupo incluiu 3 pacientes cT3b e teve 4 pacientes com hematúria significativa, sendo que dois necessitaram de embolização.[44,45]

Gráfico 2. *Probabilidade de patologia maligna em tumores sólidos < 3 cm em nefrectomias parciais de acordo com o sexo e idade em não fumantes.[4]*

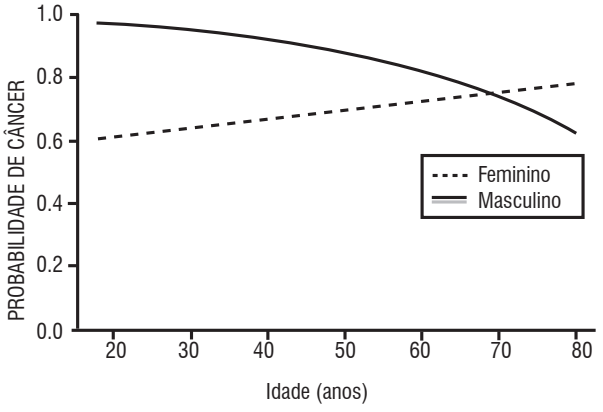
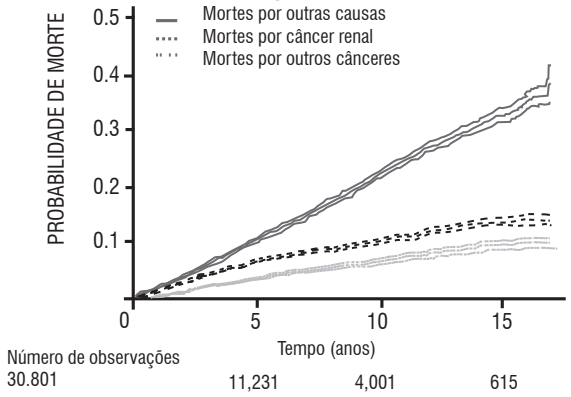


Gráfico 3. *Incidência cumulativa marginal para três tipos de morte.[42]*



A expectativa de vida é um determinante da tomada de decisão. Uma meta-análise encontrou uma mortalidade global nos pacientes em VA de 12%, com alguns dos trabalhos revisados mostrando 36%. No entanto, a mortalidade renal câncer-específica é de somente 0,34% num seguimento médio de 72,5 meses, conforme demonstrado na tabela 1. Nessa população selecionada de idosos com alto risco operatório, há um risco 36,5 vezes maior de morrer de outras causas que o tumor renal.[46]

O impacto dos fatores mórbidos associados foi analisado por Arrontes e cols. em um grupo de pacientes com CCR por meio da escala de *Charlson Index Comorbidity*. Pacientes com CCR localizado e um índice de comorbidade > 2 têm um significativo pior prognóstico e devem ser apenas acompanhados.[47]

Medidas simples em portadores de PMRs podem ajudar na tomada de decisão. Alguns estudos indicam que elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS), hipercalcemia e anemia são fatores independentes de aumento nas chances de morte em portadores de CCR.[48-50]

Tabela 1. *Características de carcinoma de células renais metastático em vigilância ativa.*

Série	Evento metastático (%)	Tamanho médio inicial tumor (cm)	Taxa crescimento médio (cm/ano)	Médio tempo metástase (mês)	Mortalidade câncer-específica
Sowery et al. (2004)[51]	1 (4,5)	4,08	0,2	111	0
Lamb et al. (2004)[44]	1 (2,8)	-	-	132	0
Chawla et al. (2006)[13]	1 (2,0)	2,0	1,3	54	0
Youssif et al. (2007)[52]	2 (5,7)	2,7	0,92	33	1 (2,9%)
Siu et al. (2007)[53]	1 (2,4)	3,0	0,59	72	1 (2,4%)
Crispen et al. (2009)[54]	2 (1,3)	-	-	-	0
Rosales et al. (2010)[55]	4 (1,9)	4,35	1,35	-	1 (0,5%)
Total	12 (1,4%)	3,5	1,04	72,5	3 (0,34%)

Adaptado de Graversen JA.[46]

Características do tumor

Tamanho inicial do tumor

Apesar de muitos pesquisadores referirem que é seguro observar tumores renais menores do que 4 cm em pacientes selecionados, isso ainda não foi validado em estudos prospectivos.[56] Frank e cols. revisaram a patologia de 2770 pacientes e encontraram que cada 1 cm de aumento no tamanho do tumor associava-se a 17% de aumento no risco de malignidade e em 32% para a presença de tumor de alto grau.[25] Um grande estudo retrospectivo envolvendo 1208 pacientes submetidos a nefrectomia por tumores menores do que 4 cm com um seguimento médio de 3,1 anos não demonstrou relação entre tamanho do tumor e risco de metástase.[57]

Um estudo japonês envolvendo 56 pacientes com tumores entre 0,5 e 11 cm não encontrou relação entre tamanho inicial do tumor e taxa de crescimento para tumores ≤ 4 cm, mas os tumores ≥ 7 cm apresentaram essa relação.[58] Na verdade, vários outras séries corroboram esses achados, de tal modo que atualmente acredita-se que para PMRs o tamanho inicial do tumor não prediz a cinética de crescimento.[46,52,55,59]

Uma outra questão é se o tamanho inicial pode predizer a histologia benigna ou maligna. Frank e cols. encontraram uma relação inversa, uma vez que com o aumento do tamanho há uma diminuição significativa do número de tumores benignos. Para lesões < 1 cm, 46,3% foram benignas e dentre as malignas, 98% foram de baixo grau (tumores indolentes). Por outro lado, para as lesões > 7 cm houve apenas 6,3% de benignidade.[25] Uma revisão de 349 massas renais mostrou que para cada 1 cm de aumento no diâmetro tumoral, havia um aumento de 39% no risco de malignidade.[60] Quando a questão parecia definida, duas maiores séries de um único centro e meta-análises não encontraram relação entre tamanho inicial do tumor e taxa de crescimento ou histologia.[18,36-39,41,44,52-55,59]

Então, se o tamanho inicial não reflete o risco e a histologia, uma opção é a taxa de crescimento determinada por exames radiológicos sequenciais.

Taxa de crescimento do tumor

Se levarmos em consideração que a maioria das séries indica a taxa de crescimento tumoral (TCT) como a principal causa de abandono da vigilância ativa, é fácil entender que um tumor com rápido crescimento deve ter um comportamento mais agressivo. Infelizmente, a maioria das PMRs apresenta uma TCT muito pequena de 0,31 cm/ano (variando de 0,09 a 0,86 cm/ano) e muitas permanecem estáveis (Tabela 2).[46]

Para tentar determinar se a TCT pode prever a histologia tumoral, Volpe e cols. acompanharam 32 PMRs, e a TCT para tumores sólidos e císticos foi de 0,11 e 0,09 cm/ano, respectivamente (p = 0,41). Ainda, dois terços das lesões permaneceram sem crescimento.[18] Em uma meta-análise a TCT foi de 0,28 cm/ano, com o crescimento de CCR confirmados de 0,40 ± 0,36 contra 0,21 ± 0,40 cm/ano para lesões benignas, com significância estatística. Numa comparação entre PMRs com e sem crescimento num período de 12 meses, aqueles com crescimento foram significativamente mais propícios a intervenção subsequente, 51% para 17% respectivamente. Mas o mais interessante foi que 5 das 6 lesões (83%) sem crescimento (35 no total) foram carcinomas, resultado semelhante às lesões que cresceram (89%).[61] Uma análise prospectiva da cinética de crescimento de pacientes submetidos a vigilância ativa por PMRs identifica um tamanho de corte no crescimento tumoral, separando as lesões de crescimento lento das rápidas. O crescimento para lesões < 2,45 cm foi de 0,13 cm/ano, comparado com lesões ≥ 2,45 cm que foi de 0,40 cm/ano.[62]

No entanto, mesmo que os resultados indiquem que tumores estáveis têm uma incidência similar de malignidade com os que crescem, isso não significa que tumores com rápido crescimento devam ser abordados da mesma maneira que lesões estáveis. Taxa de crescimento tumoral acelerada sugere lesão agressiva.[46] Isso pode ser demonstrado no trabalho de Crispen e cols. no qual a TCT para lesões benignas, tumores de baixo grau e tumores de alto grau foi de 0,13 cm/ano, 0,34 cm/ano e 0,53 cm/ano, respectivamente. Mas não houve diferença na TCT entre os sexos, lesão sólida *versus* cística, solitária *versus* multifocal, pela idade do paciente ou pelo tamanho inicial.[54]

Mas isso não significa que as PMRs que não crescem durante a vigilância ativa têm menor risco de ser um câncer. Algumas séries apontam que lesões malignas não mostraram crescimento em 0% a 73% dos casos. [18,36-39,59] Em um estudo que acompanhou 110 pacientes com mais de 75 anos portadores de PMRs em vigilância ativa, Abouassaly e cols. não tiveram nenhum óbito por câncer renal e ao comparar o grupo em que houve aumento tumoral com o que se manteve estável quanto a mortalidade, não houve diferença significativa (Gráfico 4).[41]

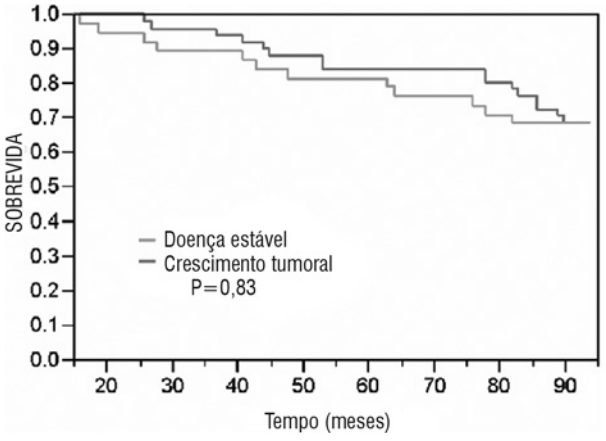
Parece haver uma relação entre o tamanho da lesão e a agressividade definida pelo grau nuclear elevado. Numa análise de banco de dados entre portadores de PMRs encontrou-se que cada centímetro de aumento no tamanho tumoral associava-se a 16% no risco de malignidade e dentre os CCR, cada centímetro associava-se a 25% no risco de doença de alto grau de Führman (graus 3 e 4).[63] De modo semelhante, a taxa de metástase nesses pacientes é baixa. Numa análise de cerca de 9000 pacientes do SEER, foram avaliadas aquelas lesões menores que 4 cm e encontrou-se uma taxa geral de metástase de 5,2%, havendo uma relação com o tamanho tumoral conforme o quadro 2.[64]

Tabela 2. Séries atuais de pacientes em vigilância ativa.[46]

Autor	Paciente/ Lesão (n)	Tamanho médio (cm)	Crescimento médio (cm/ano)	Seguimento médio (mês)	Metástase n (%)	Óbitos[a] n (%)
Bosniak et al. (1995)[59]	37/40	1,73	0,36	39	0	3 (8%)
Fujimoto et al. (1995)[65]	6/6	2,75	0,47	29	0	1 (16,7%)
Rendon et al. (2000)[39]	13/13	2,95	0,216	30,7	0	1 (7,6%)
Oda et al. (2001)[66]	16/16	2,0	0,54	25,2	0	0
Kassouf et al. (2004)[38]	24/26	3,3	0,09	31,6	0	0
Volpe et al. (2004)[18]	29/32	2,48	0,1	38,9	0	2 (6,9%)
Wehle et al. (2004)[36]	29/29	1,83	0,12	32	0	2 (6,9%)
Kato et al. (2004)[37]	18/18	2,0	0,42	26,9	0	2 (11,1%)
Sowery et al. (2004)[51]	22/22	4,08	0,86	26	1 (4,5%)	1 (4,5%)
Lamb et al. (2004)[44]	36/36	7,2	0,39	27,7	1 (2,8%)	13 (36%)
Chawla et al. (2006)[13]	49/61	2,97	0,2	36	1 (1,6%)	0
Kouba et al. (2007)[35]	43/46	2,92	0,7	35,8	0	5 (11,6%)
Youssif et al. (2007)[52]	35/44	2,2	0,21	47,6	2 (5,7%)	8 (22,9%)
Siu et al. (2007)[53]	41/47	2,0	0,27	29,5	1 (2,4%)	1 (2,4%)
Aboussaly et al. (2008)[41]	110/110	2,5	0,26	24	0	34 (31%)
Crispen et al. (2009)[54]	154/173	2,45	0,285	31	2 (1,3%)	-
Rosales et al. (2010)[55]	212/223	2,8	0,34	35	4 (1,9%)	14 (6,6%)
Total	874/942	2,8	0,31	30,0	12 (1,4%)	89 (12,4%)

[a] *Mortes não relacionadas ao câncer renal*

Gráfico 4. *Gráfico da sobrevida Kaplan-Meier versus tempo (meses) pela taxa de crescimento tumoral.*



Adaptado de Abouassaly R.[41]

Quadro 2. *Risco relativo de metástase de acordo com o diâmetro tumoral inicial.*[64]

Tamanho do tumor	Risco de metástase
< 1 cm	1,4%
1,1 a 2 cm	2,5%
2,1 a 3 cm	4,7%
3,1 a 4 cm	7,4%
Médio	5,2%

Exame de imagem

Existe muita atenção para tentar correlacionar características radiológicas com o comportamento das PMRs e assim melhor indicar ou não a vigilância ativa sem expor o paciente a risco de progressão. Infelizmente, os estudos ajudam, mas não são suficientes para, sozinhos, indicar a melhor conduta terapêutica.[27] Millet e cols. compararam as características tomográficas com resultados de biópsia ou estudo do espécie para predizer malignidade ou não. Mas não conseguiram distinguir apenas pela tomografia.[67]

Ainda assim, a morfologia e a anatomia tumorais podem ajudar na tomada de decisão. Geralmente lesões pequenas, bem delimitadas e homogêneas referem-se a tumores de baixo grau.[68] Um resumo dos fatores de risco pode ser visto na tabela 3, pois o capítulo 60 trata mais detalhadamente do diagnóstico.

Tabela 3. Fatores de risco de malignidade em pequenas massas renais.[27]

Paciente	Clínico	Radiológico	Biópsia
Tabagismo[40]	Sintomas[40]	Tamanho[25,63,64,72]	Histologia[25,40,75,76]
Sexo masculino[32,40,45,42]	VHS elevado[48-50] Hipercalcemia[49] Anemia[49)]	Característica de intensificação[73]	Grau[11,25]
Idade[9,32,42]	PCR elevado[69,70] Plaquetas[69] Leucócitos[70] Neutrófilos[70]	Heterogenicidade[68]	Necrose[77]
	ECOG[71]	Margens radiológicas[70]	Diferenciação sarcomatoide[75]
		Fluxo de sangue[74]	Invasão linfovascular[76]
		Crescimento[54]	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C-reativa

O papel da biópsia das massas renais na vigilância ativa

O uso da biópsia percutânea renal (BPR) na avaliação das PMRs tem sido limitado nas últimas décadas pelo risco de resultados falso-negativos, pelas complicações e pela possibilidade de implante de células tumorais no trajeto. Nesse cenário a BPR ficou reservada para suspeita de metástase renal, linfoma ou tumor renal primário metastático.[78] No entanto, avanços nos métodos e nova técnicas de imagem melhoraram a acurácia na detecção de células malignas para mais de 90% e diminuíram os resultados falso-negativos para cerca de 1% nas séries mais recentes (Tabela 4).[79-82]

Além disso, na medida em que se determinou que a maioria das lesões são benignas ou de baixo estágio e grau, técnica ablativas e a vigilância ativa tornam-se cada vez mais frequentes, contribuindo para uma difusão da BPR.[81]

De acordo com as diretrizes da *European Association of Urology* a BPR está indicada antes de terapias ablativas ou sistêmicas em paciente sem histopatologia prévia e quando se indica vigilância ativa.[20] A *American Urological Association* complementa nas suas diretrizes para paciente com suspeita de linfoma, abscesso ou metástase.[26] Nas PMRs submetidas a vigilância ativa, a BPR pode fornecer informações prognósticas, tanto do grau nuclear, quanto de marcadores imunohistoquímicos como p53, Ki67 ou receptor-1 VEGF[83] ou marcadores genéticos como a perda de 9p.[84] Mas existe uma dificuldade. Vários estudos indicam uma diminuição da acurácia para lesões menores do que 3 cm, exatamente na faixa da maioria das PMRs.[85] Rybicki e cols. acharam uma taxa de falso-negativo de 13% para tumores entre 1 e 3 cm *versus* 2,4% para maiores[86] e Lechevallier e cols. obtiveram falha na BPR em 37% dos tumores < 3 cm em contraste com apenas 9% naqueles > 3 cm.[87]

Outro ponto importante é como realizar a biópsia. Aspiração com agulha fina (AGF) apresenta uma menor taxa diagnóstica (61% quando comparada com a *core* biópsia.[80] Além do que o grau de Führman pode ser significativamente insuficiente na AGF comparativamente com a *core* biópsia (28% *versus* 76%).[86] As possíveis complicacões da BPR incluem: implante de células malignas no trajeto, sangramento, fístula arteriovenosa, infecção e peneumotórax, que ocorrem em menos de 5%.[82]

Tabela 4. *Compilação de séries recentes de biópsia percutânea renal.*[85]

Autor	Número biópsias	Tamanho médio tumor (cm)	Complicações (%)	Malignidade (%)	Sensibilidade para câncer (%)
Volpe et al. (2008)[80]	100	2,4	3	79	98
Maturen et al. (2007)[88]	152	4,1	1,9	56	97
Schmidbauer et al. (2008)[89]	78	3,9	1,3	78	95
Rybicki et al. (2003)[86]	115	-	-	84	90
Thuillier et al. (2008)[90]	53	2,57	-	60	96

Eficácia e resultados oncológicos

A experiência publicada com vigilância ativa em tumores renais ainda é limitada[52], uma vez que a maior parte são de pequenas séries retrospectivas e não se pode atribuir um nível de evidência 1.[30]

Pouco mais de 50 referências aparecem na *Medline* com o tópico vigilância ativa de massas renais e contamos com dados de poucas meta-análises recentemente publicadas.[12,46] Os dados, em sua maioria, ainda se referem a pacientes com muitas comorbidades ou contraindicação para cirurgia, tornando a análise oncológica prejudicada, pois o risco de mortes por outras causas é elevado. Por isso, a ressecção cirúrgica em portadores jovens e saudáveis continua a ser o padrão de tratamento, uma vez que esses indivíduos têm uma expectativa de vida longa e terapias adjuvantes ou de salvamento para CCR avançado raramente são curativas.[91]

Mortalidade

No câncer de próstata, assumido como doença pouco letal, modelos que predizem a expectativa de vida estratificando o risco dos pacientes foram desenvolvidos.[91] No caso do câncer renal, historicamente considerado como de crescimento mais rápido e agressivo com alto risco de morte, esses modelos de análise de risco competitivo não foram determinados.[42]

Resultados da mortalidade podem ser vistos nas tabelas 1 e 2.

Três estudos recentes avaliam quantitativamente o papel do risco de morte em paciente com massas renais.[42,47,92] Kutikov e cols.[42] encontraram uma probabilidade de morte em quase 31 mil portadores de CCR com idade média de 62 anos de 4%, 7% e 11% para CCR, outros cânceres e causas não relacionadas a câncer (Figura 3)[47] demonstraram que portadores de massas renais localizadas com um *Charlson Comorbidity Index (CCI)* > 2 não se beneficiam em termos de sobrevida com a nefrectomia. Hollingsworth e cols.[9] avaliaram o risco competitivo em mais de 26 mil portadores de CCR, estratificando-os em 20 grupos conforme idade e tamanho tumoral na apresentação inicial. Cerca de 30% dos pacientes > 70 anos com tumores ≤ 4 cm morreram por causas não relacionadas ao câncer renal no seguimento de 5 anos. Merece ser enfatizado que nesse grupo de pacientes há um risco 36,5 vezes aumentado de morte por outras causas em relação ao câncer renal.[46]

Evolução para metástase

O risco de metástase em paciente sob VA é baixo, mas existe. Em uma recente meta-análise envolvendo 874 pacientes, esse evento ocorreu em apenas 12 casos, perfazendo 1,4% (Tabelas 1 e 2).[46]

É descrita uma variação de 0% a 5,7% no aparecimento de metástase, possivelmente decorrente da variedade de estudos com uma ampla diferença entre os grupos seguidos.[12,13,30,35,62] O tempo médio para o aparecimento de metástase foi de 72,5 meses com uma média de crescimento tumoral de 1,04 cm/ano.[44,51-53]

Kunkle e cols.[61] demonstrou uma relação direta entre o tamanho do tumor na apresentação e a chance de metástase, com uma média de 8 cm para os pacientes com metástase contra 4,5 cm para os sem metástases ($p < 0,0001$). Além disso, demonstrou por análise regressiva que para cada 1 cm de aumento no diâmetro ocorre um aumento no risco de metástase de 22%. Minardi e cols.[93] seguiram por

93 meses 48 CCR retirados por nefrectomia, todos pTia, e detectaram que 4 (8,3%) desenvolveram doença metastática na média de 23,5 meses. As séries que relatam metástases indicam intervalos curtos e taxa de crescimento tumoral acelerada (Tabela 1).

Como fazer a vigilância ativa de tumores renais

Algumas séries têm relatado que a maioria dessas pequenas massas crescem lentamente e pode não necessitar de intervenção precoce e que apenas algumas massas crescem rapidamente necessitando de cirurgia imediata. Atualmente, os pesquisadores não foram capazes de identificar prospectivamente quais massas vão crescer lentamente. Existe a recomendação entre especialistas de que a vigilância ativa pode ser feita em pacientes idosos, com expectativa de vida diminuída e risco cirúrgico elevado com baixo risco de doença metastática.[12,20,26] Mas existe uma escassez de dados na literatura dando suporte ou definindo critérios objetivos específicos que auxiliem na seleção dos pacientes.[30]

Modelos que avaliam o prognóstico a partir de séries extirpativas indicam que a idade e sexo podem aumentar as chances de benignidade numa PMR.[40,94] A complexidade do tumor, determinada mediante a aplicação de um escore nefrométrico (R.E.N.A.L. ou P.A.D.U.A.), pode indicar casos melhores para cirurgia poupadoras de néfrons e aqueles de pior histologia e grau nuclear.[72,95] A presença de sintomas no momento do diagnóstico, como dor em flanco e hematúria, podem indicar doença avançada.[96] Por fim, pacientes com doença renal crônica (DRC) ou importante comorbidade como tabagismo, hipertensão arterial e diabete *mellitus*, apresentam alto risco de terapia de reposição renal após nefrectomias e podem se beneficiar de vigilância ativa.[30]

Com base no DISSRM (*Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses*), um estudo multi -institucional administrado pela *Universidade Johns Hopkins* estabeleceu-se critérios:

Critérios maiores:

- Idade > 65 anos
- Escore de ECOG > 1
- Índice de comorbidade Charlson > 2
- Maior diâmetro tumoral < 3 cm
- DRC moderada ou severa

Critérios menores:

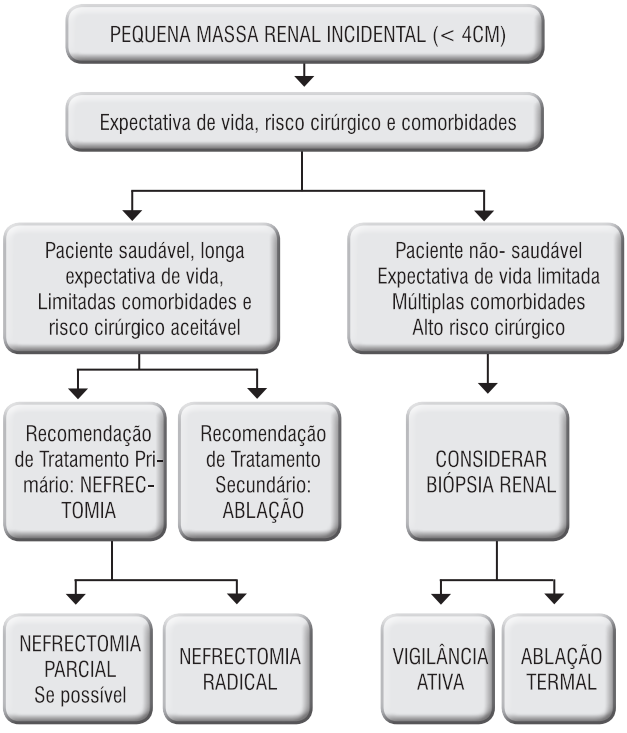
- Cirurgia abdominal prévia
- Apresentação incidental
- Escore nefrométrico > 10
- DRC leve ou uma comorbidade

São atribuídos 2 pontos para cada critério maior e 1 ponto para cada menor. Com base nos relatos iniciais, os registros do DISSRM são promissores como forma de estratificação de risco, sendo que pacientes com escore ≥ 7 podem ser considerados favoráveis à vigilância ativa e aqueles com escore ≤ 3 são melhores candidatos a cirurgia.[12,13,62,97]

Mais orientado na opinião de especialistas do que num alto nível de evidência, um algoritmo (Figura 1**)** para o tratamento das pequenas massas renais adaptado ao risco foi proposto por Kim e Thompson.[98] Atualmente, não existem protocolos padronizados de seguimento para os pacientes em vigilância ativa.[56] Possivelmente o seguimento deverá basear-se na estratificação de risco. O intervalo de tempo e o tipo de exame de imagem mais apropriado para o seguimento de pacientes em VA ainda não foi determinado.[99] A Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) parecem ser os mais acurados para determinar variação no tamanho, apesar de que não há estudo comparativo mostrando sua superioridade à Ultrassonografia (US).[100] Na opinião de alguns especialistas, parece razoável um intervalo de 6 a 12 meses para a realização de exames de imagem, sendo um meio-termo entre a segurança oncológica e a exposição a radiação e ao contraste.[6] Outros autores recomendam um seguimento mais próximo (trimestral) no primeiro ano, semestral no segundo ano e a partir do terceiro ano, anual.[10]

Outro ponto que merece destaque é que a VA requer um alto grau de adesão do paciente ao tratamento e mesmo no paciente que faz o acompanhamento corretamente há um risco de perder o início de uma eventual progressão.[56]

Figura 1. *Algorítmo adaptado ao risco para o tratamento da pequenas massas renais.*



Adaptado de Kim SP, 2012

Critérios para interrromper a vigilância ativa

Não existem critérios padronizados que indiquem com segurança o melhor momento para interromper a VA e indicar a nefrectomia. Uma situação que parece lógica é o aumento do diâmetro do tumor em um paciente com condições cirúrgicas. O crescimento tumoral num paciente em VA é descrito como a mudança no diâmetro da secção transversal máxima em imagens seriadas e expresso em cm/ano.[99] No entanto, não existe uma definição clara do que represente progressão tumoral em pacientes com PMRs em VA que realmente represente agressividade tumoral. Tanto o tamanho < 4 cm como a cinética de aumento do tamanho têm sido usados de forma anedótica.[99] Algumas séries tiveram como causa da interrupção da VA uma duplicação do volume ≤ 12 meses.[10]

É aceito como motivo para interromper a VA o desejo do paciente, que muitas vezes se sente inseguro pelo risco de perder a janela de tratamento.

Referências

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics 2010. CA Cancer J Clin. 2010;60:277-300.
2. Nardi AC, Zequi SC, Clark OAC, et al. Epidemiologic characteristics of renal cell carcinoma in Brazil. Int Braz J Urol. 2010;36(2):151-8.
3. Volpe A, Cadeddu JA, Cestari A, et al. Contemporary management of small renal masses. Eur Urol. 2011; 60:501-15.
4. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, et al. Renal cell câncer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. Cancer. 2008:113:78-83.
5. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF. Rising incidence of renal cell câncer in the United States. JAMA. 1999;281:1628-31.
6. Gill IS, Aron M, Gervais DA, Jewett MA. Clinical practice. Small rnal mass. N Engl Med J Med. 2010;362:624-34.
7. Yates DR, Rouprêt M. Small renal mass and low-risk prostate cancer: any more for active surveillance? Eur Urol. 2011;60:45-7.
8. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982–1997). Urology 2000;56:58–62.
9. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, et al. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006;98:1331-4.
10. Jewett MAS, Mattar K, Basiuk J. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney câncer. Eur Urol. 2011;60:39-44.
11. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. Câncer 2010;116:119-26.
12. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BI. Small renal masses progressing to metástases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. Cancer. 2012;118:997-1006.
13. Chawla SN Crispen PL, Hanlon AL, et al. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. J Urol 2006;175:425-31.
14. Clotz L. Cancer overdiagnosis and overtreatment. Curr Op Urol 2012;22(2):203-9.
15. Tan MH, Rogers CG, Cooper JT, et al. Gene expression. Profiling of renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2004;10:G3155-215.
16. Valdéz YA. Correlation between simptons and survival in patients with renal cell carcinoma. Arch Esp Urol 2009;62(3):201-6.
17. Alasker A, Williams SK, Ghavamian R. Small renal mass: to treat or not to treat. Curr Urol Rep 2013;14:13-8.
18. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. Cancer 2004;100:738-45.
19. Novick AC, Campbell SC, Belldegrun A. Guideline for management of the clinical stage 1 renal mass. AUA 2009; http://www.auanet.org/content/media/renalmass09.pdf, acessado em 08/03/2013.
20. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. Eur Urol 2010;58:398-406.
21. Thomas AA, Campbell SC. Small renal masses: toward more rational treatment. Clev Clin J Med 2011;78(8):539-47.
22. Welch D, Black WC. Overdiagnosis in cancer. J Natl Cancer Inst 2010;102:605-13.
23. Kozlowska J, Okoń K. Renal tumors in postmortem material. Pol J Pathol 2008;59:21-25.
24. Mindrup SR, Pierre JS, Dahmoush L, Konety BR. The prevalence of renal cell carcinoma diagnosed at autopsy. BJU Int 2005;95:31-33.
25. Frank I, Blute ML, Cheville JC. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. J Urol. 2003;170(6 Pt 1):2217-20.
26. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. J Urol. 2009;182:1271-9.
27. Bagrodia A, Darwish OM, Rapoport Y, et al. Risk prediction in the management of small renal masses. Curr Opin Urol. 2012;22(5):347-352.
28. Vasudevan A, Davies RJ, Shannon BA, Cohen RJ. Incidental renal tumours: the frequency of benign lesions and the role of preoperative core biopsy. BJU Int. 2006;97:946-9.
29. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology. 2006;68:737-40.
30. Pierorazio PM, Hyams ES, Mullins JK, Allaf ME. Active surveillance for small renal masses. Rev Urol. 2012;14(1/2):13-9.
31. Rothman J, Egleston B, Wong YN, et al. Histophatological characteristics of localized renal cell carcinoma correlate with tumor size: a SEER analysis. J Urol. 2009;181:29-34.
32. Kates M, Korets R, Sadeghi N, et al. Predictors of locally advanced and metastatic disease in patients with small renal masses. BJU Int. 2011;109(10):1463-7.
33. Akdogan B, Gudeloglu A, Inci K, Gunay LM, Koni A, Ozen H. Prevalence and predictors of benign lesions in renal masses smaller than 7 cm presumed to be renal cell carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2012;10(2):121-5.
34. Rao K, Royce PL. Incidentally detected small renal masses – investigation and management. Aust Fam Physician 2011;40(10):776-782.
35. Kouba E, Smith A, McRackan D, et al. Watchful Waiting for Solid Renal Masses: Insight Into the Natural History and Results of Delayed Intervention. J Urol 2007;177:466-470.
36. Wehle MJ, Thiel DD, Petrou SP, et al. Conservative management of incidental contrast-enhancing renal masses as safe alternative to invasive therapy. Urology 2004; 64(1):49-52.
37. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, et al. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. J Urol 2004;172(3):863-866.
38. Kassouf W, Aprikian AG, Laplante M, Tanguay S. Natural history of renal masses followed expectantly. J Urol 2004;171:11-113.
39. Rendon RA, Stanietzky N, Panzarella T, et al. The natural history of small renal masses. J Urol 2000; 164(4):1143-1147.
40. Lane BR, Babineau D, Kattan mw, et al. A Preoperative Prognostic Nomogram for Solid Enhancing Renal Tumors 7 cm or Less Amenable to Partial Nephrectomy. J Urol 2007;178:429-434.
41. Abouassaly R, Lane BR, Novick AC. Active Surveillance of Renal Masses in Elderly Patients. J Urol 2008;180:505-509.
42. Kutikov A, Egleston BL, Wong YN, Uzzo RG. Evaluating Overall Survival and Competing Risks of Death in Patients With Localized Renal Cell Carcinoma Using a Comprehensive Nomogram. J Clin Oncol 2009;28:311-317.
43. Lee CT, Katz J, Shi W, et al. Surgical mangement of renal tumours 4 cm or less in a contemporary cohort. J Urol 2000;163:730-736.
44. Lamb GWA, Bromwich EJ, Vasey P, Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy – natural history, complications, and outcome. Urology 2004;64:909-913.
45. Eggener SE, Rubenstein JN, Smith ND, et al. Renal tumors in Young adults. J Urol 2004; 171:106-111.
46. Graversen JA, Mues AC, de Lorca APL, Landman J. Active surveillance of renal cortical neoplasms: a contemporary review. Postgrad Med 2011;123(1):105-113.
47. Arrontes DS, Aceñero MJF, González JIG, et al. Survival Analysis of Clear Cell Renal Carcinoma According to the Charlson Comorbidity Index. J Urol 2008;179:857-861.

48. Magera JS Jr, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Association of abdominal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal carcinoma. Urology 2008;71:278-282.
49. Kawai Y, Matsuyama H, Korenaga Y, et al. Preoperative erythrocyte sedimentation rate is an independente prognostic fator in japanese patients with localized clear cell renal cell carcinoma. Urol Int 2009;83:306-310.
50. Sengupta S, Lohse CM, Cheville JC, et al. The preoperative erythrocyte sedimentation rate is an independente prognostic fator in renal cell carcinoma. Cancer 2006;106:304-312.
51. Sowery RD, Siemens DR. Growth characteristics of renal cortical tumors in patients manged by watchful waiting. Can J Urol 2004;11(5):2407-2410.
52. Youssif AT, Kassouf W, Steinberg J, et al. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow -up. Cancer 2007;110(5):1010-1014.
53. Siu W, Hafez KS, Johnston WK, et al. Growth rates of renal cell carcinoma and ancocytoma under surveillance are similar. Urol Oncol 2007;25(2):115-119.
54. Crispen PL, Viterbo R, Boorjian SA, et al. Natural history, growth kinetics, and outcome of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. Cancer 2009;115(13):2844-2852.
55. Rosales JC, Haramis G, Moreno J, et al. Active surveillance of renal cortical neoplasms. J Urol 2010;183(5):1698-1702.
56. Van Poppel H, Joniau S. Is surveillance an option for the treatment of small renal masses? Eur urol 2007;52(5):1323-1330.
57. Klatte T, Patard JJ, de Martino M, et al. Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. J Urol 2008;179(5):1719-1726.
58. Ozono S, Miyao N, Igarashi T, et al. Tumor doubling time of renal cell carcinoma measured by CT: collaboration of japanese society of renal câncer. Jpn J Clin Oncol 2004;34(2):82-85.
59. Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA. Small renal parynchemal neoplasms: further observations on growth. Radiology 1995;197(3):589-597.
60. Schlomer B, Figenshau RS, Yan Y, et al. Pathological features of renal neoplasm classified by size and symptomatology. J Urol 2006;176(4 pt 1):1317-1320.
61. Kunkle DA, Crispen PL, Chen DY, et al. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. J Urol 2007;177(3):849-854.
62. Mason RJ, Abdolell M, Trottier G, et al. Growth kinetics of renal masses: analysis of a prospective cohort of patients undergoing active surveillance. Eur Urol 2011;59:863-867.
63. Thompson RH, Kurta JM, Kaag M, et al. Tumor size is associated with malignant potencial in renal cell carcinoma cases. J Urol 2009;181:2033-2036.
64. Nguyen MM, Gill IS. Effect of renal câncer size on the prevalence of metastasis at diagnosis and mortality. J Urol 2009;181:1020-1027.
65. Fujimoto N, Sugita A, Terasawa Y, et al. Observations on the growth rate of renal cell carcinoma. Int J Urol 1995;2(2):71-76.
66. Oda T, Miyao N, Takashi A, et al. Growth rates of primary and metastatic lesions of renal cell carcinoma. Int J Urol 2001;8(9):473-477.
67. Millet I, Doyon FC, Hoa D, et al. Characterization of small solid renal lesions: can benign and malignant tumors be differentiated with CT? Am J Roentgenol 2011;197:887-896.
68. Bimbaum BA, Bosniak MA, Krinsky GA, et al. Renal cell carcinoma: correlation of CT findings with nuclear morphologic grading in 100 tumors. Abdom Imaging 1994;19:262-266.
69. Wu Y, Fu X, Zhu X, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systemac review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2011;137:887-896.
70. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable câncer. Future Oncol 2010;6:149-163.
71. Kawaciuk I, Hyrsl L, Dusek P, et al. Influence of tumour-associated symptoms on the prognosis of patients with renal cell carcinoma. Scand J Urol Nephrol 2008;42:406-411.
72. Kutikov A, Smaldone MC, Egleston BL, et al. Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: a preoperative nomogram using RENAL nephrometry score. Eur Urol 2011;60:241-248.
73. Alshumrani G, O'Malley M, Ghai S, et al. Small (< or = 4 cm) cortical renal tumors: characterization with multidetector CT. Abdom Imaging 2010;35:488-493.
74. Pedrosa I, Rafatzand K, Robson P, et al. Arterial spin labeling MR imaging for characterisation of renal masses in patients with impaired renal function: initial experience. Eur Radiol 2012;22:484-492.
75. Amin MB, Tamboli P, Javidan J, et al. Prognostic impacto f histologic subtyping of adult renal epitelial neoplasms: an experience of 405 cases. Am J Surg Pathol 2002;26:281-291.
76. Dall'Oglio MF, Antunes AA, Sarkis AS, et al. Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: the most importante prognostic fator. BJU Int 2007;100:552-555.
77. Nishikimi T, Tsuzuki T, Fujita T, et al. The postoperative pathological prognostic parameters of clear cell renal cell carcinoma in pT1a cases. Pathol Int 2011;61:116-121.
78. Herts Br, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluaton of renal masses. Semin Urol Oncol 1995;13:254-261.
79. Lebret T, Poulain JE, Molinie V, et al. Percutâneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. J Urol 2007;178:1184-1188.
80. Volpe A, Mattar K, Finelli A, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. J Urol 2008;180:2333-2337.
81. Klatte T. The contemporary role of renal tumor biopsy. Eur Urol 2012;62:505-506.
82. Halverson SJ, Kunju LP, Bhalla R, et al. Accuracy of determining small renal mass management with risk stratified biopsies: confirmation by final pathology. J Urol 2013;189:441-446.
83. Klatte T, Seligson DB, La Rochelle J, et al. Molecular signatures of localized clear cell renal cell carcinoma to predict disease-free survival after nephrectomy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:894-900.
84. La Rochelle J, Klatte T, Dastane A, et al. Chromosome 9p deletions identify an agressive phenotype of claer cell renal cell carcinoma. Cancer 2010;116:4696-4702.
85. Cary KC, Sundaram CP. Watchful waiting in the treatment of the small renal mass. Indian J Urol 2009;25(4):489-493.
86. Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, et al. Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. AJR Am J Roentgenol. 2003;180:1281–7.
87. Lechevallier E, Andre M, Barriol D, et al. Fine needle percutaneous biopsy of renal masses with helical CT guidance. Radiology. 2000;216:506–10.
88. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, et al. Renal mass core biopsy: Accuracy and impact on clinical management. AJR Am J Roentgenol. 2007;188:563–70.
89. Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography guided percutaneous biopsy of renal mass. Eur Urol. 2008;53:1003–11.
90. Thuillier C, Long JA, Lapouge O, et al. Value of percutaneous biopsy for solid renal tumors less than 4cm in diameter based on a series of 53 cases. Prog Urol. 2008;18:435–9.
91. Kunkle DA, Haas NB, Uzzo RG. Adjuvant therapy for high-risk renal cell carcinoma patients. Curr Urol Rep 2007;8:19-30.
92. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate câncer. JAMA 1998;280:975-980.
93. Minardi D, Lucarini G, Mazzucchelli R, et al. Prognostic role of Fürhman grde and vascular andothelial growth fator in pT1a clear carcinoma in partial nephrectomy specimens. J Urol 2005;174(4 pt 1):1208-1212.
94. Pierorazio PM, Murphy AM, Benson MG, et al. Gender discrepances in the diagnosis of renal cortical tumors. World J Urol 2007;25:81-85.
95. Simhan J, Smaldone MC, Tsai KJ, et al. Objective measures of renal mass anatomic complexity predict rates of major complications following partial nephrectomy. Eur Urol 2011;60:724-730.
96. Lee CT, Katz J, Fearn PA, et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol Oncol 2002;7:135-140.
97. Pierorazio PM, Hyams ES, Trock BJ, et al. A multi-institucional prospective clinical trial of Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses: the DISSRM registry (submitted for publication).
98. Kim SP, Thompson RH. Approach to the small renal mass: to treat or not to treat. Urol Clin N Am 2012;39:171-179.
99. Gontero P, Joniau S, Oderda M, et al. Active surveillance for small renal tumors: Have clinical concerns been addressed so far? Int J Urol 2012; doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03227.x.
100. Beisland C, Hjelle KM, Reisaeter LA, Bostad L. Observation should be considered as an alternative in management of renal masses in older and comorbid patients. Eur. Urol. 2009;55: 1419–27.

Capítulo 65

Dr. Óren Smaletz

Câncer renal – tumores metastáticos

Palavras-chave: câncer de rim, metástases, inibidores de angiogênese, inibidores de mTOR, metastasectomia

Introdução

O melhor entendimento da complexidade da patologia e do mecanismo molecular dos tumores renais revolucionou o tratamento destes tumores com o advento de drogas que agem em alvo molecular. A maioria dos novos tratamentos para carcinoma de células renais (CCR) metastático é para o subtipo de células claras, que é o mais comum, acometendo cerca de 75% dos casos. Contudo, as outras histologias menos frequentes também são abordadas neste capítulo.

Doença metastática – modelo de risco prognóstico

Motzer e colaboradores construíram um modelo de risco prognóstico para pacientes com CCR metastático. Tal modelo foi baseado em 670 pacientes com CCR avançados tratados em protocolos clínicos de 1975 a 1996, ou seja, numa era antes dos medicamentos em alvo molecular. Tal modelo mostrou que os seguintes fatores prognósticos estão relacionados com piora na sobrevida global dos pacientes: baixo escore de *performance* nas escala de Karnofsky (< 80%); altos níveis séricos de desidrogenase lática (> 1,5 X o limite superior da normalidade); baixos níveis de hemoglobina (< limite inferior da normalidade); altos níveis séricos do cálcio total corrigido para a albumina (> 10 mg/dL) e ausência de nefrectomia prévia.[1] Com a combinação desses fatores, os pacientes com CCR metastáticos podem ser classificados em risco favorável, risco intermediário e alto risco, conforme tabela 1. Esta classificação é ainda utilizada na era da terapia em alvo molecular, uma vez que os estudos mais recentes utilizaram-na para estratificação dos pacientes e para um bom balanceamento dos grupos nos estudos randomizados. Serve também para direcionar o melhor tratamento para os pacientes. Modelos de risco mais atualizados[2,3] mantiveram muitos dos fatores prognósticos deste modelo clássico.

Tabela 1. *Classificação de risco para câncer de rim metastático.*

	Risco Favorável	Risco Intermediário	Risco Alto
Número de fatores de risco	0	1-2	3 ou mais
Sobrevida mediana, meses	20	10	4
Sobrevida em 1 ano, %	71	45	31
Sobrevida em 2 anos, %	42	17	7
Sobrevida em 3 anos, %	12	3	0

Adaptado de Motzer e cols.[1]

Nefrectomia citorredudora

No início dos anos 2000, quando ainda não havia os novos medicamentos em alvo molecular, e os melhores tratamentos eram à base de imunoterapia, dois estudos randomizados, um americano e um europeu, mostraram o benefício da nefrectomia citorredutora para pacientes com CCR metastático antes de iniciar o tratamento sistêmico com interferon. O estudo americano randomizou 241 pacientes[4] e o es-

tudo europeu randomizou 85 pacientes.[5] Os pacientes eram randomizados a submeter-se a nefrectomia ou não antes de iniciar o interferon para a doença metastática. Os estudos mostraram ganho de sobrevida global de alguns meses, principalmente nos pacientes com doença pulmonar e pacientes com poucos sintomas da doença. Mais tarde, uma análise combinada dos estudos mostrou que o ganho de sobrevida mediana é de quase 6 meses, com sobrevida mediana de 13,6 meses no grupo da nefrectomia e interferon *versus* 7,8 meses no grupo de interferon somente, representando uma diferença de 31% na redução de risco de morte (p = 0,002).[6]

Com as novas moléculas de tratamento em alvo molecular, o papel da nefrectomia citorredutora é mais discutível e aguardamos estudos randomizados que recrutam pacientes para responder se há benefício da cirurgia antes desses novos tratamentos.

Imunoterapia para doença metastática

Até o ano de 2005, o único tipo de terapia sistêmica para CCR metastático era a imunoterapia, uma vez que a quimioterapia tem taxa de resposta de somente 6% nesta doença.[7] O interferon é capaz de aumentar a citotoxicidade da célula natural killer (NK) além de aumentar a apresentação do complexo antígeno-proteína MHC. Já a interleucina-2, é um fator de crescimento de linfócitos T, e ativa os linfócitos T citotóxicos CD-8, linfócitos T helper CD-4, linfócitos B, células NK e macrófagos. Os efeitos colaterais destas citocinas estão relacionados a um processo inflamatório inespecífico e são: febre, calafrios, e por vezes, uma síndrome de extravasamento capilar, sendo que podem ser severos, principalmente com altas doses de interleucina-2.

A interleucina-2 em altas doses ou interferon tem baixas taxas de resposta (5-20%).[8,9] Segundo a literatura de interleucina-2 em altas doses, esse tipo de tratamento proporciona respostas completas duradouras em poucos pacientes (menos de 3%), principalmente naqueles pacientes com pouca doença e doença restrita ao pulmão, mas à custa de toxicidades substanciais.[10] Além disso, outros estudos utilizando interferon com ou sem interleucina-2 em doses baixas ou intermediárias demonstraram taxas de resposta global e sobrevida global muito semelhantes, mas com toxicidades bem mais aceitáveis[9,11], fazendo do interferon o tratamento de escolha da comunidade oncológica durante anos. Contudo, o panorama do tratamento dos pacientes com CCR avançado mudou com o desenvolvimento da drogas em alvo molecular.

Tratamento da doença metastática na via do receptor de VEGF

a. Sunitinibe: é um inibidor oral de tirosina quinase de vários alvos, incluindo o receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) e o receptor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR).[12] As tirosina quinases destes receptores estão envolvidas na patogênese dos CCR por meio da ativação do gene VHL. Inicialmente, o sunitinibe foi testado em estudos de fase II para pacientes que já haviam recebido citocinas, mostrando uma taxa de atividade inesperada nessa população, de aproximadamente 35-40%.[13,14] Em seguida, um estudo randomizado de fase III, com 750 pacientes com CCR de células claras com doença metastática e sem tratamento sistêmico prévio testou o sunitinibe na dose de 50 mg 1x/dia por 4 semanas a cada 6 semanas *versus* interferon-alfa subcutâneo, mostrou que nesta população composta basicamente de pacientes com risco favorável e risco intermediário, a sobrevida mediana livre de progressão foi significativamente mais longa (11 meses) no grupo tratado com sunitinibe do que no grupo tratado com interferon (5 meses), correspondendo a *hazard ratio* de 0,42 (intervalo de confiança [IC] 95%, 0,32 a 0,54; P < 0,001), além da melhora na taxa de resposta (31% *versus* 6%) e na qualidade de vida.[15] A sobrevida mediana foi relativamente maior no grupo de sunitinibe do que no grupo de interferon-alfa (26,4 *versus* 21,8 meses, respectivamente; *hazard ratio* [HR] = 0,821; IC 95%, 0,673 a 1,001; *P* = ,051).[16] Os efeitos colaterais Grau 3 mais comumente relatados com o uso de sunitinibe foram hipertensão (12%), fadiga (11%), diarreia (9%), e síndrome mão-pé (9%).[16]

b. Sorafenibe: é um outro inibidor oral de tirosino-cinase de vários alvos, incluindo o VEGFR e PDGFR além de ser inibidor da enzima intracelular raf-cinase.[17] Em um estudo pioneiro de fase II, em que se testou um método bioestatístico novo de descontinuação, o sorafenibe mostrou uma atividade preliminar em CCR, principalmente em estabilização de doença.[18] Um estudo a seguir de fase III, randomizado de sorafenibe na dose de 800 mg/dia contra placebo, recrutou 903 pacientes com CCR metastático que haviam feito tratamento sistêmico prévio, e neste caso, principalmente, citocinas. O objtivo primário do estudo era sobrevida global, que foi marginalmente melhor no grupo de sorafenibe, mas mostrou uma melhora significativa na sobrevida livre de progressão: 5,5 meses no grupo de sorafenibe *versus* 2,8 meses no grupo placebo (*hazard ratio*, 0.44; IC 95%, 0,35 ao 0,55; P < 0,01). A taxa de resposta objetiva foi de 10% para sorafenibe e 2% para o grupo placebo, com uma taxa de controle de doença de 62% *versus* 37%, respectivamente. Diarreia, *rash*, fadiga e síndrome mão-pé foram os efeitos colaterais mais comuns relatados no grupo de sorafenibe. Hipertensão e isquemia cardíaca foram raros eventos (< 3%) que foram mais comuns nos pacientes que receberam sorafenibe em relação aos pacientes que receberam placebo (< 1%).[19]

c. Pazopanibe: trata-se de uma molécula nova, também inibidora oral de tirosina quinase de receptores PDGFR, VEGFR e c-Kit. Um estudo randomizado 2:1de pazopanibe 800 mg/dia contra placebo para 435 pacientes com CCR metastático sem tratamento prévio ou com uso prévio de citocinas mostrou que há um ganho de sobrevida mediana livre de progressão (*endpoint* primário) com pazopanibe comparado com placebo 9,2 meses *versus* 4,2 meses; *hazard ratio* 0,46; IC 95%, 0,34 a 0,62; P < 0,0001). Esse benefício foi visto tanto nos pacientes virgens de tratamento 11,1 *versus* 2,8 meses; HR, 0,40; IC 95% 0,27 a 0,60; P <

0,0001) como nos pacientes que receberam citocina previamente (7,4 *versus* 4,2 meses; HR, 0,54; IC 95%, 0,35 a 0,84; P < 0,001). A taxa de resposta foi de 32% para os pacientes que receberam pazopanibe *versus* 4% para os pacientes que receberam placebo. Os efeitos colaterais mais comuns foram diarreia, hipertensão, alterações de cor do cabelo, nausea, anorexia e vômitos.[20] Mais recentemente, ainda em forma de apresentação em congressos, o pazopanibe foi comparado ao sunitinibe em dois estudos e mostrou não inferioridade em termos de sobrevida livre de progressão e sugerindo uma melhor tolerabilidade, com menos fadiga e menos síndrome mão-pé.[21,22]

d. Bevacizumabe: diferente das outras moléculas antiangiogênicas utilizadas no tratamento dos pacientes com CCR, o bevacizumabe é um anticorpo monoclonal anti o VEGF. Em um estudo pequeno randomizado de fase II contra placebo, o bevacizumabe mostrou um aumento significativo do tempo para progressão de doença.[23] Com base neste dado preliminar, dois estudos contemporâneos randomizaram pacientes com CCR avançado, sem tratamento prévio sistêmico, a receberem interferon alfa ou interferon alfa com bevacizumabe. Ambos os estudos tinham sobrevida global como *endpoint* primário, mas a combinação não mostrou melhora neste *endpoint*. Contudo, a combinação de interferon com bevacizumabe mostrou sobrevida mediana livre de progressão foi maior com HR de 0,63-0,71, e as taxas de resposta objetiva fica em torno de 25-30%. Os efeitos colaterais mais comuns a esta medição são hipertensão, anorexia, fadiga e proteinúria.[24,25]

e. Axitinibe: um potente e seletivo inibidor de tirosina quinase da via VEGF-R foi comparado contra o sorafenibe em pacientes com CCR que haviam falhado o tratamento com ou com sunitinibe, ou com bevacizumabe, ou com tensirolimo ou com citocinas. Um total de 723 pacientes foram randomizados para um dos tratamentos e a sobrevida livre de progressão foi maior com axitinibe do que com sorafenibe (6,7 *vs.* 4,7 meses; HR 0,665; p unicaudado < 0,0001), e os efeitos mais frequentes dessa medicação é fadiga, hipertensão arterial e diarreia.[26]

Tratamento da doença metastática na via mTOR

a. Tensirolimo: o primeiro inibidor de mTOR a ser testado em pacientes com CCR metastático. Trata-se de uma medicação intravenosa que em estudos de fase II já mostrava evidência de melhora na sobrevida de pacientes com CCR refratários a citocinas.[27] O estudo internacional randomizado de fase III recrutou 626 pacientes que receberam interferon-alfa, interferon-alfa com tensirolimo ou tensirolimo agente único, numa dose maior que a combinação com interferon-alfa, 25 mg/semana. O estudo foi desenhado para pacientes com CCR metastáticos, sem tratamento sistêmico prévio, com alto risco de Motzer modificado, para observar ganho de sobrevida global. Cerca de 75% dos pacientes eram realmente de alto risco de Motzer, e o restante eram de risco intermediário. O estudo mostrou o ganho de sobrevida global (HR, 0,73; IC 95%, 0,58 a 0,92; P = 0,008) e de sobrevida livre de progressão com o tensirolimo em relação ao interferon-alfa, mas a combinação de tensirolimo com interferon-alfa não foi melhor que o interferon-alfa sozinho (*hazard ratio*, 0,96; IC 95%, 0,76 a 1,20; P = 0,70). As medianas da sobrevida global nos grupos interferon, tensirolimo e combinação foram de 7,3, 10,9, e 8,4 meses, respectivamente. A taxa de resposta com tensirolimo foi de 8,6% *versus* 4,8% no grupo que recebeu interferon somente, sendo que a combinação não mostrou taxa de resposta melhor. *Rash*, edema periférico, hiperglicemia, e hiperlipidemia são os efeitos colaterias mais comuns do tensirolimo.[28]

b. Everolimus: é um inibidor oral de mTOR que teve sua aprovação para o tratamento de CCR metastático baseado em um estudo randomizado de fase III contra placebo para pacientes que já haviam tomado sunitinibe e/ou sorafenibe. 410 pacientes foram randomizados 2:1 para receber everolimo e o *endpoint* primário do estudo foi sobrevida livre de progressão. Os pacientes que receberam everolimo tiveram uma melhor mediana da sobrevida livre de progressão mediana 4,0 *versus* 1,9 meses *hazard ratio* 0,30, IC 95% 0,22 a 0,40, p<0,0001. A taxa de reposta foi mínima com esta medicação, mas houve uma maior estabilização de doença com everolimus (63% *versus* 32%). Estomatite, *rash*, fadiga são os efeitos colaterais mais comuns, sendo que pneumonite foi rara, mas grave em alguns pacientes.[29]

Metastasectomia como tratamento de doença avançada

Em 1998, Kavolius e cols. publicaram a maior experiência única de metastasectomias: uma série de 141 pacientes que se submeteram a cirurgia de ressecção de metástases.[30] A análise retrospectiva desta série de pacientes mostrou que os indivíduos que mais se beneficiam deste tipo de cirurgia são os pacientes com metástases únicas (Sobrevida global em 5 anos 54% *versus* 29%; p < 0,001). Mais ainda, se a recidiva única for em partes moles, glândulas (tireoide, glândula salivar, pâncreas, adrenal, ou ovário) ou pulmão a chance de sobrevida em 5 anos é superior a 50% - tabela 2.

Tabela 2. *Sobrevida de pacientes com um sítio de recorrência cuja metástase foi completamente ressecada.[30]*

Sítio	Nº	Sobrevida livre de recidiva 5 anos (%)	Sobrevida global 5 anos (%)
Pulmão	50	44	54
Glândulas*	15	42	63
Sistema Nervoso Central	11	20	18
Osso	5	40	40
Partes Moles	5	50	75

** tireoide, glândula salivar, pâncreas, adrenal, ou ovário*

No caso de um paciente apresentar metástase única e se tal metástase aparecer com mais de 12 meses após a nefrectomia, deve-se levar em consideração este fato e oferecer a metastasectomia como uma opção de tratamento.

Outras histologias

Em geral, outras histologias como tumor papilífero, cromófobo respondem menos a terapia em alvo molecular do que os CCR de células claras. Contudo, agentes que podem ser úteis incluem sunitinibe, sorafenibe, temsirolimus e erlotinibe (para papilífero).[31] A variante sarcomatoide é uma forma agressiva de CCR e pode ocorrer em qualquer histologia. Nestes casos, o tratamento recomendável é quimioterapia com doxorrubicina/gencitabina[32] ou gencitabina/capecitabina/bevacizumabe.[33]

Referências

1. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17:2530-40.
2. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. Cancer. 2007;110:543-550.
3. Heng DYC, Xie W, Regan MM et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. Journal of Clinical Oncology. 2007;27:5794-5799. Doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
4. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al. Nephrectomy Followed by Interferon Alfa-2b Compared with Interferon Alfa-2b Alone for Metastatic Renal-Cell Cancer. N Engl J Med. 2001;345:1655-1659. Doi: 10.1056/NEJMoa003013.
5. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet. 2001;358(9286):966-70.
6. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R et al. Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Metastatic Renal Cancer: A Combined Analysis. The Journal of urology. 2004;171:1071-1076.
7. Yagoda A. Chemotherapy of renal cell carcinoma: 1983-1989. [Review]. Seminars in Urology. 1989;7:199-206.
8. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. Cancer J Sci Am. 2000;Suppl 1:S:55-7.
9. Negrier S, Escudier B, Lasset C et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. N Eng J Med. 1998;338:1272-1278.
10. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. J ClinOncol. 1995;13:688-696.
11. Negrier S, Perol D, Ravaud A, et al: Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis. Cancer . 207;110:2448-2457.
12. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. Vivo Antitumor Activity of SU11248, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Targeting Vascular Endothelial Growth Factor and Platelet-derived Growth Factor Receptors. Clinical Cancer Research. 2003;9:327-337.
13. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. JAMA. 2006;295:2516-2524. Doi: 10.1001/jama.295.21.2516.
14. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG et al. Activity of SU11248, a Multitargeted Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor and Platelet-Derived Growth Factor Receptor, in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2006;24:16-24. Doi: 10.1200/JCO.2005.02.2574.
15. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:115-124. Doi: 10.1056/NEJMoa065044.
16. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2009;27:3584-3590. Doi: 10.1200/JCO.2008.20.1293.
17. Wilhelm SM, Carter C, Tang L et al. BAY 43-9006 Exhibits Broad Spectrum Oral Antitumor Activity and Targets the RAF/MEK/ERK Pathway and Receptor Tyrosine Kinases Involved in Tumor Progression and Angiogenesis. Cancer Research. 2004;64:7099-7109. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1443.
18. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM et al. Phase II Placebo-Controlled Randomized Discontinuation Trial of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2006;24:2505-2512. Doi: 10.1200/JCO.2005.03.6723.
19. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:125-134. Doi: 10.1056/NEJMoa060655.
20. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology. 2009;28:1061-1068. Doi: 10.1200/JCO.2009.23.9764.
21. Motzer RJ, Hutson TE, Reeves J et al. LBA8_PR Randomized, open -label, Phase III Trial of Pazopanib versus Sunitinib in first-line Treatment of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): results of the comparz trial. Ann Oncol. 2012;23(suppl 9).
22. Escudier B, Porta C, Bono P et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double -blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2012;30(18).
23. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al. A Randomized Trial of Bevacizumab, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antibody, for Metastatic Renal Cancer. N Engl J Med. 2003;349:427-434. Doi: 10.1056/NEJMoa021491.
24. Escudier B, Koralewski P, Pluzanska A et al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon-{alpha}2a vs placebo/interferon- {alpha}2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2007;25:3.
25. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. Bevacizumab Plus Interferon Alfa Compared With Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: CALGB 90206. Journal of Clinical Oncology. 2008;26:5422-5428. Doi: 10.1200/ JCO.2008.16.9847.
26. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. The Lancet. 2011;378:1931-1939.
27. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM et al. Randomized Phase II Study of Multiple Dose Levels of CCI-779, a Novel Mammalian Target of Rapamycin Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced Refractory Renal Cell Carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2004;22:909-918. Doi: 10.1200/JCO.2004.08.185.
28. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:2271-2281. Doi: 10.1056/NEJMoa066838.
29. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. LANCET. 2008;372:449-456.
30. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 1998;16:2261-2266.
31. Chowdhury S, Matrana MR, Tsang C et al. Systemic Therapy for Metastatic Non-Clear-Cell Renal Cell Carcinoma: Recent Progress and Future Directions. Hematology/Oncology Clinics of North America Renal Cell Cancer. 2011;25:853-869.
32. Haas N, Lin X, Manola J et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. Medical Oncology. 2008;29:761-767 LA - English.
33. Jonasch E, Lal LS, Atkinson BJ et al. Treatment of metastatic renal carcinoma patients with the combination of gemcitabine, capecitabine and bevacizumab at a tertiary cancer centre. BJU International. 2011;107:741-747.

Capítulo 66

Dr. Lucas Nogueira
Dr. Gustavo Cardoso Guimarães
Dr. Renato Corradi

Tumores retroperitoneais

Palavras-chave: tumores, retroperitônio, sarcoma, tratamento, oncologia

Introdução

O retroperitônio pode hospedar um amplo espectro de patologias, incluindo uma variedade de tumores benignos raros e neoplasias malignas que podem ser primárias ou metastáticas. Os tumores malignos do retroperitônio ocorrem quatro vezes mais comumente do que as lesões benignas.[1]

O retroperitônio representa o segundo local mais comum de origem de tumores mesenquimais malignos.[2] Os tumores retroperitoneais apresentam vários desafios terapêuticos em função de sua manifestação clínica em geral tardia e localização anatômica.[3,4]

Tumores retroperitoneais são lesões raras que se caracterizam geralmente por crescimento lento e frequentemente se apresentam como tumores de grande volume. As lesões em sua maioria são malignas, porém algumas podem ser benignas ou ter comportamento indolente. A base do tratamento é a remoção cirúrgica, o que pode muitas vezes requerer ressecção de órgãos adjacentes, sendo, neste particular, o rim o órgão mais frequentemente acometido.

Incidência

Sarcomas retroperitoneais são lesões raras, representando cerca de 15% dos sarcomas de partes moles. Ocorrem em cerca de 2.000 casos por ano nos Estados Unidos.[5,6] Dados do "SEER Database" têm mostrado uma taxa constante ao longo dos últimos 30 anos em torno de 2,7 casos por 100.000 habitantes.[7]

Dos tumores retroperitoneais, menos da metade são sarcomas, sendo 15 a 20% lesões benignas e o restante constituído por linfoma primário ou tumores urológicos.[8]

Os sarcomas de retroperitônio podem ocorrer em qualquer idade, mas acometem preferencialmente na sexta década de vida com ligeira predominância do sexo masculino. Cerca de 10% apresentam no diagnóstico doença metastática.[9]

Os tipos histológicos variam amplamente, porém o rabdomiossarcoma tende a acometer pacientes mais jovens enquanto histiocitoma fibroso maligno é geralmente encontrado em pacientes mais idosos.

Etiologia

A etiologia do sarcoma retroperitoneal é pouco compreendida e tem sido atribuída a múltiplos fatores, dentre eles a exposição à radiação, porém apenas 0,1% dos pacientes irradiados desenvolvem sarcoma radioinduzido.

Recentemente o maior conhecimento do GIST (tumor do estroma gastrointestinal) tem levado a um aumento de diagnóstico cuja caracterização adequada é fundamental, uma vez que abordagens diferenciadas são necessárias.

Apresentação

A maioria dos pacientes com tumor retroperitoneal se apresenta com aumento da circunferência, desconforto abdominal e saciedade precoce, sendo que esta maioria de pacientes apresenta massa palpável.[10]

Muitas lesões benignas são descobertas incidentalmente durante o exame clínico para sintomas não relacionados.[11] Embora os órgãos do trato gastrointestinal e urinário sejam frequentemente deslocados, são raramente invadidos e sintomas gastrointestinais ou urinários são incomuns.[12]

Patologia

Sarcomas retroperitoneais surgem principalmente a partir de tecidos moles de origem fibrosa e adiposa, bem como músculos, nervos e tecido linfático. Esses tecidos são derivados do mesênquima primitivo da mesoderme com alguma participação de neuroectoderme.[13]

Classicamente os tipos histológicos mais frequentes são o lipossarcoma, leiomiossarcoma e fibrossarcoma, seguidos por outras histologias.[14,15] Séries mais recentes têm mostrado o histiocitoma fibroso maligno mais frequentemente. No entanto, muitos tumores previamente descritos como variantes de fibrossarcoma ou lipossarcoma foram reclassificados como histiocitoma fibroso maligno.[16,17]

Da mesma forma, alguns tumores previamente caracterizados como leiomiossarcomas estão sendo classificados como GIST, por apresentarem critérios histológicos e imunoistoquímicos mais semelhantes a células do sistema nervoso mioentérico (Tabela 1).

Tabela 1. *Tumores do retroperitônio.*[18]

Benignos	Malignos
lipoma	lipossarcoma
lipomatose pélvica	leiomiossarcoma
mielolipoma	histiocitoma fibroso maligno
leiomioma	rabdomiossarcoma
hemangiopericitoma	fibrossarcoma
	tumor do estroma gastrointestinal
	sarcoma sinovial

A patologia molecular dos sarcomas é complexa, e muitas lesões demonstram translocações cromossômicas específicas. A sofisticada compreensão dessas mudanças tem levado a percepção de lesões menos comumente vistas no retroperitônio adulto. Como exemplo, citamos os tumores estromais gastrointestinais (GIST) que demonstram mutações de c-kit em 8% a 88% das lesões. Além disso, ganho de análogo de mutações funcionais foi demonstrado no fator de crescimento derivado de plaquetas do receptor -α (PDGFR-α), o que sugere um papel para o emprego da terapia-alvo nestas lesões.[19]

Perfil de expressão gênica tem sido explorado em sarcomas, o que permite a identificação de alguns biomarcadores e sugere que o histiocitoma fibroso maligno, em vez de uma entidade separada, pode representar um ponto final comum de vários sarcomas distintos.[20]

Lesões benignas

Lipomas

Os lipomas consistem quase inteiramente de tecido gorduroso maduro e são raramente encontrados no retroperitônio. Constituem, provavelmente, o tumor de partes moles mais comum nos seres humanos. A maioria dessas lesões ocorre superficialmente. Os lipomas retroperitoneais geralmente não são bem delimitados como os superficiais. Os adipócitos são normais ou ligeiramente maiores em aparência e têm uma rede vascular bem desenvolvida. Há muito pouca alteração nuclear e diferentes níveis de tecido conjuntivo fibroso podem ser encontrados nessas lesões.[21]

Lipomatose pélvica

Lipomatose pélvica, embora não seja um tumor diferente, foi descrita pela primeira vez em 1959 como um crescimento excessivo de gordura na zona perivesical e perirretal. Aproximadamente 2/3 dos pacientes são afro-americanos e raramente acomete mulheres. O crescimento é difuso em vez de nodular e, muitas vezes, é difícil distingui-lo do tecido adiposo normal. O curso clínico é em geral lentamente progressivo e pode ser necessária derivação urinária.[22,23]

Mielolipoma

Mielolipoma é um crescimento tumoral de tecido gorduroso maduro e elementos da medula óssea. Geralmente ocorre na adrenal, mas pode ser visto como uma lesão isolada pélvica. Distingue-se de tumores hematopoiéticos extramedulares, os quais são geralmente múltiplos e associados com doenças proliferativas e distúrbios esqueléticos. Ocorrem mais frequentemente na faixa etária acima dos 40 anos e raramente têm dimensões maiores do que 5 cm.[24]

Leiomioma

São predominantemente encontrados no trato genital feminino, mas eventualmente são relatados na bexiga urinária. Existem descrições ocasionais desses tumores no retroperitônio, podendo atingir grandes volumes de forma assintomática.[25]

Lesões malignas

Lipossarcomas

Estão entre os tumores primários mais comuns do retroperitônio. O seu pico de incidência é entre 40 e 60 anos. São responsáveis por 10% a 15% dos sarcomas, e cerca de 20% dessas lesões surgem no retroperitônio. Uma característica dessas lesões é a alta incidência de recorrência tumoral após tratamento cirúrgico. O índice de metástases depende do grau de diferenciação do tumor.[26]

Avanços significativos na citogenética permitiram a reclassificação dessas lesões com base molecular. Lesões bem diferenciadas e mal diferenciadas são uma sucessão de lesões que se baseiam em anormalidades genéticas e cromossômicas, geralmente envolvendo o cromossomo 12. Amplificação de genes, em particular de MDM2, impulsiona sua evolução.[27] Lesões de células mixoide e redondo (mixoide pouco diferenciado) são outra sucessão

que tem transcrições de fusão causadas por translocações nos cromossomos 16 e 12 como sua principal característica patológica. Lipossarcomas pleomórficos são raros e pouco compreendidos.[28]

Lipossarcomas mixoides são o tipo mais comum e geralmente ocorrem na extremidade inferior. Correspondem a 50% dos sarcomas e representam uma grande proporção de lesões retroperitoneais. Seu pico de apresentação é na quinta década de vida. O subtipo de células redondas é também referido como uma variante lipoblástica. Essas lesões são consideradas as mais agressivas do espectro de lesões mixoides.

Lipossarcomas mais bem diferenciados se assemelham a lipomas e são normalmente designados como de baixo grau. Subvariantes incluem o *lipoma-like*, inflamatória, esclerosante, e tipos diferenciados. As três primeiras variantes são muitas vezes confundidas com processos benignos, como cicatrizes ou reação inflamatória, enquanto o subtipo diferenciado é frequentemente observado em lesões retroperitoneais de longa data. Lipossarcomas pleomórficos compreendem de 10% a 15% de lipossarcomas e são definidos como variantes malignas de alto grau.[29]

Leiomiossarcoma

Leiomiossarcomas representam menos de 10% de todos os sarcomas de partes moles, porém constituem uma porcentagem significativa dos sarcomas retroperitoneais (metade dos casos) os quais acometem mais mulheres que homens na proporção de 2:1 (idade média de apresentação é de 60 anos). Os tumores são geralmente classificados pelo local de origem (tecido mole, vascular ou superficial). Apesar de se atribuir a origem das lesões de partes moles em pequenos vasos sanguíneos, em exames de imagem estas apresentam pouca vascularização.[29]

Uma variante retroperitoneal rara desses tumores são os leiomiossarcomas que se originam nos grandes vasos[30] e ocorrem predominantemente em mulheres. Tumores dos vasos ilíacos geralmente se apresentam com edema de membros inferiores, enquanto os da veia cava inferior podem apresentar resultados consistentes com síndrome de Budd-Chiari.[31] Ressecção dessas lesões é recomendada quando anatomicamente possível. Sobrevida, no entanto, é geralmente inferior a 2 anos, e muitos tumores de veia cava inferior são irressecáveis em função da localização intra-hepática.

Histiocitoma fibroso maligno

Descrito originalmente em 1963[32], passou a ser o diagnóstico histológico predominante atualmente relatado para sarcomas de partes moles. Foi inicialmente definido como um sarcoma de origem histiocítica primária, mas acredita-se atualmente que a lesão é derivada da diferenciação de fibroblastos. Variantes pleomórficos e muitos fibrossarcomas, lipossarcomas, rabdomiossarcomas foram reclassificados para esta categoria.

Sua patologia molecular não é clara. Uma análise dessas lesões no retroperitônio sugere que muitas delas podem ser reclassificadas como lipossarcomas indiferenciados e que podem representar um ponto final comum para vários tipos de tecidos.[20] Subtipos pleomórficos, mixoides, de células gigantes e inflamatórias de histiocitoma fibroso maligno podem coexistir em uma lesão específica.

A variante pleomórfica estoriforme é a variante mais comum, geralmente compreende 40% a 60% das séries. Embora este padrão seja predominante, pode não estar presente em toda a lesão. Histiocitoma fibroso maligno mixoide compreende 25% do total desse tipo de tumor. É muitas vezes difícil distinguir de lipossarcoma.[29]

Histiocitoma fibroso maligno, tipo de célula gigante, distingue-se pela aparência de osteoclastos sem particularidades. Células gigantes multinucleadas e o estroma incluem os elementos malignos desta lesão. Se cartilagem ou osteoide são detectados, essas lesões são classificadas como osteossarcoma de partes moles, que normalmente têm pior prognóstico.[29]

Fibrossarcoma

Fibrossarcomas são tumores malignos de origem fibroblástica. Em análise retrospectiva essas lesões são muitas vezes reclassificadas como histiocitoma fibroso maligno ou como lesão desmoide (fibromatose agressiva). Por conseguinte, essas lesões representam uma proporção menor dos tumores primários retroperitoneais do que previamente descrito.[33]

Rabdomiossarcoma

Rabdomiossarcoma compreende um percentual menor de sarcomas retroperitoneais relatados mais comumente em oncologia pediátrica, assim como tumores pediátricos associados ao sistema geniturinário. Essas lesões são geralmente classificadas como embrionária, botrioide, alveolar ou pleomórfica, com um subtipo de células fusiformes, mais recentemente, do tipo descrito no embrionário.[34] A patologia dessas lesões está associada a anormalidades cromossômicas e às transcrições de fusão associadas a essas translocações.

Rabdomiossarcoma embrionário compreende mais da metade de todos os rabdomiossarcomas e tem uma grande variedade de locais anatômicos, incluindo o trato geniturinário e retroperitônio. Lesões botrioides são uma variante anatômica do tipo embrionário e geralmente encontrado em vísceras ocas. O subtipo de células fusiformes é conhecido por seu comportamento clínico favorável.[29]

Rabdomiossarcoma alveolar representa aproximadamente 20% de todos os rabdomiossarcomas e tendem a ocorrer mais frequentemente nas extremidades. Podem ser classificados em subtipos com base na transcrição do gene de fusão (PAX-FKHR).[29]

Rabdomiossarcoma pleomórfico compreende 5% dos rabdomiossarcomas de adultos e ocorre geralmente em pacientes mais idosos. Ele normalmente se apresenta nas extremidades e não difere de histiocitoma fibroso maligno, na sua aparência.[29]

Hemangiopericitomas malignos

Estas lesões são originárias de pericitos. Poucos casos foram descritos, porém em ¼ das vezes ocorrem no retroperitônio ou pelve. São geralmente bem circunscritas e, quando possível, deve ser feita excisão cirúrgica completa. O comportamento clínico dessas lesões é de difícil previsão, embora metástases possam ocorrer em 20% a 50% dos casos.[29]

Diagnóstico

Em função de seu crescimento lento e localização anatômica, tumores retroperitoneais (geralmente sarcomas) tendem a crescer antes de serem detectados.[3,4] Embora possam ocorrer em qualquer idade, a maioria dos tumores é diagnosticada na sexta década de vida. Em função da progressão lenta dos sintomas existe geralmente um período de 5 meses desde o início dos sintomas até o diagnóstico. Os principais achados clínicos são massa e dor abdominal (60% a 80%).[3,10] Muitos pacientes também apresentam náuseas, vômitos e perda de peso (20% a 30%). Os achados neurológicos são observados em 30% dos pacientes.[3,10] Edema das extremidades inferiores é observado em 17% a 20% dos doentes enquanto os sintomas urinários são raros, ocorrendo em 3% a 5%.

Ao exame físico pode ser evidente abdômen globoso e a linfadenopatia é rara (< 5%).[10-12] Edema de membros inferiores e/ou aumento de circulação venosa colateral sugerem a presença de compressão ou obstrução da veia cava.

Diagnóstico por imagem é fundamental para delinear os limites anatômicos da lesão e avaliar a integridade e a função dos órgãos adjacentes.[11]

No caso de massas retroperitoneais em homens jovens, deve-se sempre suspeitar de tumores de células germinativas. Também deve-se descartar a presença de linfomas.

O papel da biópsia pré-operatória é controverso. Em alguns casos de dúvida diagnóstica após exames de imagem, a biópsia antes da ressecção definitiva pode ser necessária.[3,10,29] A maioria dos cirurgiões concorda que a exploração cirúrgica é o mais apropriado para uma massa suspeita de sarcoma. Biópsia pré-operatória deve ser reservada para casos em que o diagnóstico pode alterar a conduta (GIST, linfomas ou tumores de células germinativas.[35]

Quando realizada, a abordagem preferida é a biópsia guiada por tomografia. No caso dos tumores do estroma gastrointestinal esta pode ser feita preferencialmente por via endoscópica.[36]

Estadiamento

A principal classificação utilizada para sarcomas de partes moles é a da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Classificações alternativas são as da Federação Francesa de Câncer e do Grupo - Centros de Sarcoma e do NCI (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2. *Versão 7, AJCC – estadiamento de sarcomas de partes moles.*

Tumor primário (T)
Tx – Tumor primário não pode ser acessado
T0 – Não evidência de tumor primário
T1 -O tumor tem até 5 cm de diâmetro
T1a - O tumor está localizado próximo a superfície do corpo
T1b - O tumor está localizado mais profundamente no membro ou abdômen
T2 - O tumor tem mais de 5 cm de diâmetro
T2a - O tumor está localizado próximo a superfície do corpo
T2b - O tumor está localizado mais profundamente no membro ou abdômen
Linfonodos regional (N)
N0 - Ausência de linfonodo comprometido
N1 – Linfonodos comprometidos
Metástase a distância (M)
M0 - Ausência de metástase a distância
M1 - Metástase a distância
Estágios do câncer
Estágio IA - T1, N0, M0, G1 ou GX
Estágio IB - T2, N0, M0, G1 ou GX
Estágio IIA - T1, N0, M0, G2 ou G3
Estágio IIB - T2, N0, M0, G2
Estágio III - T2, N0, M0, G3 ou qualquer T, N1, M0, qualquer G
Estágio IV - Qualquer G, qualquer T, qualquer N, M1

No caso do GIST uma classificação própria é aplicada.

Tabela 3. *Versão 7, AJCC – Estadiamento para GIST.*

Tumor primário (T)
Tx – Tumor primário não pode ser acessado
T0 – Não evidência de tumor primário
T1 – Tumor ≤ 2 cm
T2 - Tumor entre 2 e 5 cm
T3 – Tumor entre 5 e 10 cm
T4 – Tumor maior 1 que 10 cm no seu maior diâmetro
Linfonodos regional (N)
Nx - Linfonodos regionais não podem ser acessados
N0 - Ausência de linfonodo comprometido
N1 – Comprometimento linfonodal
Metástase a distância (M)
M0 - Ausência de metástase a distância
M1 - Metástase a distância

Tratamento

Cirurgia

Cirurgia radical é a forma principal e mais eficaz de terapia para tumores retroperitoneais primários. Planejamento pré-operatório para avaliar a extensão da doença é essencial, uma vez que a cirurgia bem-sucedida é definida

pela excisão completa da massa tumoral com margens de tecido normal. A possibilidade de ressecção completa é em média 55% (38% e 78%).[3,10,29]

Dentre os fatores prognósticos mais importantes inclui-se a ressecção completa do tumor e seu grau de diferenciação celular.[3,10,37]

Histologia do tumor, o tamanho, ou idade do paciente não foram fatores estatisticamente significativos relacionados à sobrevida.[38] Planejamento cuidadoso e cirurgia bem executada são fundamentais para o sucesso terapêutico.[3,10,29]

Técnica operatória

O acesso cirúrgico deve ser feito por meio de incisão mediana ampla ou "Chevron" ou toracoabdominal. A lombotomia é desencorajada, pois limita a exposição cirúrgica ao retroperitônio, levando-se em consideração, ainda, que essas lesões comumente envolvem vários compartimentos anatômicos. A exposição adequada é importante para avaliação da ressecabilidade tumoral.[3,10]

É imperativo, no período pré-operatório, que o paciente e o cirurgião estejam cientes da possibilidade de ressecção em bloco dos órgãos afetados. Isso pode incluir estruturas vasculares e vísceras abdominais. Em uma revisão de várias séries, até 68% das operações necessitam de ressecção de órgãos adjacentes para assegurar margens negativas. Os órgãos mais frequentemente ressecados são: rim (32% a 46%); cólon (25%); adrenal (18%); pâncreas (15%) e baço (10%).[3,10,29]

O envolvimento vascular não constitui contraindicação a ressecção tumoral já que próteses vasculares podem ser usadas para substituição vascular, porém isso deve ser feito com planejamento pré-operatório cuidadoso. O mesmo ocorre em caso de leiomiossarcoma primário de um vaso principal.[39,40]

Morbidade e mortalidade contemporânea são aceitáveis com mortalidade operatória de 2% a 7% e morbidade de 6% a 25%. Hemorragia intra-abdominal, abscesso e fístula enterocutânea são as complicações mais comumente descritas.[3,10]

Vários estudos têm sugerido também o valor potencial da cirurgia agressiva em sarcoma das partes moles retroperitoneal, que inclui a ressecção de órgãos aparentemente normais. Esta abordagem parece oferecer melhor controle local com menores taxas de recorrência local (28% x 48%), porém parece não haver diferença entre as taxas de sobrevida global. Além disso, há um aumento na morbidade atribuído à maior extensão cirúrgica, o que orienta que esta técnica seja empregada com cautela até que estudos prospectivos apresentem os resultados.[41,42]

Resultados cirúrgicos

A sobrevida global para pacientes com sarcomas retroperitoneais é pobre. Em uma revisão multi-institucional a sobrevida média em 2, 5, e 10 anos foi de 56%, 34% e 18%, respectivamente. Séries recentes sugerem 2 anos sobrevida de mais de 70% e 5 anos de 50% a 60% em pacientes sem metástases.[3,10,29]

Pacientes submetidos a ressecção completa tumoral apresentam maior sobrevida comparados àqueles com ressecção incompleta. No entanto, margens positivas microscópicas tiveram pouco impacto na sobrevida livre de recidiva.[37,43]

Em média, a sobrevida em 5 anos de pacientes com tumores completamente ressecados é de 54% em comparação com 17% para ressecções incompletas. Em 10 anos essa diferença é de 45% para 17%. A recorrência do tumor após ressecção cirúrgica completa, no entanto, é significativa. Há uma chance de 72% de recorrência local em 5 anos e de 90% de chance de recorrência em 10 anos na maioria das séries, porcentuais que justificam a baixa sobrevida em 15 anos.[44]

Reintervenção cirúrgica para o tratamento de sarcoma retroperitoneal recorrente pode ser benéfica. Mais de 60% dos pacientes submetidos a nova tentativa de ressecção podem conseguir nova ressecção completa, porém para que esta seja possível até 1/3 dos pacientes pode necessitar de ressecção de órgãos adjacentes.[3,10,29]

Aqueles pacientes que atingiram a ressecção completa em uma segunda operação tiveram sobrevida mediana de 33 meses em comparação com sobrevida mediana de 14 meses dos pacientes que não conseguiram uma ressecção completa. Novas recorrências ocorrem em intervalo mais curto e são menos propensas a ser completamente ressecáveis.[45]

Cirurgia paliativa para a doença irressecável deve ser avaliada individualmente. A consideração mais comum é obstrução gastrointestinal ou dor. Em uma grande série de tentativas paliativas, mortalidade perioperatória foi de 9% e complicações ocorreram em 29% dos pacientes. Opções alternativas incluem radioterapia, quimioterapia e terapia de suporte.[46]

Considerando a raridade relativa de sarcomas retroperitoneais é razoável considerar se tais lesões devem ser tratadas exclusivamente em centros de grande volume. Vários estudos mostram que as taxas de recorrências são menores quando tratados em centro de grande volume. A sobrevida também se mostra melhor principalmente quando se trata de tumores de grande volume e lesões de alto grau.[3,10,29]

Em estudo com mais de 4.000 casos de sarcomas de partes moles tratados em mais de 200 centros na Flórida, 68,1% foram atendidos em centros de baixo volume e o restante em sete outros locais.[47] Houve diferença significativa em mortalidade em 30 e 90 dias e aumento da sobrevida de lesões de alto grau, lesões > 10 cm e sarcomas de retroperitônio (39 x 31 meses, p = 0,011). Na análise multivariada o efeito centro foi fator independente de melhor sobrevida.[47]

Seguimento pós-operatório de pacientes com sarcoma retroperitoneal primário baseia-se na rapidez da recidiva, a vantagem de re-ressecção e a letalidade dessa condição. Recomenda-se realizar TC abdominal e pélvica, raio X de tórax e perfil bioquímico a cada 3 a 6 meses por 2 a 3 anos, com aumento do intervalo de seguimento somente após 3 anos. O seguimento intensivo é apoiado pelo fato de que a detecção precoce diagnostica recorrências menos volumosas que permitem a cirurgia de resgate com melhores chances de sucesso.[3,10,29]

O grau tumoral apresenta papel importante na sobrevida

dos pacientes.[48] Lesões de baixo grau exibem vantagem de sobrevida de 50% sobre as lesões de grau intermediário e de alto grau em 5 anos (74% a 24%) e sobrevida 30% maior em 10 anos (42% a 11%). Isto é demonstrado, mesmo na presença de ressecção cirúrgica completa.[29]

Embora a ressecção cirúrgica agressiva de sarcoma retroperitoneal seja a base da terapia para essa patologia, a alta taxa de recorrência local e eventual mortalidade desta doença levou a exploração de modalidades terapêuticas adjuvantes.

Radioterapia

A radioterapia tem sido utilizada com sucesso no sarcoma de extremidades, e, por conseguinte, é razoável considerar para o controle local em sarcoma retroperitoneal. Infelizmente, a dose total é muitas vezes limitada por estruturas adjacentes. A radioterapia pode ser empregada de forma neoadjuvante, intra-operatória ou adjuvante. Uma abordagem pré-operatória é atraente porque as vísceras são frequentemente deslocadas pelo volume tumoral e a ausência de aderências cirúrgicas reduz ainda mais a dose para o intestino. Além disso, a dose de radiação efetiva é inferior na abordagem neoadjuvante. A viabilidade da administração de radiação no cenário neoadjuvante tem sido demonstrada em pequenas séries.[29]

Alguns pequenos estudos avaliaram a adição de quimioterapia com doxorrubicina à radioterapia de forma neoadjuvante. Em estudo com 23 pacientes, 26% apresentaram resposta clínica e patológica completa. Em outra investigação, 90% dos pacientes submetidos a laparotomia após quimioradioterapia tiveram ressecção R0 ou R1.[49] Porém, estudos mais consistentes e de fase 3 são necessários para validar esta abordagem.

Quimioterapia

Terapia multimodal para o sarcoma de extremidade tem demonstrado um possível papel para a quimioterapia em lesões retroperitoneais. A maioria dos estudos com casuística consistente, contudo, envolve pacientes com sarcomas de extremidade, de forma que esses resultados não podem ser diretamente extrapolados. No geral, o argumento para a terapia adjuvante parece razoável, em função do alto potencial de recorrência sistêmica dos tumores retroperitoneais. Os dados a esse respeito têm sido contraditórios. Uma meta-análise sugere ligeira vantagem de 4% na sobrevida global para o uso de terapia adjuvante com doxorrubicina na redução do risco de morte e recorrência em pacientes com tumores de alto grau.[50]

A associação de mutações c-KIT e alterações em PDGFR-α sugere um papel para os inibidores de tirosina-quinase e terapia-alvo em outros tumores do estroma gastrointestinal. Um estudo do tratamento com imatinibe adjuvante em tumores estromais gastrointestinais de alto risco, completamente ressecados, demonstrou vantagem significativa de sobrevida de 1 ano livre de recidiva (97% *versus* 83%) e outros estudos estão em andamento.[51]

Doença metastática

Aproximadamente 20% dos pacientes com sarcoma de partes moles retroperitoneais são diagnosticados com doença metastática. A recorrência após tratamento local ocorre em até 60 meses, podendo ser em múltiplos sítios (47%), ou local (30%). Recidiva pulmonar isolada é vista em aproximadamente 20% dos pacientes e a sobrevida em 3 anos após ressecção completa de metástase pulmonar isolada em torno de 38%.

A doxorrubicina é a base para a quimioterapia em sarcoma avançado.[3,10,29] A taxa de resposta geral é de 20% a 25% e respostas completas sustentadas são incomuns. A sobrevida média é de 7 a 12 meses.[52] Outros agentes que demonstram atividade incluem a dacarbazina, ifosfamida, metotrexato e ciclofosfamida. Em vários estudos de Fase 3, no entanto, os tratamentos de combinação não foram superiores a um único agente.[29] Alguns, além de não demonstrar resposta superior à monoterapia, apresentam aumento da toxicidade significativa (mielossupressão e cardíaca) com a adição de outros agentes.[52] Outro esquema de combinação de mesna, doxorrubicina (adriamicina), ifosfamida e dacarbazina (empregada) tem sido bem-sucedido em programas de neoadjuvância para sarcomas de extremidades em comparação com controles históricos, porém ainda existem poucos dados disponíveis relativos a outros sítios de tumores de partes moles. Em geral, a terapia de resgate para os pacientes foi associada com respostas pobres e pouca vantagem em termos de qualidade de vida.[53]

Mais recentemente, a gemcitabina foi investigada como agente inicial na doença avançada e para a terapia de resgate. Como agente único, os resultados têm sido decepcionantes, com taxas de resposta abaixo de 5%.[54] A combinação de gemcitabina e docetaxel em pacientes com leiomiossarcoma irressecável, no entanto, demonstrou resposta completa de 10% e resposta global de 53%. Acredita-se que esta seja uma combinação tolerável e ativa para pacientes tratados e não tratados.[55]

Disseminação intraperitoneal da doença é de difícil tratamento; uma abordagem promissora talvez seja a aplicação da terapia fotodinâmica.[56]

Em tumores estromais gastrointestinais avançados a resposta à quimioterapia clássica é insignificante.[57] Imatinibe demonstra taxa de resposta global objetiva de 53,7% e doença estável em 27,9% dos pacientes.[58] Acompanhamento demonstrou tempo médio de progressão de 24 meses e sobrevida global mediana de 57 meses.[59] Sunitinib tem demonstrado atividade em doentes imatinibe-refratários/intolerantes.[60]

Referências

1. Van Roggen JF, Hogendoorn PC. Soft tissue tumours of the retroperitoneum. Sarcoma 2000; 4: 17–26.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving Outcomes for People with Sarcoma: The Manual. London: NICE; 2006.
3. Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 4th edn. St Louis, Missouri, US: Mosby; 2001.

4. Strauss DC, Hayes AJ, Thway K et al. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. Br J Surg 2010; 97: 698–706.
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, Cancer Statistics 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62: 10-29.
6. Jemal et al, 2009. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59:225-249.
7. Porter, Baxter, Pisters, 2006. Porter G, Baxter NN, Pisters PW: Retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis of epidemiology, surgery, an d radiotherapy. Cancer 2006; 106:1610-1616.
8. Jemal, Thomas, Murray, Thun, 2002.J emal A, Thomas A, Murray T, Thun M: Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52:23-47.
9. Gronchi et al, 2009. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, et al: Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. J Clin Oncol 2009; 27:24-30.
10. Hueman MT, Herman JM, Ahuja N. Management of retroperitoneal sarcomas. Surg Clin North Am 2008; 88: 583–597.
11. Hughes MJ, Thomas JM, Fisher C, Moskovic EC. Imaging features of retroperitoneal and pelvic schwannomas. Clin Radiol 2005; 60: 886–893.
12. Neuhaus SJ, Barry P, Clark MA et al. Surgical management of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. Br J Surg 2005; 92: 246–252.
13. Economou JS, Sondak VK, Eilber FR: Generalconsiderations. In: Eilber FR, ed. The soft tissue sarcomas, Orlando: Grune and Stratton; 1987:3.
14. Karakousis, Velez, Emrich, 1985. Karakousis CP, Velez AF, Emrich LJ: Management of retroperitoneal sarcomas and patient survival. Am J Surg 1985; 150:376.
15. Rossi et al, 1993. Rossi CR, Nitti M, Foletto S, et al: Management of primary sarcomas of the retroperitoneum. Eur J Surg Oncol 1993; 19:355.
16. Rööser B, Willén H, Gustafson P, et al: Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue. Cancer 1991; 67:499.
17. Pezzi CM, Rawlings MS, Esgro JJ, et al: Prognostic factors in 227 patients with malignant fibrous histiocytoma. Cancer 1992; 69:2098.
18. Quek R, George S: Gastrointestinal stromal tumor: a clinical overview. Hematol Oncol Clin North Am 2009; 23:69-78.
19. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC: Biology of stromal tumors. J Clin Oncol 2004; 18:3813-3825.
20. Tschoep K, Kohlmann A, Schlemmer M, et al: Gene expression profiling in sarcomas. Crit Rev Oncol Hem 2007; 63:111-124.
21. Mowat AP, Clark CG: Presacral lipomata. Br J Surg 1961; 49:230.
22. Heyns CF: Pelvic lipomatosis: a review of its diagnosis and management. J Urol 1991; 146:267.
23. Klein FA, Vernon-Smith MJ, Kasenetz I, et al: Pelvic lipomatosis: 35 year experience. J Urol 1988; 139:998.
24. Mukherjee S, Pericleous S, Hutchins RR, Freedman PS: Asymptomatic giant adrenal myelolipoma. Urol J 2010; 7:66-68.
25. Clement PH: Intravenous leiomyomatosis of the uterus. Pathol Annu 1988; 23:153.
26. Weiss SW, Rao VK: Well differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum and miscellaneous sites: a follow up study of 92 cases with analysis of the incidence of "dedifferentiation.". Am J Surg Pathol 1992; 16:1051.
27. Forus A, Larramendy ML, Meza-Zepeda LA, et al: Dedifferentiation of a well-differentiated liposarcoma to a highly malignant metastatic osteosarcoma: amplification of 12q14 at all stages and gain of 1q22-q24 associated with metastases. Cancer Genet Cytogenet 2001; 125:100-111.
28. Dal Cin P, Sciot R, Panagopoulos I, et al: Additional evidence of a t(R:22) with EWS/CHOP fusion in myxoid liposarcoma: clinicopathological features. J Pathol 1997.182-437.
29. Malkowicz SB. Retroperitoneal Tumors. In Campbell-Wash Urology, Eds Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters, Elsevier-Saunders, 2012, Philadelphis, 1506- 15.
30. Demers ML, Curley SA, Romsdahl MM: Inferior vena cava leiomyosarcoma. J Surg Oncol 1992; 51:89.
31. Cardell BS, McGill DAF, Williams F: Leiomyosarcoma of inferior vena cava producing Budd-Chiari syndrome. J Pathol 1971; 104:283.
32. Ozello L, Stout AP, Murray MR: Cultural characteristics of malignant histiocytomas and fibrous xanthomas. Cancer 1963; 16:331.
33. Bizer LS: Fibrosarcoma: report of 64 cases. Am J Surg 1971; 121:586.
34. Cavazzana AO, Schmidt D, Ninfo V, et al: Spindle cell rhabdomyosarcoma: a prognostically favorable variant of rhabdomyosarcoma. Am J Surg Pathol 1992; 16:229.
35. Windham TC, Pisters PW: Retroperitoneal sarcomas. Cancer Control 2005; 12(1):36-43.
36. Rabin I, Chikman B, Lavy R, et al: Gastrointestinal stromal tumors: A 19 year experience. Isr Med Assoc J 2009; 12:98-101.
37. Anaya DA, Lahat G, Wang X, et al: Establishing prognosis in retroperitoneal sarcoma: a new histology-based paradigm. Soc Surg Oncol 2009; 16(3):667-675.
38. Ferrario T, Karakousis CP: Retroperitoneal sarcomas: grade and survival. Arch Surg 2003; 138:248-251.
39. Song, Harris, Raghavan, Norton, 2009. Song TK, Harris EJ, Raghavan S, Norton JA: Major blood vessel reconstruction during sarcoma surgery. Arch Surg 2009; 144:817-822.
40. Quinones-Baldrich W, Alktaifi A, Eilber F, ilber F. Inferior vena cava resection and reconstruction for retroperitoneal tumor excision. J Vasc Surg. 2012 May;55(5):1386-93.
41. Gronchi A, Casali PG, Fiore M, et al: Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. Cancer 2004; 100:2448-2455.
42. Bonvalot S, Miceli R, Berselli M, et al: Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. Ann Surg Oncol 2010; 17(6):1507-1514.
43. Stojadinovic et al, 2002. Stojadinovic A, Leung D, Hoos A, et al: Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. Ann Surg 2002; 235:424-434.
44. Thomas DM, O'Sullivan B, Gronchi A: Current concepts and future perspectives in retroperitoneal soft-tissue sarcoma management. Expert Rev Anticancer Ther 2009; 9:1145-1157.
45. Wang UN, Zhu WQ, Shen ZZ, et al: Treatment of locally recurrent soft tissue sarcomas of the retroperitoneum: report of 30 cases. J Surg Oncol 1994; 56:213.
46. Yeh JJ, Singer S, Brennan MF, et al: Effectiveness of palliative procedures for intra-abdominal sarcomas. Ann Surg Oncol 2005; 12(12):1084-1089.
47. Gutierrez JC, Eduardo AP, Moffat FL, et al: Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers?. Ann Surg 2007; 245(6):952-958.
48. Abbott AM, Habermann EB, Parsons HM, Tuttle T, Al-Refaie W. Prognosis for primary retroperitoneal sarcoma survivors: a conditional survival analysis. Cancer. 2012 Jul 1;118(13):3321-9.
49. Pisters PW, Ballo MT, Fenstermacher MJ: Phase I trial of preoperative concurrent doxorubicin and radiation therapy, surgical resection and intraoperative EBRT for patients with localized retroperitoneal sarcoma. J Clin Oncol 2003; 21:3092-3097.
50. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al: A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer 2008; 113:573-581.
51. Gold JS, DeMatteo RP: Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. Ann Surg 2006; 244:176-184.
52. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al: Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol 1995; 113:1537.
53. O'Sullivan B, Bell RS: Has "MAID" made it in the management of high risk soft tissue sarcoma?. Int J Radiat Oncol Biol Physiol 2003; 56:1117-1127.
54. Okuno S, Ryan LM, Edmonson JH, et al: Phase II trial of gemcitabine in patients with advanced sarcoma: (E1797): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer 2003; 97:1969-1973.
55. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al: Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. J Clin Oncol 2002; 20:2824-2831.
56. Bauer TW, Hahn SM, Spitz FR, et al: Preliminary report of photodynamic therapy for intraperitoneal sarcomatosis. Ann Surg Oncol 2001; 8:254-259.
57. Edmonson JH, Marks RS, Buckner JC, Mahoney MR: Contrast of response to cacarbazine, mitomyin, doxorubicin, and cisplatin (DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. Cancer Invest 2002; 20:605-612.
58. Demetri GD: Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective typrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571). Eur J Cancer 2002; 38:S52-S59.
59. Blanke CD, Demetri GD, von Hehren M, et al: Long term results from a randomized phase II trial of standard versus higher dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic GIST expressing KIT. J Clin Oncol 2008; 26:620-625.
60. Demetri GD, Heinrich MC, Fletcher JA, et al: Molecular target modulation, imaging, and clinical evaluation of GIST patients treated with sunitinib malate after imatinib failure. Clin Cancer Res 2009; 15:5902-5909.

Capítulo 67

Dr. Francisco Paulo da Fonseca

Tumores uroteliais do trato urinário superior (cálices, pélvis e ureter): epidemiologia, classificação, diagnóstico e estadiamento

Palavras-chave: tumor do trato urinário superior, diagnóstico, fatores prognósticos

Introdução

Os tumores uroteliais do trato urinário superior (TUS) são definidos como neoplasias que se desenvolvem no urotélio dos cálices até o ureter terminal. Portanto, o paciente portador do TUS deve ser visto com atenção pelo risco de desenvolver a doença no seu seguimento em todo urotélio. São tumores raros que correspondem a 5-10% dos tumores uroteliais, sendo os pielocaliciais mais comuns que os ureterais e podem estar associados a várias síndromes familiares.[1] O uso frequente dos métodos de imagem e da endoscopia têm provocado a migração para estádios menos avançados.[2] O prognóstico desta neoplasia está relacionado principalmente ao estádio e grau, mas outros fatores anatomopatológicos colaboram para estabelecer o prognóstico, sendo úteis para o planejamento terapêutico e seguimento.[3] Os tumores do TUS são invasivos em 60% ao diagnóstico e apresentam metástases linfonodais em 30-40% dos casos.[1]

Epidemiologia

O pico de incidência desta neoplasia é entre 70 e 80 anos, sendo rara antes dos 40 anos; e acomete 2-3 vezes mais homens que mulheres.[4] Nos Estados Unidos, entre 1973 e 1996 foram identificados 9.072 casos de neoplasias uroteliais do TUS, incluindo 59,4% da pelve renal e 40,6% do ureter.[5] Em duas décadas, a idade de incidência anual ajustada de tumores da pelve renal permaneceu inalterada, ocorrendo 1 ou 2 casos novos em 100.000 habitantes/ano.

O câncer vesical ocorre concomitantemente com o TUS em 8-13% dos casos. Os portadores de neoplasia primária têm risco de 30-51% de desenvolver neoplasia na bexiga.[4] Comprometimento do rim contralateral ocorre em 2-6% dos pacientes já tratados da neoplasia primária, o que significa que esses pacientes devem ser acompanhados com exames de imagem e citologia oncótica urinária.[6,7] É importante destacar que esta é uma doença pan-urotelial e que o tratamento do tumor primário é apenas reflexo do local onde a neoplasia se iniciou. Vários testes imunohistoquímicos e de biologia molecular já foram e/ou estão sendo pesquisados, mas ainda não são empregados na prática pelo alto custo e dificuldade de execução em laboratórios comuns.

Em estudo recente, com 99.338 pacientes com câncer de bexiga detectado de 1988-2003 (EUA), 768 (0,8%) desenvolveram câncer no TUS, com média de aparecimento de 33 meses. Desses tumores, 71% se desenvolveram em 5 anos do diagnóstico do câncer de bexiga e 6% em mais de 10 anos. Na análise multivariada, os tumores de alto grau (HR 2,16; 95% IC 1,71-2,74) e os não músculo invasivos (pTa, pT1) (HR 1,16; 95% IC 0,97-1,39) foram preditores de recorrência de tumores no TUS. São mais propensos a se desenvolver no seguimento de pacientes com tumores de bexiga localizados próximos ao trígono vesical (HR 1,76; 95% IC 1,48-2,09).[8] Volkmmer et al. (2009) descreveram quatro fatores de risco para recorrência no TUS após cistectomia radical: história de Ca *in situ* (RR 2,3), Ca vesical recorrente (RR 2,6), cistectomia para tumores

não músculo invasivo (RR 3,8) e tumor com envolvimento em ureter distal no espécime da cistectomia (RR 2,7).[9]

As taxas de sobrevida câncer-específicas em 5 anos dos pacientes com tumores pT1N0 (N = 739), pT2N0 (N = 422), pT3N0 (N = 691), pT4N0 (N = 190) e TN (1-3) (N = 257) foram respectivamente, 93,5; 86,2; 64,5; 54,7 e 35%. Quanto aos pacientes pT1-2N1-3 (N = 41) e pT3-4N1-3 (N = 216) foram respectivamente 68,9 e 28,7% (p = 0,006). Na análise multivariada, estádios pT e pN (p < 0,001), assim como grau tumoral (p < 0,001) foram preditores independentes da sobrevida.[3] Rosigno et al. (2012) avaliaram 148 tumores classificados no estádio pT3a e 136 no estádio pT3b. Estes últimos tinham tumores de alto grau, arquitetura séssil (p = 0,02) e tiveram maior risco de recorrência em 5 anos: 55% *versus* 42%, p = 0,012) e mortalidade câncer-específica de 48% *versus* 40%, p = 0,04). Invasão linfonodal, linfovascular e arquitetura tumoral foram associadas com morte câncer-específica. Entretanto, a subclassificação não se associou com recorrência ou morte câncer-específica na análise multivariada.[10]

Classificação

A classificação e morfologia dos tumores do TUS são similares às da bexiga. O aspecto endoscópico é semelhante, podendo ser diferenciados os tumores papilíferos não músculo invasivos (tumores uroteliais papilíferos de baixo potencial de malignidade, carcinoma papilíferos de baixo grau e de alto grau), lesões planas ou carcinomas *in situ* e os carcinomas invasivos.[11]

Epidemiologia e fatores de risco

Como referido, os TUS ocorrem 2-3 vezes mais em homens do que em mulheres, embora estas possam apresentar doença com estádio mais avançado e alto grau. Afetam com mais frequência indivíduos brancos nos Estados Unidos. Não há predileção de lado e menos de 3% são sincrônicos e bilaterais.[7]

A epidemiologia dos tumores do TUS é similar à do carcinoma urotelial da bexiga e entre os fatores de risco das neoplasias inclui o tabagismo (2,5-7 vezes mais frequente), exposição a produtos químicos industriais (tintas, petróleo, plásticos, borracha e couro) e irritação crônica (cálculo e infecção).[4,12]

O risco do desenvolvimento de tumores causado pelo tabagismo parece estar ligado à dose do seu consumo, com taxa 7,2 vezes maior que os não fumantes, para fumantes com mais de 45 anos. O risco diminui parcialmente após cessação do tabagismo, sendo que ex-fumantes possuem risco aumentado de 2 vezes em relação a não fumantes.[12]

O abuso de analgésicos é fator de risco conhecido para desenvolver carcinomas uroteliais do TUS. A nefropatia, desenvolvida secundária ao abuso de analgésicos contendo fenacetina, está associada com insuficiência renal causada por necrose papilar, capiloesclerose (aumento da membrana basal em torno de capilares subepiteliais é patognomônico) e tumores do TUS. A necrose papilar renal e o consumo de fenacetinas parecem ser fatores independentes e aumentam o risco se associadas. Cada uma apresenta risco relativo de 6,9 e 3,6, respectivamente, mas juntas aumentam o risco para 20 vezes. Nas regiões onde o ocorreu abuso da fenacetina, a incidência do câncer renal pode representar até 24% das neoplasias, com risco relativo que variou de 2,4 a 12 vezes e mostram evidência da relação dose-resposta. Ao contrário, na maioria dos pacientes com TU da pelve renal, a relação masculino-feminino é menor para tumores relacionados a analgésicos e a média de idade dos pacientes na apresentação é cerca de cinco anos mais jovem.[12]

A maior incidência mundial dos tumores do TUS está nos países Bálcãs, principalmente restrita a áreas rurais e corresponde a 40% de todas as neoplasias renais com diminuição nos últimos anos.[13] Pacientes com nefropatia endêmica, descrita nos países Bálcãs (Albânia, Bósnia e Herzegovina, Bulgária, Grécia, República da Macedônia, Montenegro, Sérvia, Kosovo, entre outros) têm alta frequência de tumores do TUS, com risco 100-200 vezes maior que em indivíduos não acometidos pela doença. Curiosamente, o risco para neoplasia urotelial de bexiga não se altera. Como na nefropatia por abuso de analgésicos, também na nefropatia dos Bálcãs pode ocorrer bilateralidade e múltiplos tumores uroteliais. Os pacientes são mais comumente diagnosticados entre a 3ª e 5ª décadas de vida e a incidência de tumores bilaterais é de cerca de 10%. A etiologia exata da doença é desconhecida, mas pode estar associada à presença de silicatos na água e/ou toxinas fúngicas oriundas de alimentos consumidos, como a ocratoxina A.[14,15]

A nefropatia da erva chinesa tem sido associada ao desenvolvimento de neoplasias do TUS e ocorre em 90% dos casos. Esta doença foi descrita originalmente em mulheres belgas, inscritas em uma clínica de emagrecimento. A causa atribuída da nefropatia foi a ingestão de ervas chinesas que contêm o agente causador, supostamente o ácido aristolóquico. Aproximadamente 40% dos pacientes portadores dessa nefropatia têm neoplasia do TUS.[15]

Blackfoot disease é uma doença vascular periférica, atribuída à exposição crônica ao arsênico. É endêmica em Taiwan e associada com uma incidência anormalmente elevada de insuficiência renal e tumor do TUS. A causa postulada pode estar relacionada à ingestão de compostos em água de poço e os pacientes apresentam sobrevida em 5 anos de 58,7% nos expostos e de 72,4% nos não expostos.[16]

Várias síndromes familiares têm sido associadas

com o desenvolvimento de carcinoma urotelial do TUS como o carcinoma não-polipoide colorretal hereditário (síndrome de Lynch II e síndrome de Muir-Torre). A síndrome de Lynch II é caracterizada pelo desenvolvimento precoce de tumores colônicos (sem polipose) e neoplasias extracolônicas, incluindo os tumores de TUS. Estes aparecem em pacientes mais jovens (média de 55 anos), afetam pacientes em mais de 22 vezes que na população geral, sendo as mulheres mais afetadas. Estes pacientes devem ser monitorados e o aconselhamento genético é importante para se conhecer o risco.[17]

O desenvolvimento de carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma tem sido relacionado a infecção crônica bacteriana associada com cálculo urinário e obstrução. Exposição a ciclofosfamida, um agente alquilante, também parece conferir um risco aumentado para desenvolvimento de tumores do TUS.[18]

Diagnóstico

O sinal mais frequente da presença de tumores do TUS é a hematúria, seja macroscópica (hematúria franca ou total) ou microscópica. Pode ser observada em 60-80% dos pacientes. Dor no flanco é o segundo sintoma mais comum, ocorrendo em 20-40% dos pacientes. Pode ser leve e crônica, sendo secundária a obstrução gradual das vias excretoras, causando hidronefrose; ou pode ser intensa e aguda, mimetizando cólica renal, geralmente causada por obstrução por coágulos. Até 15% dos pacientes são assintomáticos e diagnosticados por exames de imagens indicados por razões diversas.

Exames de imagem

A urografia excretora, exame tradicional na avaliação do TUS pode detectar alterações no sistema pielocalicial, mostrando distorções, obstrução e falhas de enchimento em pacientes com tumores uroteliais. Entretanto, esta tem perdido espaço para a tomografia computadorizada, considerada "padrão ouro" para o diagnóstico do tumor do TUS. A sensibilidade da tomografia pode chegar a 96%, com especificidade de 99% para lesões papilíferas entre 5-10 mm. Lesões menores do que 5 mm podem não ser visualizadas. A importância da tomografia e/ou ressonância magnética está na possível avaliação linfonodal, mas ainda com resultados modestos para linfonodos menores do que 1 cm. Ainda pode avaliar a presença de metástase em vísceras toracoabdominais e no esqueleto, além de permitir a determinação da funcionalidade do rim contralateral.[19,20]

Pacientes com diagnóstico incerto podem requerer ureteroscopia e pielografia retrógrada para melhor definição. A obstrução é sinal de doença avançada e confere prognóstico mais reservado. A doença pode, em raros casos, principalmente em herança familial, ter apresentação bilateral e merecer conduta conservadora (Figuras 1, 2 e 3).

Figura 1. *Pielografia ascendente mostrando falha de enchimento em pelve renal.*

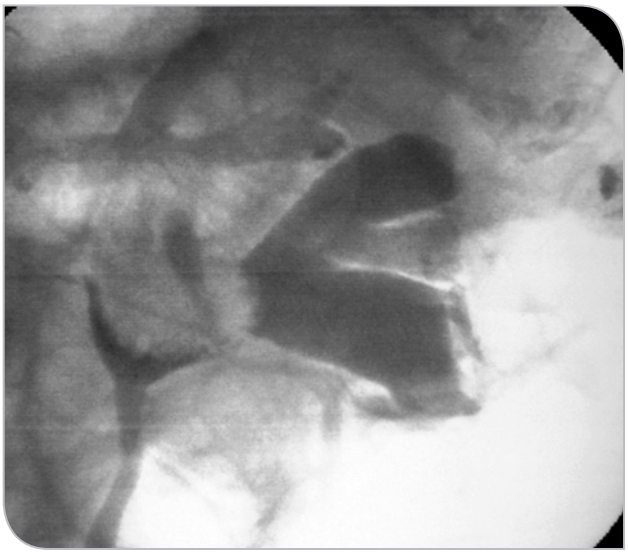
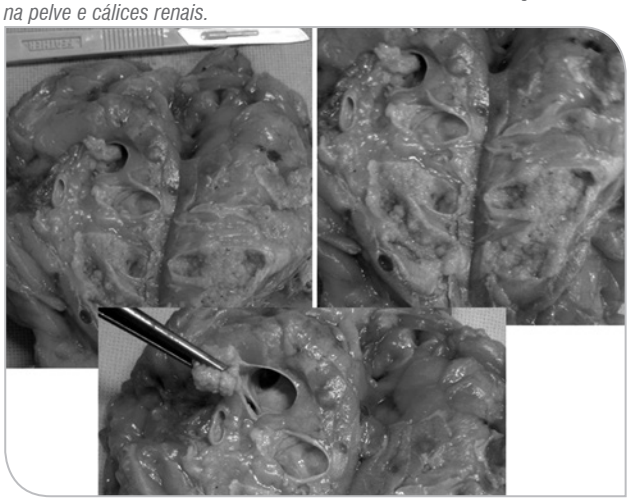


Figura 2. *Ressonância nuclear magnética sem (A) e com (B) contraste mostrando lesão tumoral proveniente do urotélio da pelve renal à direita, causando hidronefrose e retardo na excreção de contraste.*

Figura 3. Produto de nefrouretectomia radical, mostrando doença multifocal na pelve e cálices renais.



Ureteroscopia com biópsia

Os avanços técnicos nos equipamentos levaram ao surgimento dos ureteroscópios de pequeno calibre e flexíveis, possibilitando acesso aos cálices renais. Este avanço melhorou a avaliação do TUS nos pacientes com suspeita de tumores uroteliais e sem diagnóstico definitivo pelos exames de imagem. A acurácia do diagnóstico pode aumentar de 75% com uso da urografia excretora para 85-90% quando associada à ureteroscopia. Além da visualização do tumor, a ureteroscopia possibilita a realização da biópsia de lesões suspeitas. Uma boa correlação histológica (78% a 92%) entre a biópsia por ureteroscopia e a patologia após a nefroureterectomia tem sido descrita. Tavora et al. em estudo retrospectivo 76 biópsias de pelve e ureter avaliaram pacientes suspeitos de neoplasia urotelial e concluíram que a dificuldade em diagnosticar alguns casos ocorreu principalmente em função do tamanho limitado da biópsia, a artefatos de cauterização e a arquitetura distorcida.[21] El-Hakim et al. demonstraram que a aparência da lesão na ureteroscopia teve correlação com o grau e estádio do tumor em apenas 70% dos casos, sugerindo a necessidade da biópsia.[22] A identificação do grau da lesão por meio da biópsia possui boa correlação com o estadiamento do tumor. Entre os tumores de baixo grau na biópsia, 85% a 100% são não invasivos; entre os de alto grau , 60% a 90% são invasivos.[23]

Na análise multivariada, ajustada para local do tumor e idade, a hidronefrose e alto grau do tumor na ureteroscopia foram associados significativamente com carcinoma músculo invasivo (HR 12,0 e 4,5, respectivamente, cada $p < 0,001$), mas não à citologia oncótica (HR 2,3, $p = 0,17$). Contudo, as três variáveis foram associadas independentemente com doença não-órgão confinada (HR 5,1, $p < 0,001$; HR 3,9, $p < 0,001$; e HR 3,1, $p = 0,035$, respectivamente). Os três testes combinados aumentaram significativamente a predição do estádio dos tumores do TUS.[24]

Considerando-se a associação frequente entre os tumores uroteliais de trato alto com os tumores de bexiga, cistoscopia é mandatória em todos os casos para excluir a presença de tumores sincrônicos de bexiga.

Citologia oncótica urinária

Citologia oncótica urinária é útil no diagnóstico de pacientes com carcinoma urotelial do TUS, principalmente quando associado a outros métodos diagnósticos. Em geral, a sensibilidade da citologia depende diretamente do grau do tumor e tem variado de 20% para tumores de baixo grau até 75% no caso de tumores de alto grau. Brien et al. analisando 469 pacientes com carcinoma urotelial do TUS demonstraram que a citologia oncótica isolada foi imperfeita para estadiar a doença. Quando a citologia foi incorporada em uma análise incluindo exames de imagem e ureteroscopia, o valor preditivo positivo de doença não órgão confinado chegou a 73% quando três variáveis estavam alteradas (presença de hidronefrose, tumor de alto grau pela ureteroscopia e citologia positiva). Quando as três variáveis apresentavam-se normais, o valor preditivo negativo para doença não órgão confinado chegou a 100%.[24]

O uso da citologia oncótica também é útil no acompanhamento pós-operatório de cirurgias com preservação renal (ressecção ou ablação com laser do tumor). Como altas taxas de recorrência local têm sido descritas após estas técnicas, o seguimento rigoroso pós-operatório é essencial. Nos casos de pacientes submetidos nefroureterectomia, a citologia ajuda no diagnóstico de tumores contralaterais e em recorrências vesicais. As recorrências em bexiga após nefroureterectomia podem chegar a 50%. Tumores contralaterais após nefroureterectomia tem incidência de 2% a 4%.[24]

Fatores prognósticos

Os pacientes mais idosos têm tendência a apresentar doença mais avançada e agressiva, com pior sobrevida câncer-específica, possivelmente relacionada à biologia tumoral mais indiferenciada.[25] O sexo não tem influência na sobrevida câncer-específica[26], mas o índice de massa corpórea > 30 é preditor independente de pior sobrevida câncer-específica.[27]

Estadiamento tumoral é o fator prognóstico de sobrevida mais importante, existindo piora à medida que o estadiamento progride. A diminuição mais significativa na sobrevida ocorre em pacientes com tumores pT3, onde há invasão da gordura perirrenal ou periureteral.[28-30]

Grau tumoral é também fator prognóstico para sobrevida de pacientes com carcinoma urotelial de TUS, por ser preditor de estádio patológico mais avançado. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Sociedade Internacional de Patologia Urológica (SIUP), em 1998, reclassificaram o grau tumoral dos carcinomas uroteliais considerando tumores de baixo e alto grau. Tumores de

alto grau são mais agressivos, com maior predisposição de invadir tecidos adjacentes e se disseminar localmente ou a distância, levando a pior sobrevida livre de recorrência e sobrevida câncer-específica.[23]

Outros fatores de pior prognóstico já foram descritos na literatura, como hidronefrose, necrose tumoral, invasão linfovascular e presença de carcinoma *in situ*. Yto et al. em 2011[31-34], avaliaram 67 pacientes com hidronefrose, que foi associada com tumor ureteral (p = 0,0307), maior estádio pT (p = 0,0002) e invasão linfovascular (p = 0,0014). A hidronefrose mais avançada não foi associada a mortalidade câncer-específica e sobrevida livre de metástase. Na análise multivariada pré-operatória hidronefrose foi fator preditivo para estádio patológico mais avançado (≥ pT3) (HR 4,98, p = 0,0228), invasão linfovascular positiva (HR 6,37, p = 0,0022) e grau 3 (HR 2,98, p = 0,0311).[35] Necrose tumoral maior do que 10% da área do tumor pode ser fator preditor independente para sobrevida câncer-específica. A invasão linfovascular está relacionada à micrometástase, sendo preditor de pior sobrevida câncer-específica por estar relacionada com aspecto séssil do tumor, invasão linfonodal, alto grau tumoral, concomitante CIS, caracterizando pacientes suspeitos para doença disseminada oculta ao diagnóstico. Alguns autores defendem a tese de que tumores ureterais são mais agressivos do que os de pelve renal atribuído à camada mais fina ureteral, levando a uma maior facilidade da invasão extramural da neoplasia. Este fato foi comprovado em recente estudo multi-institucional.[32,36,37] Favaretto et al., analisando 253 pacientes submetidos a nefroureterectomia por carcinoma urotelial do TUS mostraram que a localização do tumor (pelve renal ou ureter) não foi preditor de recorrência vesical, metastática ou de sobrevida câncer-específica[38], fato contestado por outros autores.[19,39]

A presença do carcinoma *in situ* na bexiga é fator de risco independente para desenvolvimento de tumor no TUS. A sobrevida livre de doença e sobrevida câncer-específica em 5 anos foi de 53% e 59% nos pacientes com CIS prévio vesical e de 71% e 75% naqueles sem história de CIS vesical (p = 0,031 e p = 0,045, respectivamente), fato este confirmado como preditor independente para recidiva da doença e mortalidade câncer-específica depois da nefroureterectomia (p = 0,006 e p = 0,045, respectivamente) [40] (Tabela 1).

Estadiamento do tumor, nódulo linfático e metástase (TNM)

O estadiamento pelo sistema TNM (2009), da União Internacional Contra o Câncer (UICC) é o mais usado.

Tabela 1. *Estadiamento dos tumores de pelve renal e ureter.*

T - Tumor primário	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência do tumor primário
Ta	Carcinoma papilífero não invasivo
Tis	Carcinoma *in situ*: "tumor plano"
T1	Carcinoma papilífero invade o tecido conjuntivo subepitelial
T2	Tumor invade a camada muscular
T3	(Ureter) Tumor invade a gordura periureteral (Tumor da pelve renal) Tumor invade além da muscular até a gordura peripélvis ou parênquima renal
T4	Tumor invade órgãos adjacentes, ou invade rim com comprometimento da gordura perinefrética
N - Linfonodos regionais	
NX	Linfonodos não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional
N1	Metástase, em um único linfonodo, com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
N2	Metástase, em um único linfonodo, com mais de 2 cm até 5 cm em sua maior dimensão, ou em múltiplos linfonodos, nenhum com mais de 5 cm em sua maior dimensão
N3	Metástase, em linfonodo com mais de 5 cm em sua maior dimensão
M - Metástase distante	
MX	Metástase distante não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase distante
M1	Metástase a distância

Referências

1. Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J, Boehle A, Kaasinen E, Sylvester R, Babjuk M, Oosterlinck W; European Association of Urology Guideline Group for urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract. [European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. European Association of Urology Guideline Group for urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract].
2. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Sagalowsky AI, Roscigno M, Montorsi F, Bolenz C, Weizer AZ, Wheat JC, Ng CK, Scherr DS, Remzi M, Waldert M, Wood CG, Margulis V; Upper-Tract Urothelial Carcinoma Collaborative Group. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? Urol Oncol. 2011 Nov-Dec;29(6):716-23.
3. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Sun M, Shariat SF, Alasker A, Pharand D, Widmer H, Arjane P, Graefen M, Montorsi F, Perrotte P, Karakiewicz PI. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tracturothelial carcinoma: a population-based study of 2299 patients. Eur J Cancer. 2009 Dec;45(18):3291-7.
4. Azémar MD, Comperat E, Richard F, Cussenot O, Rouprêt M. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance. Urol Oncol. 2011 Mar -Apr;29(2):130-6.
5. Rabbani F, Perrotti M, Russo P, Herr HW. Upper-tract tumors after an initial diagnosis of bladder cancer: argument for long-term surveillance. J Clin Oncol 2001, 19(1): 94-100.
6. Li WM, Shen JT, Li CC, Ke HL, Wei YC, Wu WJ, Chou YH, Huang CH. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. Eur Urol. 2010 Jun;57(6):963-9.
7. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, Galfano A, Bouygues V, Gardiman M, Martignoni G, Patard JJ, Artibani W, Ficarra V. Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: multi-institutional dataset from three European centers. Int J Urol. 2009 Feb;16(2):187-91.

8. Wright JL, Hotaling J, Porter MP. Predictors of upper tract urothelial cell carcinoma after primary bladder cancer: a population based analysis. J Urol. 2009 Mar;181 (3):1035-9.
9. Volkmer BG, Schnoeller T, Kuefer R, Gust K, Finter F, Hautmann RE. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer -who is at risk? J Urol. 2009 Dec;182(6):2632-7.
10. Roscigno M, Cha EK, Rink M, Seitz C, Novara G, Chromecki TF, Fritsche HM, Matsumoto K, Walton TJ, Carballido J, Filippo Da Pozzo L, Bertini R, Ficarra V, Otto W, Karakiewicz PI, Pycha A, Fajkovic H, Naspro R, Scherr DS, Montorsi F, Shariat SF. International validation of the prognostic value of subclassification for AJCC stage pT3 uppertract urothelial carcinoma of the renal pelvis. BJU Int. 2012 Sep;110(5):674-81.
11. Stewart GD, Bariol SV, Grigor KM, Tolley DA, McNeill SA. A comparison of the pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. BJU Int. 2005 Apr;95(6):791-3.
12. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, Rouprêt M. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. BJU Int. 2009 Nov;104(10):1436-40. Review.
13. Markovic N, Ignjatovic I, Cukuranovic R, Petrovic B, Kocic B, Stefanovic V. Decreasing incidence of urothelial cancer in a Balkan endemic nephropathy region in Serbia. A surgery based study from 1969 to 1998. Pathol Biol (Paris). 2005 Feb;53(1):26-9.
14. Radovanovic Z, Krajinovic S, Jankovic S, Hall PW, Petkovic S. Family history of cancer among cases of upper urothelial tumours in a Balkan nephropathy area. J Cancer Res Clin Oncol, 1985;110 (2): 181-3.
15. Arlt VM, Stiborová M, vom Brocke J, Simões ML, Lord GM, Nortier JL, Hollstein M, Phillips DH, Schmeiser HH. Aristolochic acid mutagenesis: molecular clues to the aetiology of Balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer. Carcinogenesis. 2007 Nov;28(11):2253-61. Review.
16. Tan LB, Chen KT, Guo HR. Clinical and epidemiological features of patients with genitourinary tract tumour in a blackfoot disease endemic area of Taiwan. BJU Int. 2008 Jul;102(1):48-54.
17. Rouprêt M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. Eur Urol. 2008 Dec;54(6):1226-36.
18. Ye YL, Bian J, Huang YP, Guo Y, Li ZX, Deng CH, Dai YP, Sun XZ. Primary mucinous adenocarcinoma of the renal pelvis with elevated CEA and CA19-9. Urol Int. 2011;87(4):484-8. Review.
19. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Sagalowsky AI, Roscigno M, Montorsi F, Bolenz C, Weizer AZ, Wheat JC, Ng CK, Scherr DS, Remzi M, Waldert M, Wood CG, Margulis V; Upper-Tract Urothelial Carcinoma Collaborative Group. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? Urol Oncol. 2011 Nov-Dec;29(6):716-23.
20. Wang LJ, Wong YC, Huang CC, Wu CH, Hung SC, Chen HW. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. J Urol. 2010 Jan;183(1):48-55.
21. Tavora F, Fajardo DA, Lee TK, Lotan T, Miller JS, Miyamoto H, Epstein JI. Small endoscopic biopsies of the ureter and renal pelvis: pathologic pitfalls. Am J Surg Pathol. 2009 Oct;33(10):1540-6.
22. El-Hakim A, Weiss GH, Lee BR, Smith AD. Correlation of ureteroscopic appearance with histologic grade of upper tract transitional cell carcinoma. Urology 2004, 63(4): 647-50.
23. Brown GA, Matin SF, Busby JE, Dinney CP, Grossman HB, Pettaway CA, Munsell MF, Kamat AM. Ability of clinical grade to predict final pathologic stage in upper urinary tract transitional cell carcinoma: implications for therapy. Urology. 2007 Aug;70(2):252-6.
24. Brien JC, Shariat SF, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, Uzzo RG, Wille M, Eggener SE, Terrell JD, Lucas SM, Lotan Y, Boorjian SA, Raman JD. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. J Urol. 2010 Jul;184(1):69-73.
25. Shariat SF, Chromecki TF, Cha EK, Karakiewicz PI, Sun M, Fradet Y, Isbarn H, Scherr DS, Bastian PJ, Pummer K, Fajkovic H, Sagalowsky AI, Ashfaq R, Doblinger M, Cote RJ, Lotan Y. Risk stratification of organ confined bladder cancer after radical cystectomy using cell cycle related biomarkers. J Urol. 2012 Feb;187(2):457-62.
26. Fajkovic H, Halpern JA, Cha EK, Bahadori A, Chromecki TF, Karakiewicz PI, Breinl E, Merseburger AS, Shariat SF. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. World J Urol. 2011 Aug;29(4):457-63. Review.
27. Ehdaie B, Chromecki TF, Lee RK, Lotan Y, Margulis V, Karakiewicz PI, Novara G, Raman JD, Ng C, Lowrance WT, Scherr DS, Shariat SF. Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. J Urol. 2011 Jul;186(1):66-72.
28. Kondo T, Nakazawa H, Ito F, Hashimoto Y, Toma H, Tanabe K. Impact of the extent of regional lymphadenectomy on the survival of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. J Urol. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1212-7.
29. Roscigno M, Shariat SF, Freschi M, Margulis V, Karakiewizc P, Suardi N, Remzi M, Zigeuner R, Bolenz C, Kikuchi E, Weizer A, Bensalah K, Sagalowsky A, Koppie TM, Raman J, Fernández M, Ströbel P, Kabbani W, Langner C, Wheat J, Guo CC, Kassouf W, Haitel A, Wood CG, Montorsi F. Assessment of the minimum number of lymph nodes needed to detect lymph node invasion at radical nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial cancer. Urology. 2009 Nov;74(5):1070-4.
30. Zigeuner R, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Weizer A, Kikuchi E, Remzi M, Raman JD, Bolenz C, Bensalah K, Capitanio U, Koppie TM, Kassouf W, Sircar K, Patard JJ, Fernández MI, Wood CG, Montorsi F, Ströbel P, Wheat JC, Haitel A, Oya M, Guo CC, Ng C, Chade DC, Sagalowsky A, Langner C. Tumour necrosis is an indicator of aggressive biology in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. Eur Urol. 2010 Apr;57(4):575-81.
31. 31. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, Lotan Y, Weizer A, Raman JD, Wood CG; Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. The Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Cancer. 2009 Mar 15;115(6):1224-33.
32. Novara G, Matsumoto K, Kassouf W, Walton TJ, Fritsche HM, Bastian PJ, Martínez-Salamanca JI, Seitz C, Lemberger RJ, Burger M, El-Hakim A, Baba S, Martignoni G, Gupta A, Karakiewicz PI, Ficarra V, Shariat SF. Prognostic role of lymphovascular invasion in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international validation study. Eur Urol. 2010 Jun;57(6):1064-71.
33. Ng CK, Shariat SF, Lucas SM, Bagrodia A, Lotan Y, Scherr DS, Raman JD. Does the presence of hydronephrosis on preoperative axial CT imaging predict worse outcomes for patients undergoing nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma? Urol Oncol. 2011 Jan-Feb;29(1):27-32.
34. Wheat JC, Weizer AZ, Wolf JS Jr, Lotan Y, Remzi M, Margulis V, Wood CG, Montorsi F, Roscigno M, Kikuchi E, Zigeuner R, Langner C,Bolenz C, Koppie TM, Raman JD, Fernández M, Karakiewizc P, Capitanio U, Bensalah K, Patard JJ, Shariat SF. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ confined urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. Urol Oncol. 2012 May-Jun;30(3):252-8.
35. Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, Miyajima A, Mikami S, Jinzaki M, Oya M. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. J Urol. 2011 May;185(5):1621-6.
36. Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, Pignot G, Ariane MM, Saint F, Hoarau N, Adam E, Azemar MD, Bensadoun H, Cormier L, Cussenot O,Houlgatte A, Karsenty G, Bruyère F, Maurin C, Nouhaud FX, Phe V, Polguer T, Roumiguié M, Ruffion A, Rouprêt M; French Collaborative National Database on UUT-UC. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. Eur Urol. 2011 Dec;60(6):1258-65.
37. Remzi M, Haitel A, Margulis V, Karakiewicz P, Montorsi F, Kikuchi E, Zigeuner R, Weizer A, Bolenz C, Bensalah K, Suardi N, Raman JD,Lotan Y, Waldert M, Ng CK, Fernández M, Koppie TM, Ströbel P, Kabbani W, Murai M, Langner C, Roscigno M, Wheat J, Guo CC, Wood CG, Shariat SF. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients. BJU Int. 2009 Feb;103(3):307-11.
38. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, Godoy G, Adamy A, Kaag M, Bochner BH, Coleman J, Dalbagni G. The effect of tumor location on prognosis in patients treated with radical nephroureterectomy at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Eur Urol. 2010 Oct;58(4):574-80.
39. Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, Liberman D, Sun M, Lughezzani G, Widmer H, Arjane P, Pharand D, Fisch M, Graefen M, Montorsi F, Perrotte P, Karakiewicz PI. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. J Urol. 2009 Nov;182(5):2177-81.
40. Youssef RF, Shariat SF, Lotan Y, Wood CG, Sagalowsky AI, Zigeuner R, Langner C, Montorsi F, Bolenz C, Margulis V. Prognostic effect of urinary bladder carcinoma in situ on clinical outcome of subsequent upper tract urothelial carcinoma. Urology. 2011 Apr;77(4):861-6.

Capítulo 68

Dr. Gilberto Saber
Dr. João Sérgio de Carvalho Filho
Dr. Luís César Zaccaro da Silva

Carcinoma de células transicionais do trato genitourinário superior – tratamento

Palavras-chave: carcinoma urotelial, nefroureterectomia, ureterectomia, tratamento endoscópico, carcinoma de células transicionais

Introdução

O tratamento dos tumores uroteliais do trato urinário superior (TUS) tem sofrido modificações recentes em função das inovações tecnológicas, principalmente aquelas relacionadas aos procedimentos minimamente invasivos.

A relativa baixa frequência desses tumores aliada ao baixo número de estudos prospectivos randomizados limitam a sua avaliação terapêutica.[1]

No entanto, recentes publicações como os *guidelines* da Associação Europeia de Urologia e da NCCN têm papel fundamental na uniformização das condutas frente aos tumores uroteliais do TUS.[2]

O tempo de espera entre o diagnóstico e o tratamento desse tipo tumoral não deve exceder três meses em razão do risco de progressão da doença.[3-5]

Nefroureterectomia com ressecção de *cuff* vesical

A nefroureterectomia com ressecção de retalho vesical é o tratamento "padrão ouro" no tumor urotelial de TUS.[2]

Dados recentes mostram não haver diferenças nos resultados oncológicos quando comparamos as técnicas aberta ou laparoscópica na abordagem do rim e do ureter superior e médio.[6-11]

Todas as técnicas laparoscópicas (transperitoneal, retroperitoneal ou "*hand assisted*") mostram benefícios de menor morbidade quando comparadas à técnica aberta.[12] A incisão utilizada para retirada da peça cirúrgica (Pfannenstiel ou Gibson) pode ser estrategicamente posicionada para a dissecção do ureter distal e *cuff* vesical. Embora o implante tumoral nos portais laparoscópicos tenha sido reportado, sua ocorrência não parece ser maior que a taxa de implante na ferida cirúrgica quando se utiliza a técnica aberta.[13]

Ao utilizar a técnica laparoscópica no tratamento desse tipo de tumor alguns princípios devem ser respeitados:[14]

- Evitar a abertura do sistema urinário;
- Evitar o contato direto das pinças com o tumor;
- O morcelamento não deve ser realizado;
- A peça deve ser retirada em bloco único e totalmente ensacada.

Várias técnicas têm sido descritas para a abordagem do ureter distal e ressecção do *cuff* vesical (ressecção transuretral, intussuscepção, laparoscópica pura e aberta).[15] Não há estudos mostrando superioridade de uma técnica sobre a outra em termos de sobrevida.[16] Entretanto a técnica totalmente laparoscópica parece ser associada a maiores taxas de recorrência local.[17]

Linfadenectomia

A linfadenectomia não possui papel terapêutico na doença localizada.[18,19] Na doença localmente avançada (T3 ou T4) e naquelas em que há forte suspeita de comprometimento ganglionar em exames de imagem a linfadenectomia pode exercer algum papel terapêutico.[20,21]

O maior benefício demonstrado para a linfadenectomia é a sua capacidade de melhor estadiar a doença.

Os limites da linfadenectomia não estão muito bem estabelecidos, mas é aceito que linfonodos paraaórticos e

hilares à esquerda e paracavais e hilares à direita possam ser removidos durante a nefroureterectomia.[20-22]

Cirurgias preservadoras do rim

O tratamento cirúrgico conservador poupa o paciente da morbidade da nefroureterectomia.[23]

Deve ser utilizada em situações imperativas como pacientes portadores de insuficiência renal crônica não dialítica, rim único ou em pacientes de alto risco cardiovascular.

Em pacientes com rim contralateral normal essa tática pode ser utilizada em casos selecionados, ou seja, tumores de baixo grau e baixo estadiamento.[24]

Ureterectomia segmentar

É a técnica que produz espécimens anatomopatológicos mais adequados. Está indicada em tumores ureterais que não podem ser removidos por via endoscópica, quando as técnicas endoscópicas não estão disponíveis, ou em tumores multicêntricos quando se planeja a manutenção da unidade renal.[25]

A ureteroureterostomia pode ser útil em tumores de ureter superior e médio enquanto a ureterectomia distal com ressecção de *cuff* vesical e ureteroneocistostomia é reservada a tumores distais.[26] Em algumas situações, técnicas de bexiga psoica ou retalho de Boari podem ser necessários para a reconstrução do trato urinário.

Com relação a resultados, a ressecção segmentar do ureter proximal e médio tem taxas de recorrência maiores que a ureterectomia distal.[27]

Tratamento ureteroscópico

Pode ser uma opção em casos selecionados. Sua vantagem é permitir menor morbidade cirúrgica sem violar o sistema urinário diminuindo assim a chance de implante tumoral em tecidos adjacentes. As desvantagens são o menor campo visual e a limitação quanto ao volume tumoral acessível por meio desta técnica.[28]

Ureteroscópios rígidos possuem um maior campo visual permitindo maiores ressecções, no entanto há dificuldade na abordagem de tumores renais ou ureterais superiores.[28] Ureteroscópios flexíveis permitem ressecções mais proximais no TUS, mas com a desvantagem de ter campo visual menor e obtenção de espécimens anatomopatológicos de tamanho limitado.[29]

No tratamento de tumores por via endoscópica é preconizada a utilização de ressecção a frio das lesões, acompanhada de cauterização do leito tumoral com auxílio de laser.[29] A fonte de energia de preferência a ser utilizada no ureter é o Holmium-Yag Laser. Este laser possui menor penetração nos tecidos (cerca de 0,5 mm) e cortes mais precisos, proporcionando excelente hemostasia, eficiente ablação tumoral com menor risco de perfuração ureteral.[30,31]

No manejo minimamente invasivo dos tumores uroteliais do TUS o paciente deve estar ciente do maior risco de recorrência local relacionado a esta técnica e da necessidade de seguimento rigoroso.[19]

É importante salientar que há um maior risco de subestadiamento e subgraduação com os espécimens anatomopatológicos obtidos com a abordagem unicamente endoscópica.[29]

Acesso percutâneo

É uma opção de acesso minimamente invasiva que permite o tratamento de tumores de grande volume no rim ou em localização impeditiva para o manejo ureteroscópico.[32] Sua desvantagem é a violação do trato urinário com maior risco de implante nos tecidos adjacentes.[33]

O local das punções deve ser estrategicamente dirigido para o maior sucesso da técnica. Tumores calicinais deverão ser abordados por meio de punções nos relativos cálices o mais distalmente possível. Tumores de pelve renal e junção ureteropiélica são mais bem acessados com punções de cálice médio ou superior.[1]

Novamente a ressecção a frio do tumor, associada a cauterização do leito com auxílio de laser é a técnica mais utilizada. Uma nefrostomia deve ser deixada no sítio de punção o que permitirá uma segunda avaliação local 2 semanas após o primeiro procedimento.[34] Essa nefrostomia também possibilita uma via para um tratamento tópico adjuvante quando necessário.[33]

Tratamento adjuvante

Tratamento tópico adjuvante

Há apenas um estudo prospectivo randomizado que compara a eficiência de uma dose única de mitomicina C após a nefroureterectomia, o que ocasionaria uma diminuição no risco de recorrência vesical em um ano de seguimento.[35]

Entretanto, a instilação anterógrada de BCG ou mitomicina C em baixas pressões pode ser útil para diminuição da recorrência tumoral ou tratamento do carcinoma *in situ* associado ao tumor urotelial do TUS.[36]

Por vezes a aplicação retrógrada desses agentes supracitados com auxílio de cateteres ureterais ou do efeito refluxivo proporcionado pelo cateter duplo J pode ser utilizada. No entanto essa tática pode ser perigosa pelo risco de obstrução ureteral com represamento da droga no sistema urinário, causando maior risco de absorção sistêmica dos agentes.[37]

Não há estudos definindo qual a dose ideal ou qual o melhor esquema de utilização das drogas no tratamento tópico adjuvante.

Radioterapia

Existem poucos estudos relevantes mostrando benefício da radioterapia adjuvante isolada ou associada a quimioterapia na sobrevida global ou sobrevida livre de recorrência.[38,39]

Quimioterapia

A quimioterapia com base em platina é utilizada com o racional de que o tratamento dos tumores uroteliais do TUS deva ser semelhante àquele utilizado no carcinoma de células transicionais da bexiga uma vez que se tratam de células de mesma linhagem.[40]

Os maiores empecilhos para o uso de quimioterapia nesses pacientes é a limitada função renal após a nefroureterectomia e a nefrotoxicidade dos agentes utilizados.[41,42]

Ao contrário do que se imaginava o uso de quimioterapia neoadjuvante obedecendo ao princípio utilizado no tratamento dos tumores de células transicionais da bexiga não mostrou benefícios sendo que seu uso não está jusficado.[43]

A quimioterapia adjuvante se mostrou efetiva apenas em reduzir a recorrência tumoral em pouco mais de 50% dos pacientes. Nenhum impacto foi observado em termos de sobrevida com uso de quimioterapia adjuvante. [44]

Entretanto, um *trial* denominado *Perioperative Chemotherapy Versus Surveillance in Upper Tract Urothelial Cancer* vem sendo conduzido, o que poderá trazer informações adicionais a este debate.[45]

Tratamento da doença metastática

A quimioterapia sistêmica com base em platina vem sendo utilizada no tratamento dos tumores uroteliais do TUS.

Faltam trabalhos randomizados comprovando seus resultados na doença metastática dada a raridade dos casos. O declínio da função renal após a nefroureterectomia e a idade avançada dos pacientes ao diagnóstico contribuem sobremaneira para a falta de pacientes elegíveis para os estudos.

O esquema MVAC é responsável pelas melhores taxas de resposta em termos de sobrevida em 24 meses.[46]

No entanto, recentemente agentes menos tóxicos têm sido estudados como o paclitaxel, gencitabina, ifosfamida e carboplatina, muitos deles com respostas similares ao MVAC.[47-50]

Em resumo, o tumor urotelial do TUS se mostrou uma neoplasia quimiossensível. No entanto, a droga de escolha e esquema adequados ainda aguardam trabalhos mais consistentes para se consolidarem.

Referências

1. Campbell´s Urology. Patrick C. Welsh, Alan B. Retik, E. Darracott, Saunders, 10ª edição - 2012.
2. Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al. European guidelines upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2013 update. Eur Urol 2013;63:1059-71.
3. Sundi D, Svatek RS, Margulis V, et al. Upper tract urothelial carcinoma: impact of time to surgery. Urol Oncol 2012;30: 266-72.
4. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, et al. Long-term outcomes of immediate versus delayed nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. J Endourol 2012;26:566-73.
5. Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. BJU Int 2010;105:1812-7.
6. Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H, et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. Eur Urol 2009;56:1-9.
7. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, et al. Comparison between laparoscopic and open radical nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique? Eur Urol 2010; 58:645-51.
8. Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: a multicentre analysis in Japan. Eur Urol 2009;55:1397-409.
9. Ni S, Tao W, Chen Q, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol 2012;61:1142-53.
10. TJ, Novara G, Matsumoto K, et al. Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: results from an international cohort. BJU Int 2011;108:406-12.
11. Ariane MM, Colin P, Ouzzane A, et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. Ann Surg Oncol 2012;19:301-8.
12. Kaufman et al, 2000. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, et al: Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 2000; 18:1921-1927.
13. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. Eur Urol 2009;56:520-6.
14. Ong AM, Bhayani SB, Pavlovich CP. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. J Urol 2003;170:1301.
15. Rouprêt M, Smyth G, Irani J, et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. World J Urol 2009;27: 81-8.
16. Li W-M, Shen J-T, Li C-C, et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. Eur Urol 2010;57:963-9.
17. Phé V, Cussenot O, Bitker MO, et al. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? BJU Int 2011;108:130-8.
18. Romero et al, 2007. Romero FR, Schaeffer EM, Muntener M, et al.: Oncologic outcomes of extravesical stapling of distal ureter in laparoscopic nephroureterectomy. J Endourol 2007; 21:1025-1027.
19. Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A, et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. Eur Urol 2011;60:776-83.
20. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tracturothelial carcinoma. Urology 2010;75:118-24.
21. Kondo et al, 2007. Kondo T, Nakazawa H, Ito F, et al: Impact of the extent of regional lymphadenectomy on the survival of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. J Urol 2007; 178:1212-1217.
22. Redman et al, 1998. Redman B, Smith D, Flaherty L, et al: Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced urothelial carcinoma. J Clin Oncol 1998; 16:1844-1848.
23. Batata, Grabstald, 1976. Batata MA, Grabstald H: Upper urinary tract urothelial tumors. Urol Clin North Am 1976; 3:79-86.
24. Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H, et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: impact on patient survival. Int J Urol 2010;17:848-54.
25. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. Eur Urol 2008; 53:720-31.
26. Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. Cancer 2003;98:55-60.
27. Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, et al. Segmental ureterectomy can

safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. J Urol 2010;183:1324-9.

28. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, et al. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tract urothelial carcinoma: a population-based study of 2299 patients. Eur J Cancer 2009;45:3291-7.
29. Colin P, Ouzzane A, Pignot G, et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. BJU Int 2012; 110:1134-41.
30. Cutress ML, Stewart GD, Wells-Cole S, et al. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single centre experience. BJU Int 2012;110:1608-17.
31. Cornu JN, Rouprêt M, Carpentier X, et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. World J Urol 2010;28:151-6.
32. Bagley DH, Grasso 3rd M. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. World J Urol 2010;28:143-9.
33. Herrmann TRW, Liatsikos EN, Nagele U, Traxer O, Merseburger AS, EAU Guidelines Panel on Lasers, Technologies. EAU guidelines on laser technologies. Eur Urol 2012;61:783-95.
34. Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. BJU Int 2012;110:614-28.
35. Palou J, Piovesan LF, Huguet J, et al. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and long-term followup. J Urol 2004;172:66-9.
36. Jarrett TW, Sweetser PM, Weiss GH, Smith AD: Percutaneous management of transitional cell carcinoma of the renal collecting system: 9-year experience. J Urol 1995; 154:1629-1635.
37. O'Brien T, Ray E, Singh R, et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). Eur Urol 2011;60:703-10.
38. Giannarini G, Kessler TM, Birkhauser FD, Thalmann GN, Studer UE. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? Eur Urol 2011;60:955-60.
39. Irie A, Iwamura M, Kadowaki K, et al. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. Urology 2002;59:53-7.
40. Hall MC,Womack JS, Roehrborn CG, et al. Advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy. J Urol 1998; 160:703-6.
41. Czito B, Zietman A, Kaufman D, et al. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. J Urol 2004; 172:1271-5.
42. Lorusso et al, 2000. Lorusso V, Manzione L, De Vita F, et al: Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: a phase II multicenter trial. J Urol 2000; 164:53.
43. Audenet F, Yates D, Cussenot O, et al. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). Urol Oncol. In press.
44. Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, et al. Changes in renal function Following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. Eur Urol 2010;58:581-7.
45. Lane BR, Smith AK, Larson BT, et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. Cancer2010;116:2967-73.
46. Matin SF, Margulis V, Kamat A, et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. Cancer 2010; 116:3127-34.
47. Vassilakopoulou M, de la Motte Rouge T, Colin P, et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multicenter collaborative study. Cancer 2011;117: 5500-8.
48. Vassilakopoulou M, de la Motte Rouge T, Colin P, et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multicenter collaborative study. Cancer 2011;117: 5500-8.
49. Sternberg et al, 1989. Sternberg DW, Yagoda A, Scher HI, et al.: Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: efficacy and patterns of response and relapse. Cancer 1989; 64:2448-2458.
50. Roth et al, 1994. Roth B, Dreicer R, Einhorn L, et al.: Significant activity of paclitaxel in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 1994; 12:2264-2270.

Capítulo 69

Dr. Marcos Lima de Oliveira Leal
Dr. Breno Dauster

Carcinoma urotelial de bexiga: epidemiologia, classificação, diagnóstico e estadiamento

Palavras-chave: tumor, bexiga, hematúria, patologia, diagnóstico, estadiamento

Epidemiologia

O câncer de bexiga (CaB) é a segunda neoplasia geniturinária mais comum no homem no Brasil, inferior apenas ao adenocarcinoma de próstata. Representa 3,2% dos casos novos de câncer no homem e 1,4% na mulher.[1] Em São Paulo essa incidência chega a 10,6 casos em homens e 4,1 em mulheres para 100.000 habitantes.[1]

Estatística da *American Cancer Society* refere que haverá 72.570 casos novos de CaB diagnosticados nos Estados Unidos, compreendendo 54.610 homens e 17.960 mulheres, representando 4,37% dos casos novos de câncer, excluindo os tumores de pele não melanoma.[2]

Existem diferenças geográficas na incidência do CaB ao redor do mundo, com as maiores na Europa Ocidental e América do Norte. As menores incidências são encontradas na Ásia e em regiões subdesenvolvidas da África. O CaB é a 7ª neoplasia mais frequente no mundo e a 13ª causa de morte.[3]

Os tipos histológicos mais frequentes dependem da região analisada. Na América do Norte e Europa, 95-97% dos casos são de carcinoma urotelial, na África, 60 a 90% são de tumores uroteliais, entretanto algumas regiões como o Norte (Vale do Nilo) têm até 40% de carcinoma escamocelular (CEC) relacionado a infecção endêmica por espécies de *Schistosoma*.[4] Como o CEC de bexiga tem comportamento mais agressivo, nessas áreas encontramos taxa mais alta de mortalidade por CaB.[4]

O estudo de Abdollah utilizou o banco de dados SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) para calcular a mortalidade global ajustada pela idade nos EUA para o CaB e houve uma queda de 7,4/100.000 em 1978 para 7,2/100.000 em 2009.[5] O atraso por mais de 12 semanas em realizar cistectomia nos tumores invasivos tem se associado a piora da sobrevida global e câncer-específica.[6]

Nos países ocidentais o CaB é 2,5 a 4 vezes mais comum em homens do que mulheres, possivelmente em função da maior exposição ao cigarro e toxinas ambientais.[7] Apesar de os homens negros americanos terem maior incidência de tumores em relação aos brancos, no caso do câncer urotelial, estes têm maior incidência e maior número de mortes do que os negros. O risco aumentado também é observado entre as mulheres brancas em comparação às negras. Um homem branco tem, nos EUA, 3,7% de chance de desenvolver tumor urotelial ao longo da vida, 3x maior que a probabilidade de uma mulher branca ou homem negro e mais de 4,5 vezes que uma mulher negra.[7] Apesar da menor incidência em negros, a sobrevida nesse grupo tende a ser menor.[7] No momento do diagnóstico, 75% dos CaB são restritos à parede do órgão, 25% dos pacientes apresentam doença metastática para linfonodos ou locais distantes. O risco de apresentar tumor invasivo é relacionado à idade - até os 39 anos o risco de um homen no EUA desenvolver tumor invasivo é de 0,02%; dos 40 aos 59 é 0,41%; dos 60 aos 69 de 0,96%; ≥ 70 anos é de 3,5%. Em geral adolescentes e adultos jovens (< 40 anos) tendem a desenvolver tumores bem diferenciados e não invasivos.[8] Entretanto, a taxa de mortalidade estágio por estágio é a mesma entre todos os grupos etários.[7] O pico de incidência ocorre dos 80 aos 84 anos. Pacientes idosos têm maior mortalidade, o que pode estar relacionado a estágios mais avançados da doença no momento da apresentação e a possibilidade de menor resposta biológica a essa neoplasia.[9]

Fatores de risco e patogênese

O câncer urotelial está fortemente relacionado a exposição a fatores ambientais e envelhecimento. A incidência parece estar aumentando nos países em desenvolvimento, nos quais a industrialização tem levado à exposição a carcinógenos.[3]

O hábito de fumar é prevalente em 24% dos homens e em 13% das mulheres nos EUA.[10] Geralmente tabagistas têm 2-4x mais risco de CaB do que não fumantes e essa associação está relacionada à intensidade do tabagismo.[11,12] Agentes causais parecem ser a alfa e betanaftilamina que são secretadas na urina de tabagistas. Exposição ocupacional representa 15-35% dos casos em homens e 1-6% em mulheres.[10,13] Trabalhadores em indústria de tinta, borracha e petróleo estão sob risco aumentado. Carcinógenos ocupacionais específicos incluem benzidina, betanaftilamina e 4-aminobifenil, com período de latência (que pode ser longo) para desenvolvimento do tumor. Pacientes que recebem ciclofosfamida, como agente quimioterápico, também estão sob risco aumentado.[14] A ingesta de adoçantes artificiais foi sugerida inicialmente como fator de risco, mas não foi confirmada associação em estudos posteriores.[15] O trauma físico ao urotélio induzido por infecção, instrumentação e cálculo aumentam o risco de malignidade.[16]

Predisposição genética

Os detalhes dos eventos genéticos que levam ao desenvolvimento do CaB ainda são desconhecidos, parece serem múltiplos e podem envolver ativação de oncogenes e inativação ou perda de genes supressores de tumor e superexpressão de genes normais.[17,18]

Estudos sugerem que pelo menos em 50% dos casos de tumor vesical o oncogene p21 está ativado, o que leva à ativação aberrante da GTPase de membrana, causando proliferação nuclear e indiferenciação. O aumento da expressão do produto proteico c-Ha-ras, p21 tem sido detectado em tumores de alto grau e displásicos, mas não em tumores de baixo grau. Outros oncogenes relacionados a câncer de bexiga são Erb-2, EGFR, MDM2, C-MYC and CCND1.[18]

Uma via alternativa de desenvolvimento de neoplasia maligna é a inativação de genes supressores. O gene supressor p53 normal é responsável por reconhecer células com alterações genéticas e levar a apoptose. A proteína aberrante leva a perda da apoptose e consequente imortalidade celular. Alteração no p53 é a anormalidade genética mais comumente encontrada em cânceres humanos. Estudos que analisaram a mutação genética no gene supressor p53 em tumores vesicais primários, recorrentes e do trato alto, sugerem que os tumores têm origem clonal simples e a presença dessa mutação está associada a tumor mais agressivo, tornando a deleção desse cromossomo um achado importante na doença músculo invasiva.[19] A deleção do cromossomo 17p tem sido detectada em mais de 60% de todos os tumores invasivos, mas não tem sido encontrada em tumores superficiais. Perda de parte do material genético no cromossomo 9 que codifica proteínas reguladoras - p21, p27/KIP1, p16, parece ser um achado consistente com tumores de alto e baixo grau de diferenciação, o que sugere que pode ser um evento precoce no desenvolvimento da neoplasia.[20] A perda do cromossomo 9 em múltiplos tumores diferentes no mesmo paciente dá suporte ao conceito que alterações genéticas no câncer de bexiga representa um defeito difuso por todo o urotélio.[20] Outros genes supressores associados com CaB são PTEN, STK15, FHIT, FEZ1/LZTS1 e bc10.[17]

Classificação

Lesões benignas

Os tumores vesicais são malignos em sua maioria. Os tumores benignos são mais raros, e por vezes somente diferenciados após o estudo anatomopatológico. As alteração benignas mais comuns são: metaplasia epitelial, leucoplasia, papiloma invertido, adenoma nefrogênico, cistite cística e cistite glandular.

As metaplasias epiteliais, glandulares e escamosas são mais frequentes na região do trígono e estão relacionadas com cateterização de alívio e infecção recorrente. As mulheres têm incidência maior (40%) do que homens (5%). Na maioria das vezes essas lesões não requerem tratamento específico.

A leucoplasia é uma entidade rara (1:10.000 admissões) assemelha-se à metaplasia escamosa, porém apresenta deposição de queratina na superfície epitelial. Seus fatores etiológicos estão associados com inflamação crônica e infecção. A *Escherichia coli, Proteus e Streptococcus fecalis* são as principais bactérias associadas.[21] A decisão entre observação e tratamento cirúrgico vai depender da proporção de superfície da bexiga envolvida por esta patologia. Todos os pacientes devem ser seguidos em função do risco de desenvolvimento de carcinoma em até 50 anos (média 32 anos). Para pacientes com lesões limitadas a ressecção e cauterização está associada com baixo risco de recidiva, porém aqueles com envolvimento de mais de metade da superfície vesical têm alto risco de desenvolver retração vesical, obstrução ureteral e neoplasia vesical, devendo ser monitorizados pelo menos 1 vez ao ano com cistoscopia. O tratamento definitivo para esses pacientes pode envolver a cistectomia radical.[22]

O papiloma invertido é uma lesão que como as metaplasias está associadoa inflamação crônica e localiza-se mais frequentemente na região do trígono, ou ao redor do colo vesical.[23] Sua apresentação mais comum é hematúria e sintomas irritativos vesicais.[24] O papiloma invertido deve ser tratado com ressecção endoscópica e sua recidiva é de apenas 1%.[23,25]

O papiloma urotelial já foi considerado carcinoma urotelial grau I e foi reclassificado para lesão benigna no consenso da OMS de 1998. Raramente apresenta mitoses e não possui marcadores de agressividade como proteína p53 ou mutações do gene retinoblastoma, seu aspecto microscópico pode ser visto na figura 1. O papiloma pode recorrer, mas não progride nem invade a camada muscular e seu tratamento é por meio de RTU.[26]

O adenoma nefrogênico é um tumor raro, causado por inflamação crônica. É mais incidente em homens que mulheres (3:1).[6] Seu nome deriva do seu aspecto histológico que se assemelha a túbulos renais, é frequentemente hipervascularizado, o que justifica o quadro clínico principal de hematúria.[27] Deve ser ressecado por via endocópica, sendo importante também tratar o fator inflamatório e manter seguimento com cistoscopia.[27,28]

Achados comuns em bexigas normais, a cistite cística e glandular são alterações epiteliais benignas, porém existem alguns relatos de associação com adenocarcinoma vesical sem comprovação de se tratar de uma relação direta, suas características microscópicas podem ser vistas na figura 2.[29] Os pacientes devem ser seguidos com cistoscopia. O tratamento também se baseia na RTU e tratamento da inflamação.[29]

O leiomioma é o tumor mesodérmico (não epitelial) benigno mais comum da bexiga. É histologicamente semelhante ao leiomioma do útero e assemelha-se ao tumor vesical recoberto com epitélio normal. Pode apresentar-se intravesical, intramural ou extravesical (63%, 7% e 30% respectivamente), causando sintomas irritativos ou obstrutivos quando são intravesicais.[30] Pode necessitar ressecção em caso de dor ou tumor volumoso. As recorrências são raras e não há associação com malignização, assim os pacientes não precisam ser seguidos na ausência de sintomas.[30]

Figura 1. *Papiloma urotelial.*

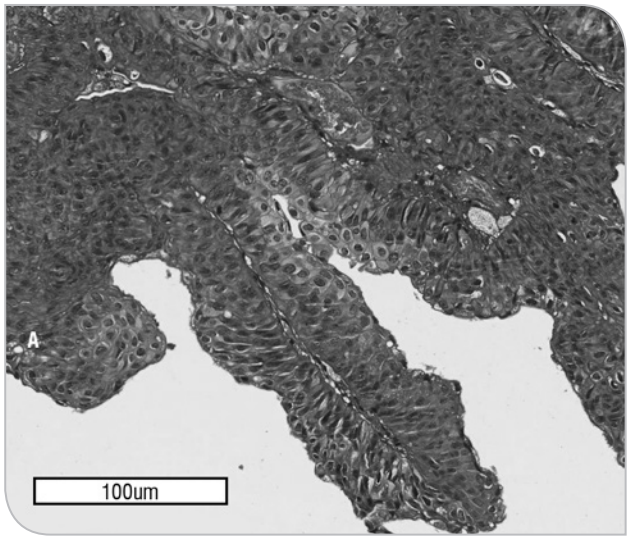
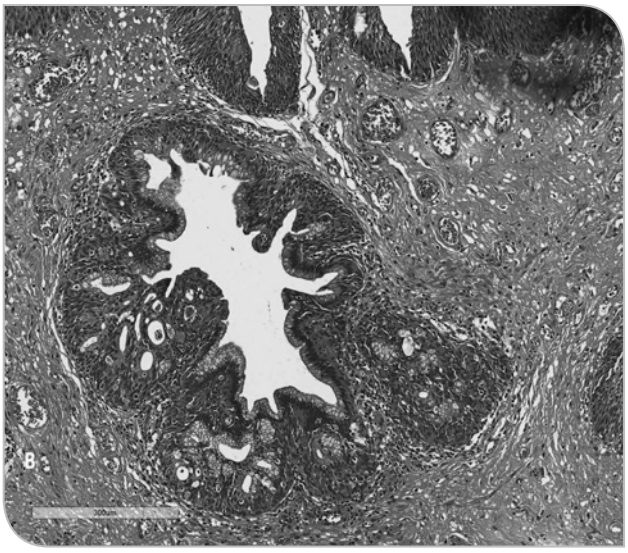


Figura 2. *Cistite glandular.*



Lesões pré-malignas

As lesões pré-malignas se desenvolvem no epitélio transicional iniciando como hiperplasia que progride para atipia e depois para displasia, e daí a câncer. Na hiperplasia existe aumento das camadas epiteliais, ultrapassando 7 camadas com presença de desorganização da arquitetura celular. A hiperplasia frequentemente circunda lesões tumorais de baixo grau. Sua presença em pacientes já tratados de CaB pode ser o foco de recorrência futuro.[31]

Atipia é frequentemente relacionada com fatores externos causadores de inflamação e apresenta alterações nucleares, com nucléolos proeminentes, podendo conter mitoses. A displasia urotelial contém alterações de citologia e nuclear insuficiente para ser considerada CIS, porém podem apresentar perdas do cromossomo 9 e do braço 17p, que sugerem uma relação evolutiva.[32] Essas lesões apresentam células coalescentes, com núcleos alterados, nucléolos proeminetes e figuras mitóticas anormais. Suas alterações limitam-se às células basais e intermediárias do epitélio, diferente do CIS que envolve toda espessura do epitélio.[33] Em média 20% das displasias progridem para CIS, porém quando há história de câncer urotelial, essa transformação pode chegar a 60%.

Lesões malignas

Os tumores vesicais são em sua maioria carcinomas uroteliais (90%), seguidos de carcinoma escamoso (5%), adenocarcinoma (2%) e outras variantes. Para a classificação dos tumores uroteliais devemos utilizar a classificação da OMS/ISUP (Organização Mundial da Saúde/ *International Society of Urological Pathology*). A tabela 1 resume as classificações patológicas, benignas e malignas da bexiga.

Tabela 1. *Classificação de neoplasia urotelial invasiva e não invasiva – OMS.*

Neoplasia urotelial não invasiva
Hiperplasia (plana ou papilífera)
Atipia reacional
Atipia de significado desconhecido
Displasia urotelial (neoplasia intraurotelial de baixo grau)
Carcinoma urotelial *in situ* (neoplasia intraurotelial de alto grau)
Papiloma urotelial
Papiloma urotelial invertido
Neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno
Carcinoma urotelial papilar não invasivo de baixo grau
Carcinoma urotelial papilar não invasivo de alto grau
Neoplasia urotelial invasiva
Invasão de lâmina própria
Invasão de muscular própria

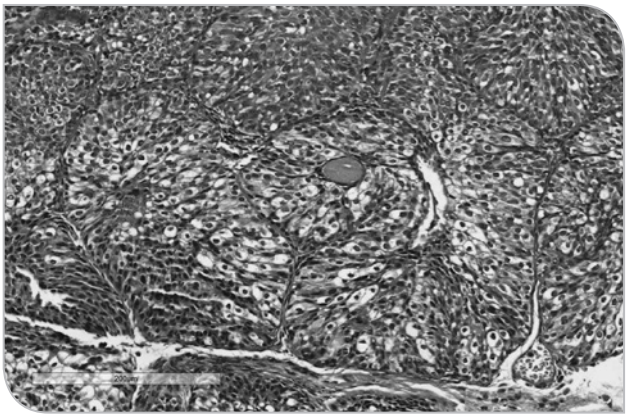
Montironi R, lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of Bladder tumors: a summary and commentary. Int J Surg Pathol 2005; 13(2): 143-53.

Os tumores vesicais são divididos em invasivos da camada muscular ou não músculo invasivos. A maioria dos pacientes são detectados em uma fase não músculo invasiva (80%). As neoplasias malignas da bexiga podem se apresentar em diferentes padrões de crescimento, desde planos (carcinoma *in situ*, CIS), papilares (baixo e alto grau) até lesões sólidas (séssil). O que determina a possibilidade de invasão das camadas musculares e metástase não é seu tamanho e sim as alterações genéticas presentes em lesões de alto grau como CIS.

A neoplasia urotelial de baixo potencial maligno (NUBPM) também faz parte da nova denominação dada ao antigo tumor urotelial pailífero grau I e caracteriza-se por mínimas atipias, com aumento das camadas epiteliais, porém mantendo a polaridade celular, usualmente apenas como lesão única. Esta lesão difere do papiloma urotelial por possuir núcleos grandes e algumas figuras de mitose.[34] Apresenta-se mais frequentemente em homens que mulheres (5:1). Sua recorrência varia entre 20-40% porém é rara a progressão (0-8%).[35]

O carcinoma urotelial de baixo grau, que denomina o antigo carcinoma urotelial grau II, foi reclassificado em 2004 pela OMS em função da grande variabilidade interobservador tanto com supra quanto infragraduação. Essa lesão difere do NUBPM por apresentar tramas fibrovasculares, ramificações papilares, aumento do volume celular e atipia celular mais frequente, como pode ser visto na figura 3, além de apresentação usual ser multifocal. Esse tumor tem uma taxa de recidiva maior que o NUBPM chegando a 60% e taxa de progressão de até 13%.[34]

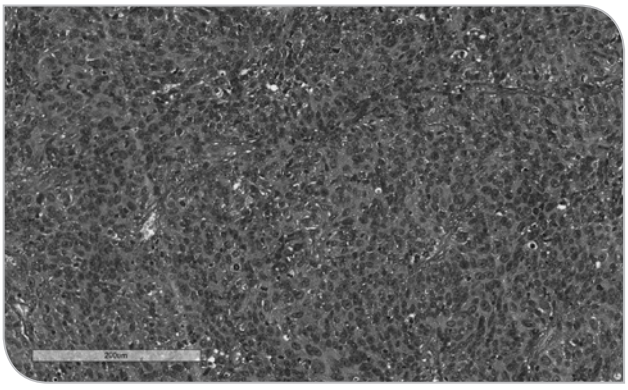
Figura 3. *Carcinoma urotelial papilífero de baixo grau.*



O câncer papilar de alto grau caracteriza-se por pilares papilares fusionados, com crescimento desordenado, numerosas figuras de mitose e células pleomórficas com núcleos aumentados, suas características microscópicas podem ser vistas na figura 4.[34] Em estudo de Chaux et al., 76,5% dos pacientes tiveram recidiva da doença sendo 36,5% como recorrência e 40% como progressão. Metástases sistêmicas foram encontradas em 20% dos casos e 15% morreram dessa doença. Todos os casos de morte foram do grupo que apresentou progressão, sendo o de pior prognóstico.[36] Fatores morfológicos e moleculares do tumor inicial não invasivo associados a recorrência são: multicentricidade, tamanho, recidiva em menos de 3 meses, e recidiva prévia.[37] A presença de: alteração cromossômica e deleção alélica (2q, 5q, 10q, 18q) aneuploidia, mutação do gene receptor 3 do Fator de crescimento do fibroblasto, ativação do oncogene H-Ras e hiperexpressão de VEGF levam a maior risco de progressão.[38]

Algumas alterações genéticas e fenótipicas têm a chave para iniciar a invasão do estroma adjacente. Os tumores inicialmente invadem a lâmina própria (T1) e podem ser subdivididos em T1a quando invadem até a muscular da mucosa, ou T1b quando ultrapassam a muscular da mucosa. Os tumores que ultrapassam a lâmina própria e invadem a camada muscular são classificados como T2 e são compostos invariavelmente de tumores de alto grau.

Figura 4. *Carcinoma urotelial papilífero de alto grau.*



Diagnóstico

Apresentação clínica e conduta inicial

A hematúria indolor é o sintoma mais frequentemente encontrado em pacientes com CaB e está presente em até 80% dos pacientes.[39] Pode ser macroscópica ou apenas detectada por microscopia ou *dipstick*. Outras manifestações menos comuns são irritabilidade vesical, frequência, urgência ou dor em flanco (associada a obstrução ureteral).[40] Ocasionalmente o diagnóstico pode ser incidental em exames de imagem realizados para problemas não relacionados. Massa pélvica associada com sintomas de obstrução ao fluxo urinário pode ser encontrada na apresentação inicial e indica pior prognóstico. Os achados de edema de membros inferiores por envolvimento linfonodal, caquexia, dor por metástase óssea são menos frequentes e indicam doença metastática.[40]

A hematúria é um sintoma urológico comum numa grande variedade de patologias renais, distúrbios de coagulação e causas vesicais. Na faixa etária dos 40 aos 49 anos encontramos tumor vesical em 16% dos pacientes com hematúria macroscópica. Dos 50–59 o risco de tumor aumenta para 20%.[41]

A avaliação de pacientes com hematúria deve incluir além do exame de urina e urocultura, exames de imagem do trato urinário e cistoscopia. O ultrassom é o exame inicial mais realizado pelo baixo custo, boa acurácia, ausência de complicações e facilidade de acesso. A presença de hidronefrose é fator de mau prognóstico, pois significa na maioria dos casos, tumor músculo invasivo.[42] Uma vez definido o diagnóstico de lesão sólida na bexiga o paciente deve realizar cistoscopia com ressecção completa da lesão e da muscular da bexiga. Dessa forma, confirma-se o diagnóstico histológico e avalia-se a extensão de infiltração tumoral na parede vesical.

Nos casos em que o exame de imagem deixa dúvidas quanto à presença de tumor, pode-se realizar a cistoscopia ambulatorial que preferencialmente deve ser feita com cistoscópio flexível e anestesia local. Esta permite visualização da mucosa vesical, biópsia de áreas suspeitas com diagnóstico em até 99% dos tumores vesicais.[43]

A citologia oncótica é importante nos casos de exames negativos em que se suspeita de Ca *in situ*. A citologia tem melhor sensibilidade se utilizarmos amostras de lavados vesicais em vez de amostra de urina por micção espontânea (50,4% *versus* 36,2%).[44]

A cistoscopia de luz azul envolve a pré-instilação do precursor da protoporfirina o ácido delta-5 aminolevulânico. As células tumorais retêm preferencialmente o agente fluorescente, permitindo melhor detecção do carcinoma urotelial, o que parece estar associado a redução das taxas de recidiva tumoral quando é utilizado este método na detecção e seguimento.[45] Esta não é uma tecnologia facilmente disponível e tem papel mais importante em pacientes com citologia persistentemente positiva na ausência de detecção de tumor pela cistoscopia. Existe ainda a cistoscopia com faixa estreita de luz, que apresenta sensibilidade superior à cistoscopia convencional com luz branca na detecção de tumores vesicais (96,8% *versus* 79,3%) e pode ser utilizada nos casos com citologia positiva e cistoscopia negativa.[46] Em trabalho experimental de Ren, foram comparados os três métodos de cistoscopia e a tomografia de coerência óptica para avaliar o CIS. Esta tomografia é um exame ultrassensível que está sendo utilizado para analisar a histologia tecidual. Nesse estudo foi visto que a OCT pode melhorar a sensibilidade da cistoscopia convencional ou fluorescente e a especificidade da cistoscopia de faixa estreita.[47]

Marcadores como NMP-22, produtos de degradação de fibrina e outros têm sido investigados, porém o papel desses testes na prática clínica ainda não estão definidos. A vantagem teórica em utilizar esses marcadores seria evitar a cistoscopia como exame de triagem para hematúria já que em apenas 30% destes pacientes encontra-se CaB.

Cistoscopia

A realização de cistoscopia rígida e ressecção com biopsia da lesão é o método padrão para o diagnóstico definitivo do câncer vesical. É também usado para seguimento dos pacientes em risco de desenvolver doença músculo-invasiva. A avaliação cistoscópica permite acessar diretamente a mucosa vesical, em particular o trígono, meatos e colo vesical. A inspeção direta também permite vizualizar alterações na cor da mucosa.

Para realização de avaliação ambulatorial a cistoscopia deve ser feita com cistoscópio flexível por ser menos traumática, causar menos dor do que a cistoscopia rígida e mais eficaz em diagnosticar tumores pequenos e de difícil acesso.[48] A cistoscopia rígida pode ser realizada em mulheres em nível ambulatorial, porém em homens deve-se utilizar anestesia geral (sedação) ou peridural em função das curvas da uretra peniana tornarem o exame sem anestesia bastante doloroso.

As técnicas de cistoscopia têm limitações - é difícil avaliar a bexiga em pacientes com hematúria grosseira e avaliação da mucosa em divertículos vesicais. Existe contraindicação de realização de cistoscopia em pacientes com bacteriúria, cistite aguda, uretrite, prostatite, hiperplasia prostática obstrutiva, estenose ou lesão uretral. Por ser um exame invasivo, deve-se ter cuidado para evitar as possíveis complicações como infecção, perfuração vesical lesões ou estenose.[49]

Urografia excretora (UGE)

O tumor na bexiga pode aparecer na urografia como uma bexiga de pequena capacidade e paredes espessadas ou como uma massa focal na bexiga manifestada por defeito de enchimento. Esse exame tem especial importância na busca por lesões uroteliais do trato urinário alto. Elas

podem aparecer como defeito de enchimento no sistema pielocalicial ou ureter, distorção do sistema pielocalicial ou estenose no curso de ureter. O tumor pode causar obstrução e dilatação do sistema coletor renal. A limitação da UGE é a necessidade de o rim estar eliminando o contraste e que tumores superficiais e pequenos (< 3 cm) são de difícil identificação e quando identificados não é possível estabelecer o grau de infiltração.[50]

O trabalho de Sears et al. comparou a TC de abdômen com a urografia na investigação de hematúria e a TC teve acurácia superior em diagnosticar outras causas de hematúria (98,3% *versus* 80,9%; p < 0,001*)*.[51]

Estudos retrógrados

A uretrocistografia retrógrada raramente é realizada para avaliação da bexiga, pois atualmente dá-se preferência à realização de cistoscopia. A avaliação retrógrada mais utilizada é a pielografia que envolve a canulação dos ureteres e injeção do contraste durante cistoscopia para avaliar o trato superior. Podem ser realizados quando técnicas de imagem não vizualizaram adequadamente o trato urinário alto, quando a citologia é suspeita para malignidade na ausência de tumor vesical na cistoscopia, ou em casos de alergia ao contraste.

Ultrassonografia

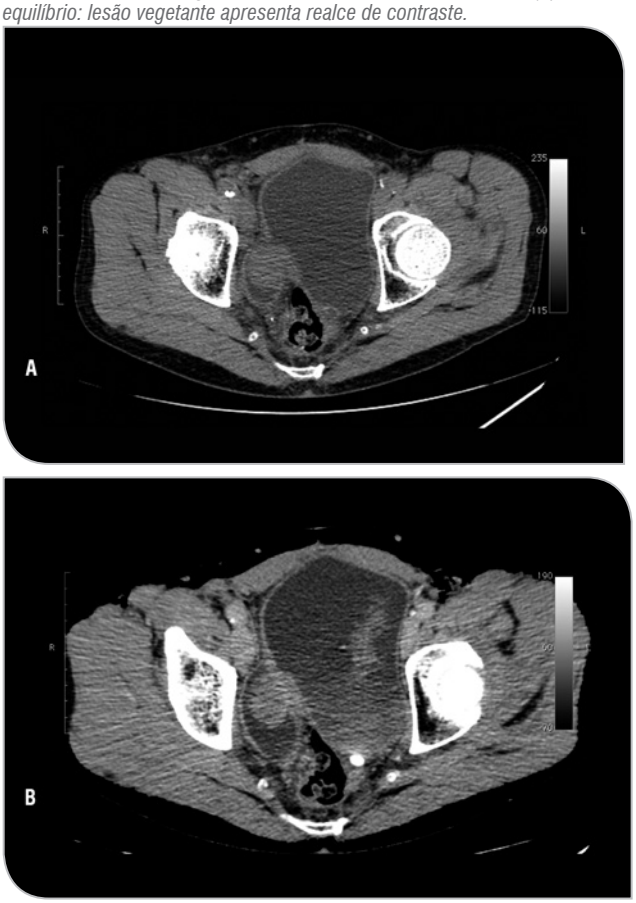
É o exame mais utilizado para estudo de tumores vesicais. Tem boa acurácia em lesões superiores a 5 mm, apesar de tumores na cúpula e no colo vesical serem de mais difícil identificação.[52,53] No trabalho de Ozden et al., a parede anterior foi a de maior dificuldade em detectar tumores tanto para a US quanto para TC.[54] Neste trabalho os autores sugerem que o US não seja utilizado para seguimento de CaB em função dessas limitações de tamanho do tumor e localização para diagnóstico.[54] Os tumores se apresentam como uma massa hipoecoica papilar ou uma área focal de espessamento da parede vesical. Apresentam vascularização no Doppler colorido, o que ajuda a diferenciar o tumor de coágulos. Quando há calcificação ou fibrose essas áreas aparecem com maior ecogenicidade. Tem grande limitação em definir a profundidade de infiltração da parede vesical.

Tomografia computadorizada

Seu uso tem sido cada vez mais frequente na investigação de hematúria e usualmente tem sido a modalidade de imagem primária de lesões vesicais. A Associação Americana de Urologia (AUA) recomenda em seus guidelines para investigação de microhematúria a tomografia como o exame de imagem inicial, além de considerar mandatória a cistoscopia.[55] Idealmente a bexiga tem que estar bem distendida para aumentar a sensibilidade em detectar lesões e melhorar a acurácia do estadiamento. Deve-se empregar contraste intravenoso na fase nefrográfica (100-120 segundos) para permitir a identificação de hipercaptação da lesão antes do início da fase excretora e, posteriormente, com a bexiga repleta de contraste para avaliação de imagens negativas. As falhas em detectar CaB são mais frequentes quando o tumor é inferior a 5 mm, ou é um CIS. Ademais, virtualmente todos os tumores são detectáveis por este exame.[56]

As figuras 5A e 5B apresentam um tumor vesical no interior de um divertículo diagnosticado durante investigação de hematúria indolor intermitente e sintomas urinários obstrutivos.

Figura 5. *TC de abdômen para investigação de hematúria indolor; (A) fase sem contraste: lesão vegetante em interior de divertículo vesical; (B) fase de equilíbrio: lesão vegetante apresenta realce de contraste.*



Imagens gentilmente cedidas pela Dra. Marta Dauster.

Estadiamento

O estadiamento tumoral do câncer de bexiga obedece os critérios da União Internacional de Câncer (IUCC 2009) e da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) que se baseiam em extensão tumoral (T) pela análise da presença de invasão e de sua extensão por meio das camadas da parede da bexiga, envolvimento linfonodal (N) e presença de metástase (M). A Figura 6 exibe as camadas de invasão da parede da Bexiga e correlaciona com estadio T. A tabela 2 resume o TNM e define os estádios.[57]

Figura 6. *Estadiamento T*

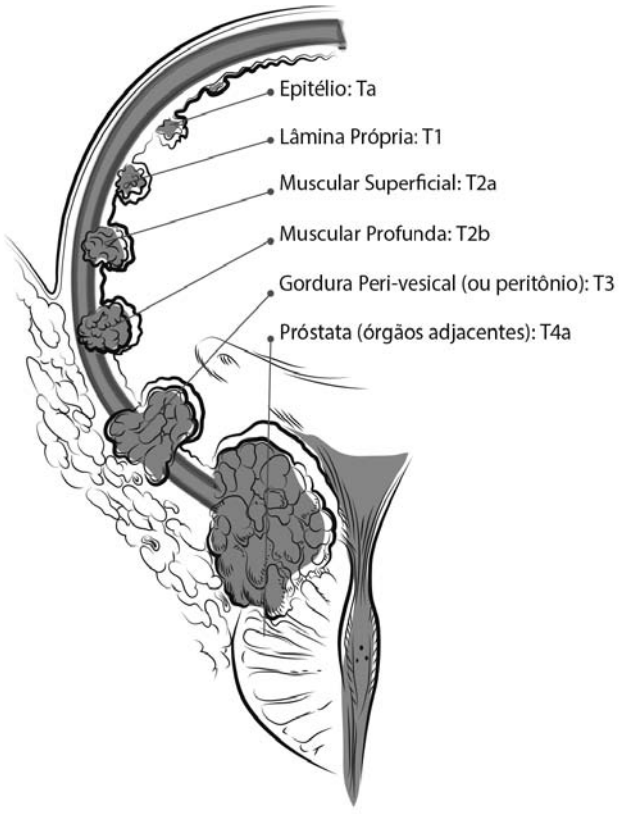


Tabela 2. *TNM câncer de bexiga - IUCC.*

Tumor primário (T)	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Ausência de tumor primário
Ta	Carcinoma papilar não invasivo
T1	Tumor invade camada basal
T2	Tumor invade a muscular própria
pT2a	Invasão superficial da muscular (metade interna)
pT2b	Invasão profunda da muscular (metade externa)
pT3	Tumor invade tecido extravesical
pT3a	Invasão microscópica
pT3b	Invasão macroscópica (massa extravesical)
pT4	Tumor invade estrutura adjacente à bexiga
pT4a	Invade: estroma prostático, útero ou vagina
pT4b	Invade: parede pélvica ou abdominal
Linfonodos regionais (N)	
Nx	Linfonodos não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase linfonodal
N1	1 linfonodo metastático na pelve
N2	Múltiplos linfonodos metastáticos na pelve
N3	Linfonodo metastático fora da pelve
Metástase a distância (M)	
M0	Ausência de metástase
M1	Metástase a distância

Estádio anatômico/Grupo prognóstico			
Grupo	T	N	M
Estádio 0a	Ta	N0	Mo
Estádio 0is	Tis	N0	Mo
Estádio I	T1	N0	Mo
Estádio II	T2a	N0	Mo
	T2b	N0	Mo
Estádio III	T3a	N0	Mo
	T3b	N0	Mo
	T4a	N0	Mo
Estádio IV	T4b	N0	Mo
	Qualquer N	N1-3	Mo
	Qualquer N	N1-3	M1

Edge SB, Byrd DR, Compton cc, et al, ed. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer, 2010.

Tumores com alterações genéticas e com diferentes graus de agressividade podem ser diagnosticados sem apresentar invasão da membrana basal (Ta, Tis). Aqueles que invadem apenas a camada basal são classificados em T1 e subdivididos de acordo com invasão até a muscular da mucosa (T1a) ou com infiltração desta (T1b).

Os tumores Tis e Ta de alto grau são precursores de neoplasia invasiva da camada muscular (T2). A informação quanto a invasão da camada muscular própria da bexiga é muito importante, pois determina a necessidade do tratamento com cistectomia, dependendo das condições clínicas do paciente. Pode-se subclassificar a profundidade de invasão na muscular própria utilizando-se a metade da sua extensão como o divisor entre superficial (T2a) ou profunda (T2b). Define-se como invasão profunda quando o tumor extende-se além da metade interna do epitélio de transição. A importância prognóstica da divisão entre T2a e T2b é controversa, mas vem sendo demonstrada em estudos, como o de Tilki, que apontou diferença significativa de sobrevida câncer-específica em 5 anos entre os dois subgrupos (78% *versus* 65,1%) considerando-se apenas os pacientes com linfonodos negativos.[58] O tamanho do tumor também é considerado por alguns trabalhos, como o de Cheng, fator prognóstico apesar de não fazer parte do TNM.[59] O envolvimento da camada muscular pode ser aferido com precisão por meio da análise de produto de ressecção endoscópica, sendo que a invasão do tecido extravesical (gordura) pode ser confundido com a presença de gordura na lâmina própria.

A análise de estadiamento após RTU pode ser prejudicada por artefato de coagulação ou amostragem inadequada da camada muscular, levando a migração entre

estágios para cima ou para baixo. Em função de preocupação de subestadiamento e falha na detecção de tumores invasivos recomenda-se que seja descrito no resultado da biópsia se há presença de camada muscular, e que seja realizada nova RTU em 60 dias nos pacientes com invasão da membrana basal (T1). A repetição da RTU encontrou 40% de tumores T2 nos pacientes em que não havia amostra de camada muscular e 15% nos que havia amostragem adequada, em estudo de Herr et al.[60] Em outro trabalho, Herr avaliou o papel da re-RTU, preocupando especialmente o fato de que os pacientes que mostraram tumor residual não invasivo na re-RTU (T1) tiveram 75% de progressão em 5 anos. Para esses pacientes o seguimento deve ser intenso e a indicação precoce de cistectomia radical deve ser avaliada.[61]

O envolvimento extravesical, invasão da gordura perivesical T3 ou estruturas vizinhas T4 é precisa quando se analisa o produto de cistectomia. A proposta de subestadiamento da invasão extravesical em T3a para invasão microscópica e T3b para invasão macroscópica (massa extravesical) é controversa, porém no trabalho de Zarei et al. existe diferença de sobrevida câncer-específica em 5 anos quando foi utilizada a divisão de T3a *versus* T3b utilizando a medida de 4,5 mm (53% *versus* 40%).[62]

A extensão tumoral para a vagina, útero ou estroma prostático exibe pior prognóstico, com sobrevida em 5 anos < 25% (T4a). Em alguns pacientes os tumores exibem extensão extravesical maciça envolvendo a parede pélvica ou abdominal (T4b), por vezes tornando o tumor irressecável, ou com margem negativa improvável.

Referências

1. INCA, editor. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2011.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013 Jan;63(1):11-30.
3. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Mar 1;132(5):1133-45.
4. Parkin DM, Sitas F, Chirenje M, Stein L, Abratt R, Wabinga H. Part I: Cancer in Indigenous Africans--burden, distribution, and trends. Lancet Oncol. [Review]. 2008 Jul;9(7):683-92.
5. Abdollah F, Gandaglia G, Thuret R, Schmitges J, tian Z, Jeldres C, et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: A trend analysis. Cancer Epidemiology. 2013;xxx(in press):xxx.
6. Lee CT, Madii R, Daignault S, Dunn RL, Zhang Y, Montie JE, et al. Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results in decreased disease specific and overall survival. J Urol. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Apr;175(4):1262-7; discussion 7.
7. Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. Urol Oncol. [Review]. 2004 Mar -Apr;22(2):86-92.
8. Linn JF, Sesterhenn I, Mostofi FK, Schoenberg M. The molecular characteristics of bladder cancer in young patients. J Urol. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1998 May;159(5):1493-6.
9. Nielsen ME, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Advanced age is associated with poorer bladder cancer-specific survival in patients treated with radical cystectomy. Eur Urol. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Mar;51(3):699-706; discussion -8.
10. Rodu B, Cole P. Smoking prevalence: a comparison of two American surveys. Public Health. [Comparative Study Research Support, Non -U.S. Gov't]. 2009 Sep;123(9):598-601.
11. Seth AK. Causal networks in simulated neural systems. Cogn Neurodyn. 2008 Mar;2(1):49-64.
12. Nieder AM, John S, Messina CR, Granek IA, Adler HL. Are patients aware of the association between smoking and bladder cancer? J Urol. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2405-8; discussion 8.
13. Matanoski GM, Elliott EA. Bladder cancer epidemiology. Epidemiol Rev. [Review]. 1981;3:203-29.
14. Lahdetie J, Raty R, Sorsa M. Interaction of Mesna (2-mercaptoethane sulfonate) with the mutagenicity of cyclophosphamide in vitro and in vivo. Mutat Res. 1990 Sep;245(1):27-32.
15. Elcock M, Morgan RW. Update on artificial sweeteners and bladder cancer. Regul Toxicol Pharmacol. [Meta-Analysis]. 1993 Feb;17(1):35-43.
16. Hicks RM. Promotion in bladder cancer. Carcinog Compr Surv. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 1982;7:139-53.
17. Baffa R, Letko J, McClung C, LeNoir J, Vecchione A, Gomella LG. Molecular genetics of bladder cancer: targets for diagnosis and therapy. J Exp Clin Cancer Res. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2006 Jun;25(2):145-60.
18. Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, Williamson SR, Lopez-Beltran A, Montironi R. Bladder cancer: translating molecular genetic insights into clinical practice. Hum Pathol. [Review]. 2011 Apr;42(4):455-81.
19. Dalbagni G, Ren ZP, Herr H, Cordon-Cardo C, Reuter V. Genetic alterations in tp53 in recurrent urothelial cancer: a longitudinal study. Clin Cancer Res. 2001 Sep;7(9):2797-801.
20. Miyao N, Tsai YC, Lerner SP, Olumi AF, Spruck CH, 3rd, Gonzalez-Zulueta M, et al. Role of chromosome 9 in human bladder cancer. Cancer Res. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1993 Sep 1;53(17):4066-70.
21. Ahmad I, Barnetson RJ, Krishna NS. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. Urol Int. [Review]. 2008;81(3):247-51.
22. Khan MS, Thornhill JA, Gaffney E, Loftus B, Butler MR. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience. Eur Urol. 2002 Nov;42(5):469-74.
23. Sung MT, Maclennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R, Cheng L. Natural history of urothelial inverted papilloma. Cancer. 2006 Dec 1;107(11):2622-7.
24. Moreno A, Villalta EJ, Dorrego JA. Papilomas invertidos vesicales múltiples. Arch Esp Urol. 2003;54:692-4.
25. Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, Ors O, Kibar Y, Dayanc M. Evaluation of urinary inverted papillomas: a report of 13 cases and literature review. Kaohsiung J Med Sci. 2008 Jan;24(1):25-30.
26. Jones TD, Cheng L. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: evolving terminology and concepts. J Urol. [Review]. 2006 Jun;175(6):1995-2003.
27. Amin W, Parwani AV. Nephrogenic adenoma. Pathol Res Pract. [Review]. 2010 Oct 15;206(10):659-62.
28. Rahemtullah A, Oliva E. Nephrogenic adenoma: an update on an innocuous but troublesome entity. Adv Anat Pathol. [Review]. 2006 Sep;13(5):247-55.
29. Smith AK, Hansel DE, Jones JS. Role of cystitis cystica et glandularis and intestinal metaplasia in development of bladder carcinoma. Urology. 2008 May;71(5):915-8.
30. Park JW, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Kwon GY, Lee HM. Leiomyoma of the urinary bladder: a series of nine cases and review of the literature. Urology. [Review]. 2010 Dec;76(6):1425-9.
31. Chow NH, Cairns P, Eisenberger CF, Schoenberg MP, Taylor DC, Epstein JI, et al. Papillary urothelial hyperplasia is a clonal precursor to papillary transitional cell bladder cancer. Int J Cancer. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2000 Nov 20;89(6):514-8.
32. Hoglund M. The bladder cancer genome; chromosomal changes as prognostic makers, opportunities, and obstacles. Urol Oncol. [Review]. 2012 Jul-Aug;30(4):533-40.
33. Hodges KB, Lopez-Beltran A, Davidson DD, Montironi R, Cheng L. Urothelial dysplasia and other flat lesions of the urinary bladder:

clinicopathologic and molecular features. Hum Pathol. [Review]. 2010 Feb;41(2):155-62.

34. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. Eur Urol. [Review]. 2007 Apr;51(4):889-97; discussion 97-8.
35. Lee TK, Chaux A, Karram S, Miyamoto H, Miller JS, Fajardo DA, et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential of the urinary bladder: clinicopathologic and outcome analysis from a single academic center. Hum Pathol. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Nov;42(11):1799-803.
36. Chaux A, Karram S, Miller JS, Fajardo DA, Lee TK, Miyamoto H, et al. High-grade papillary urothelial carcinoma of the urinary tract: a clinicopathologic analysis of a post-World Health Organization/International Society of Urological Pathology classification cohort from a single academic center. Hum Pathol. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Jan;43(1):115-20.
37. Miyamoto H, Miller JS, Fajardo DA, Lee TK, Netto GJ, Epstein JI. Non-invasive papillary urothelial neoplasms: the 2004 WHO/ISUP classification system. Pathol Int. [Review]. 2010 Jan;60(1):1-8.
38. Habuchi T, Marberger M, Droller MJ, Hemstreet GP, 3rd, Grossman HB, Schalken JA, et al. Prognostic markers for bladder cancer: International Consensus Panel on bladder tumor markers. Urology. [Consensus Development Conference Research Support, N.I.H., Extramural]. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):64-74.
39. Zhang NZ, Chen J, Ma L, Xu ZS. Clinical characteristics of bladder urothelial tumors in male patients--the influences of benign prostatic hyperplasia/benign prostatic enlargement. Urol Oncol. 2012 Sep;30(5):646-51.
40. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. Cancer Pract. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2002 Nov-Dec;10(6):311-22.
41. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology. [Review]. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):4-34.
42. Bartsch GC, Kuefer R, Gschwend JE, de Petriconi R, Hautmann RE, Volkmer BG. Hydronephrosis as a prognostic marker in bladder cancer in a cystectomy-only series. Eur Urol. 2007 Mar;51(3):690-7; discussion 7-8.
43. Cina SJ, Epstein JI, Endrizzi JM, Harmon WJ, Seay TM, Schoenberg MP. Correlation of cystoscopic impression with histologic diagnosis of biopsy specimens of the bladder. Hum Pathol. [Comparative Study]. 2001 Jun;32(6):630-7.
44. Bolenz C, West AM, Ortiz N, Kabbani W, Lotan Y. Urinary cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder-a flawed adjunct to cystoscopy? Urol Oncol. 2011 Mar 15.
45. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, Mynderse LA, Kriegmair M, Witjes JA, et al. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. J Urol. [Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial]. 2012 Jul;188(1):58-62.
46. Chen G, Wang B, Li H, Ma X, Shi T, Zhang X. Applying narrow-band imaging in complement with white-light imaging cystoscopy in the detection of urothelial carcinoma of the bladder. Urol Oncol. 2011 Nov 11.
47. Ren H, Park KC, Pan R, Waltzer WC, Shroyer KR, Pan Y. Early detection of carcinoma in situ of the bladder: a comparative study of white light cystoscopy, narrow band imaging, 5-ALA fluorescence cystoscopy and 3-dimensional optical coherence tomography. J Urol. [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural]. 2012 Mar;187(3):1063-70.
48. Ambartsumian AM. [The efficacy of rigid and flexible endoscopes in the diagnosis of bladder diseases]. Urol Nefrol (Mosk). [Comparative Study]. 1989 Jan-Feb(1):51-3.
49. Matin SF, Feeley T, Kennamer D, Corriere JN, Jr., Miles M, Kays C, et al. Office cystoscopy and transrectal ultrasound-guided prostate biopsies pose minimal risk: prospective evaluation of 921 procedures. Urology. 2009 Jun;73(6):1175-8.
50. Warshauer DM, McCarthy SM, Street L, Bookbinder MJ, Glickman MG, Richter J, et al. Detection of renal masses: sensitivities and specificities of excretory urography/linear tomography, US, and CT. Radiology. [Comparative Study]. 1988 Nov;169(2):363-5.
51. Gray Sears CL, Ward JF, Sears ST, Puckett MF, Kane CJ, Amling CL. Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. J Urol. [Comparative Study]. 2002 Dec;168(6):2457-60.
52. Sourtzis S, Thibeau JF, Damry N, Raslan A, Vandendris M, Bellemans M. Radiologic investigation of renal colic: unenhanced helical CT compared with excretory urography. AJR Am J Roentgenol. [Comparative Study]. 1999 Jun;172(6):1491-4.
53. Itzchak Y, Singer D, Fischelovitch Y. Ultrasonographic assessment of bladder tumors. I. Tumor detection. J Urol. 1981 Jul;126(1):31-3.
54. Ozden E, Turgut AT, Turkolmez K, Resorlu B, Safak M. Effect of bladder carcinoma location on detection rates by ultrasonography and computed tomography. Urology. 2007 May;69(5):889-92.
55. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. J Urol. [Practice Guideline]. 2012 Dec;188(6 Suppl):2473-81.
56. Wang LJ, Wong YC, Ng KF, Chuang CK, Lee SY, Wan YL. Tumor characteristics of urothelial carcinoma on multidetector computerized tomography urography. J Urol. 2010 Jun;183(6):2154-60.
57. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. [Editorial]. 2010 Jun;17(6):1471-4.
58. Tilki D, Reich O, Karakiewicz PI, Novara G, Kassouf W, Ergun S, et al. Validation of the AJCC TNM substaging of pT2 bladder cancer: deep muscle invasion is associated with significantly worse outcome. Eur Urol. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't Validation Studies]. 2010 Jul;58(1):112-7.
59. Cheng L, Neumann RM, Scherer BG, Weaver AL, Leibovich BC, Nehra A, et al. Tumor size predicts the survival of patients with pathologic stage T2 bladder carcinoma: a critical evaluation of the depth of muscle invasion. Cancer. 1999 Jun 15;85(12):2638-47.
60. Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. BJU Int. 2006 Jun;97(6):1194-8.
61. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? J Urol. 2007 Jan;177(1):75-9; discussion 9.
62. Zarei S, Frank I, Boorjian SA, Thompson RH, Kim S, Weight C, et al. Prognostic significance of measured depth of invasion of urothelial carcinoma of the bladder compared to the 2010 American Joint Committee on Cancer pT2 and pT3 classifications. J Urol. [Comparative Study]. 2012 Nov;188(5):1706-11.

Capítulo 70

Dr. Milton Berger
Dr. Brasil Silva Neto
Dr. Guilherme Behrend Silva Ribeiro

Carcinoma urotelial de bexiga: tratamento do tumor não músculo invasivo de bexiga (Ta, T1 e CIS)

Palavras-chave: BCG, carcinoma urotelial não músculo invasivo, cistectomia radical precoce, imunoterapia com BCG, imunoterapia intravesical, quimioterapia perioperatória intravesical, quimioterapia intravesical adjuvante, Re-RTU, ressecção transuretral de bexiga

Introdução

O câncer de bexiga é a 7ª neoplasia maligna mais comum em homens e a 17ª mais comum em mulheres no mundo. No Brasil, é a 8ª neoplasia mais comum em homens e a 18ª mais comum em mulheres.[1] Essas variações podem ser parcialmente justificadas pelas diferentes metodologias de registro, principalmente no que tange ao adequado registro do carcinoma urotelial não músculo invasivo (CUNMI) (previamente chamados de carcinoma *superficial* da bexiga).[2-4] Considerando que a maioria (75-85%) dos pacientes com câncer de bexiga se apresenta com CUNMI, é possível que a incidência do câncer de bexiga seja subestimada pelos registros oficiais.[5]

Os CUNMI de bexiga representam um grupo heterogêneo de neoplasias com desfechos oncológicos muito diferentes. Tumores de baixo grau, por exemplo, têm uma taxa de recorrência modesta e com baixo risco para progressão e tumores de alto grau, por outro lado, estão associados a taxas expressivas de recorrência, progressão e mortalidade.[6] Essas importantes diferenças de comportamento entre os tumores de baixo e alto grau correlacionam-se com o conceito de que existem dois caminhos principais de alterações genéticas, de forma que os tumores de baixo e de alto grau podem ser considerados doenças essencialmente diferentes.[7]

Dentre os pacientes que se apresentam com CUNMI, 70% são Ta, 20% são T1 e 10% são CIS (ou Tis) (*carcinoma in situ*).[8] As lesões Ta são de baixo grau em sua maioria (80%), enquanto as lesões CIS são de alto grau por definição e recomenda-se que as lesões T1 sejam consideradas todas de alto grau, já que tumores de baixo grau não deveriam ter comportamento invasor. Aliás, essa regra para as lesões T1 também é útil para evitar o tratamento inadequado de lesões aparentemente brandas (pouco agressivas) à histologia, mas que se comportam como lesões de alto grau, como as variantes *nested* e *smalltubular*.[9]

Essa heterogeneidade dos CUNMI dificulta a comparação da eficácia das diferentes modalidades de tratamento, assim como o estabelecimento de recomendações unificadas de tratamento e vigilância.[6] Por isso, com a intenção de facilitar a elaboração de diretrizes de tratamento adequadas para os diferentes tipos de CUNMI, grupos de especialistas e associações da comunidade urológica criaram estratificações de risco (baixo, intermediário e alto) baseados no risco de recorrência e progressão da doença.[10-16] Entretanto, apesar de essas classificações serem úteis para agrupar os tumores com relação ao risco de recorrência e progressão, elas têm os seguintes inconvenientes: A) as diretrizes de diferentes sociedades divergem quanto às definições de risco, assim como às estratégias de tratamento para cada categoria[17]; B) as tabelas de classificação de risco são complexas para uso na prática clínica, especialmente a do *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), que até desenvolveu calculadora de risco na tentativa de facilitar a aplicação do modelo, disponível em www.eortc.be/tools/bladdercalculator[18-20]; C) os modelos possuem várias limitações, entre elas o uso de dados de recorrência e progressão de pacientes submetidos a regimes de tratamento que não previam o uso rotineiro da imunoterapia intrave-

sical com BCG, a re-RTU para tumores de alto risco e a quimioterapia perioperatória intravesical para tumores de baixo risco[6,20,21]; D) a maioria das tabelas de classificação risco para CUNMI não teve validação externa.[20]

Em 2011, o *International Bladder Cancer Group* (IBCG) revisou as diretrizes da *European Association of Urology* (EAU), do *First International Consultation on Bladder Tumors* (FICBT), da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e da *American Urological Association* (AUA) e propôs uma definição prática: baixo risco sendo Ta de baixo grau primário e único; risco intermediário sendo Ta de baixo grau múltiplo ou recorrente; e alto risco sendo qualquer alto grau e/ou T1 e/ou CIS (Tabela 1)[17] Mesmo assim, preferimos abordar o tratamento dos CUNMI um a um (Ta de baixo grau, Ta de alto grau, CIS e T1), empregando esquema semelhante ao utilizado pela *Second International Consultation on Bladder Cancer.*[22] Dessa forma evitamos incorrer em confusões de classificação e esclarecemos o tratamento específico de cada CUNMI de acordo com o diagnóstico inicial.

Tabela 1.

	Baixo risco	Risco intermediário	Alto risco
EAU	Baixo risco de recorrência (escore de recorrência do EORTC = 0) e baixo risco de progressão (escore de progressão do EORTC = 0) e.g. Ta G1-2	Risco de recorrência intermediário (escore de recorrência do EORTC = 1-9) ou alto (escore de recorrência do EORTC = 10-17) e risco intermediário de progressão (escore de progressão do EORTC = 2-6) e.g. Ta G2 multifocal e T1 G2 único	Alto risco de progressão (escore de progressão do EORTC = 7-23) e.g. T1 G2 multifocal, Ta-T1 G3, e CIS
FICBT	Ta de baixo grau	Ta de baixo grau com alto risco de recorrência ou Ta de baixo grau recorrente	Ta de alto grau, todos T1, e CIS
NCCN	Ta de baixo grau	Ta de alto grau	Todos T1 (CIS é considerado separadamente)
AUA	Ta de baixo grau pequeno	Ta de baixo grau multifocal e/ou volumoso Alto risco recorrência, baixo risco progressão	Ta de alto grau, todos T1, e CIS
IBCG	Ta de baixo grau solitário e primário	Tumores de baixo grau múltiplos ou recorrentes	Qualquer T1 e/ou G3 e/ou CIS

Adaptado de Brausi et al. [17]

A maior parte das neoplasias de bexiga é diagnosticada a partir da investigação de pacientes com hematúria, geralmente intermitente, macroscópica e indolor. Estudos sugerem que o diagnóstico do câncer de bexiga ocorre em 10-20% dos pacientes com hematúria macroscópica, enquanto a incidência para hematúria microscópica assintomática está entre 2-5%. A presença de sintomas irritativos praticamente dobra o risco (5% *versus* 10,5%), principalmente em função da associação de disúria, polaciúria e urgência ao diagnóstico de CIS.[23-27]

Manejo inicial

Ressecção transuretral

A ressecção transuretral (RTU) é o "padrão ouro" para diagnóstico e tratamento do CUNMI de bexiga.[16] Uma RTU completa e correta é mandatória para obter um bom prognóstico e evitar doença residual.[28] Brausi et al. encontraram uma grande variabilidade nas taxas de recorrência e atribuíram isso à qualidade da RTU realizada por cada cirurgião.[29] Estudo recente mostrou que a realização da primeira RTU aparentemente completa por cirurgião experiente e a presença de músculo detrusor na peça associavam-se a menor taxa de recorrência à primeira cistoscopia de seguimento.[30]

O objetivo da RTU em CUNMI é remover completamente todas as lesões visíveis. A cistoscopia e a RTU devem ser realizadas de forma ordenada. O urologista deve inspecionar toda a uretra e toda a bexiga, utilizando para isso óticas apropriadas. O tamanho, o número, o local e a aparência dos tumores, além da proximidade dos ureteres, devem ser registrados. Realiza-se pielografia retrógada se houver necessidade de avaliar o trato urinário superior.[31,32] O acoplamento de videocâmera possibilita magnificação, facilita o ensino aos residentes, permite a documentação dos achados e diminui a exposição do cirurgião aos fluidos corporais do paciente.[14,33]

Tumores pequenos (< 1 cm) podem ser ressecados *enbloc*, contendo a neoplasia e o detrusor subjacente, ou até mesmo com pinça de biópsia a frio.[10,17,31] Sugere-se que tumores maiores devem ser ressecados de forma sistemática: parte exofítica do tumor, base da lesão (o que inclui o detrusor) e bordas da lesão (para evitar doença microscópica residual). Essas porções devem ser enviadas separadamente para o patologista.[17,22,34] A cauterização deve ser evitada para reduzir a destruição tecidual.[17,31] Se o tumor envolve o orifício ureteral, a ressecção deste deverá ser realizada com corrente de corte. A colocação de cateter ureteral é opcional.[31] O exame bimanual deve ser realizado no início e ao final do procedimento para auxiliar no estadiamento, exceto se o tumor for pequeno e claramente não invasivo.[31,35]

Biópsias aleatórias da bexiga e uretra prostática

Considerada a baixa incidência de CIS concomitante (2-14%), a realização de biópsias aleatórias da mucosa vesical normal é indicada apenas se a citologia for positiva

e não houver tumor visível na bexiga ou se houver neoplasia exofítica de aspecto não papilar.[10,36-38] A realização de biópsia prostática é indicada nas seguintes situações: a) tumor localizado no trígono ou colo vesical; b) na presença de CIS; c) na presença de múltiplos tumores; d) quando há lesões suspeitas na uretra prostática e; e) quando a citologia é positiva e não há evidência de tumor vesical.[10,39] Nessa última situação, também é recomendada a avaliação do trato urinário superior.[22]

A citologia urinária é um exame que merece algumas considerações. Em função da menor coesão celular, as neoplasias de alto grau, incluindo CIS, têm mais descamação celular e, por isso, aumentam a sensibilidade da citologia.[22,40] A interpretação é patologista-dependente, e sabe-se que a sensibilidade e especificidade para tumores de alto grau é > 90% quando realizada por patologistas experientes.[15,40,41] Para obter uma melhor *performance* com o exame, deve-se evitar a utilização da primeira urina da manhã por causa da citólise. Caso a coleta ocorra durante a cistoscopia, coletar duas amostras: uma da urina assim que o instrumento é introduzido e outra após irrigação da bexiga com 50-75 mL de soro fisiológico (*bladderwash*).[8,10,42,43] Não esquecer de adicionar heparina aos frascos.

Diagnóstico fotodinâmico e *narrow-bandimaging*

O diagnóstico fotodinâmico (cistoscopia com luz azul ou cistoscopia fluorescente) é geralmente realizado com a administração intravesical de hexaminolevulinato (HAL), uma porfirina fotoativa que emite fluorescência vermelha quando se utiliza luz azul. A fluorescência vermelha concentra-se principalmente nas lesões malignas, facilitando o diagnóstico de lesões pequenas e CIS.[35] O diagnóstico fotodinâmico detecta 20% mais lesões papilares quando comparado com a cistoscopia com luz branca e, mais importante, é capaz de detectar 20% mais lesões CIS.[44-46] Isso significa uma maior acurácia diagnóstica, o que pode potencialmente se traduzir em menor taxa de recorrência.[45,47-49]

O mesmo parece com o uso do *narrow-bandimaging*.[50,51] Essa tecnologia filtra a luz branca em duas bandas estreitas (414nm e 540nm) que, absorvidas pela hemoglobina, aumentam a visibilidade de capilares da superfície e vasos da submucosa. Como os CUNMI são hipervasculares, o *narrow-bandimaging* aumenta o contraste entre a mucosa normal e as neoplasias.[52]

Quimioterapia perioperatória intravesical

O racional para a quimioterapia perioperatória intravesical é a destruição das células neoplásicas residuais flutuantes e no sítio de ressecção após a RTU, o que pode prevenir o implante dessas logo após o término do procedimento.[53] Uma meta-análise mostrou que os pacientes submetidos a quimioterapia perioperatória intravesical têm chance de recorrência 39% menor (redução absoluta de 12%) do que aqueles submetidos apenas a RTU. O agente mais estudado é a mitomicina C, mas também existem estudos com epirrubicina, doxorrubicina e gencitabina.[54-58] Entretanto, esse efeito parece benéfico apenas nos tumores Ta de baixo grau primários e únicos.[59,60] Ainda que frequentemente não se tenha um diagnóstico anatomopatológico prévio à RTU, somos capazes de predizer com grande probabilidade de acerto um tumor de baixo grau somente pelo aspecto cistoscópico.[61,62]

A realização da quimioterapia intravesical deve ser realizada no mesmo dia da RTU, preferencialmente < 6 horas após o procedimento, pois é mais efetiva se aplicada precocemente.[56,63,64] Em caso de suspeita ou perfuração vesical óbvia, não se deve realizar a instilação em função de risco de absorção e complicações locais e sistêmicas.[22,65]

Manejo específico

Após realizar a primeira RTU, tem-se o diagnóstico anatomopatológico firmado e pode-se dar seguimento a investigação, tratamento e seguimento apropriados para cada tipo de CUNMI.

Ta de baixo grau

Esse grupo inclui pacientes de baixo risco (quando primários e únicos) e de risco intermediário (quando recorrentes e múltiplos), de acordo com a classificação de Brausi et al.[17]

Tratamento

A despeito de possuir um risco significativo de recorrência, poucos tumores terão progressão.[66] Pacientes com tumores Ta de baixo grau, primário, único e ≤ 3cm têm baixo risco de recorrência e muito baixo risco de progressão. Por outro lado, pacientes com tumores Ta de baixo grau, recorrentes, múltiplos e ≥ 3cm têm risco elevado de recorrência e risco de progressão não desprezível.[66] Esse último grupo de pacientes, considerados de risco intermediário, apresenta riscos de recorrência e progressão menores nas séries contemporâneas, já que estas incluem pacientes tratados com indução e manutenção de BCG.[21]

Tendo-se em vista que a maioria dos pacientes com Ta de baixo grau apresenta, portanto, um padrão de doença crônica e com pouca probabilidade de progressão, deve-se oferecer tratamentos seguros e com poucos efeitos adversos. A RTU não é isenta de riscos, especialmente nos pacientes idosos e/ou com múltiplas comorbidades. Além disso, os custos hospitalares do procedimento são altos.[22] Por isso, é aceitável realizar cistoscopia com biópsia a frio sem incluir o detrusor, cistocopia (idealmente flexível) com fulguração no consultório, ou até mesmo observação de lesões típicas de Ta de baixo grau em pacientes com este diagnóstico em RTU prévia.[22,67] Entretanto, a RTU não deve ser substituída pela fulguração ou observação quando o aspecto do tumor recorrente muda (aparentemente outro estágio ou alto grau) ou quando a citologia for positiva.[22]

Recomenda-se a realização de quimioterapia perioperatória intravesical para tratamento do Ta de baixo grau solitário e primário. Não existe evidência de que quimioterapia intravesical adjuvante (seja de indução ou manutenção) tenha benefício em pacientes com esse tipo de tumor.[22]

Existem evidências de que a imunoterapia com BCG é superior à quimioterapia intravesical adjuvante para Ta de baixo grau, mas geralmente não se indica seu uso em função do perfil mais grave de efeitos adversos e ao baixo risco de progressão dos Ta de baixo grau.[22] Todavia podemos indicar imunoterapia com BCG nos Ta de baixo grau de risco intermediário (múltiplos e recorrentes) e nos casos de recorrência dos pacientes previamente tratados com quimioterapia intravesical adjuvante.[17,68,69]

Seguimento

Não existe definição sobre a melhor estratégia de vigilância cistoscópica. As diretrizes da AUA, FICBT, EAU e NCCN variam consideravelmente.[16] Pode-se realizar o seguimento-padrão da AUA (a cada 3 meses nos primeiros 2 anos, cada 6 meses por 2-3 anos e anualmente após), ou uma estratégia diferenciada, como as sugeridas pela EUA, FICBT e NCCN. Essas, apesar de possuírem diferenças, essencialmente sugerem intervalos maiores entre cada cistoscopia.[10-13] Para os Ta de baixo grau de baixo risco, a EAU recomenda uma cistoscopia aos 3 meses, outra aos 12 meses se a primeira for negativa e, após, anualmente por 5 anos. Para os casos de Ta de baixo grau de risco intermediário, a EAU não tem recomendação específica, mas sugere um seguimento adaptado de acordo com fatores pessoais e subjetivos.[10]

A realização de citologia urinária tem pouca utilidade nos Ta de baixo grau, assim como a detecção de marcadores urinários, como o NMP22.[22,70]

A avaliação do trato urinário superior com tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética ou urografia excretora não é recomendada.[22] Essa recomendação fundamenta-se na observação de que tumores sincrônicos ou metacrônicos do trato urinário superior são raros em pacientes com Ta de baixo grau na bexiga e não há evidências de que sua detecção precoce altere o prognóstico.[22] A maior coorte já realizada para investigar tumores metacrônicos do trato urinário superior mostrou que apenas 0,3% dos pacientes com Ta no diagnóstico inicial foram subsequentemente diagnosticados com tumor do trato urinário superior. Mesmo quando incluídos os tumores sincrônicos, a incidência cumulativa não passava de 1,2%.[71]

Ta de alto grau

Aproximadamente 20% dos Ta são de alto grau, consideradas neoplasias de alto risco.[17,72]

Tratamento

A taxa de tumor residual 4 semanas após a primeira RTU de Ta de alto grau pode chegar a 70% em centros de grande volume, e a qualidade variável das RTU realizadas por diferentes cirurgiões pode colaborar para o subestadiamento.[29,73] Gaya et al. mostraram que a ausência de detrusor na peça cirúrgica da primeira RTU aumenta substancialmente o risco de subestadiamento.[74] Além disso, sabe-se que a imunoterapia com BCG é mais efetiva (menor recorrência e progressão) quando se realiza re-RTU.[75] Esses argumentos favorecem fortemente a realização de re-RTU em 2-6 semanas após a primeira RTU nos pacientes com Ta de alto grau e a necessidade de que cada cirurgião avalie seus próprios resultados e taxas de recorrência, a fim de conhecer a qualidade de sua RTU.[10,22,76]

Imunoterapia com BCG (indução e manutenção) é recomendada. Ainda que seu impacto na progressão dos tumores Ta de alto grau seja duvidoso, ela diminui claramente a recorrência.[69,77,78] Em meta-análise que incluiu pacientes com tumores Ta, T1 e CIS, apenas os pacientes submetidos a esquema de manutenção com BCG tiveram redução da taxa de progressão.[79] Outras meta-análises mostraram que a manutenção por no mínimo 1 ano é necessária para que a imunoterapia com BCG seja superior à quimioterapia intravesical adjuvante com mitomicina C.[80,81] O esquema de manutenção atualmente considerado ótimo pela AUA e FICBT é baseia-se no regime do *Southwest Oncology Group* (SWOG): 3 instilações semanais aos 3 e 6 meses após a indução e, a seguir, semestralmente por até 3 anos.[12,14,17,82] O esquema de indução, realizado previamente a manutenção, consiste de 6 instilações semanais como prosposto por Morales et al. há mais de 30 anos.[17,83]

Seguimento

A EAU recomenda-se uma cistoscopia e citologia urinária aos 3 meses; se negativa, recomenda-se nova cistoscopia e citologia a cada 3 meses por 2 anos, a cada 6 meses até o quinto ano e anualmente após.[10] A citologia urinária é bastante útil no seguimento desses tumores, pois a sensibilidade e especificidade é > 90% em centros com experiência.[15] Em caso de citologia positiva e ausência de tumor vesical visível, recomenda-se biópsias aleatórias da bexiga (ou diagnóstico fotodinâmico, se disponível), biópsias da uretra prostática e avaliação do trato urinário superior.[10] A EAU não tem recomendação específica quanto a necessidade de avaliação anual do trato urinário superior nos Ta de alto grau.[10,22] Recomenda-se a avaliação por imagem do trato urinário superior em pacientes Ta de alto grau.[35]

CIS (carcinoma *in situ*)

O CIS é um tumor plano, que não invade a lâmina própria e por definição é de alto grau. CIS primário (isolado, sem tumores papilares concomitantes ou prévios) é encontrado em cerca de 3% de todos os pacientes com câncer de bexiga. Pacientes com diagnóstico de CIS apresentam tumor T1 concomitantemente em 50% e tumores T2-T4 em 60% dos casos (72). O CIS é um precursor de doença invasiva e a sua presença concomitante com outros tumores vesicais se associa a pior prognóstico.[22,84]

Tratamento

O tratamento recomendado pela maioria das diretrizes é a imunoterapia intravesical com BCG.[10-12,17,22] A cistectomia radical precoce pode ser indicada como opção inicial de tratamento.[12] No entanto, a cistectomia radical precoce em pacientes exclusivamente com CIS pode significar supertratamento em até 50% desses casos.[85] Aproximadamente 70% dos pacientes têm resposta completa ao ciclo de indução, e 40-60% dos não respondedores ao primeiro ciclo respondem a um segundo ciclo de indução, mas com risco de progressão maior.[86-88] Naqueles com resposta completa, deve-se realizar manutenção por 1-3 anos.[77]

Pacientes que apresentam recorrências têm um prognóstico ruim, com altas taxas de progressão para doença músculo invasiva e mortalidade câncer-específica.[22]Além disso, os resultados da cistectomia radical são melhores em pacientes com diagnóstico primário de carcinoma urotelial músculo invasivo do que naqueles pacientes em que a doença músculo invasiva é resultado da progressão de CUNMI após tratamento intravesical.[89] Isso sugere que não se deva perder tempo na indicação de cistectomia radical após falha do tratamento intravesical. Portanto, em caso de falha do tratamento com BCG, ou seja, doença refratária aos 6 meses (após indução e um ciclo de manutenção aos 3 meses), a cistectomia radical é o tratamento padrão.[22]

Seguimento

O seguimento com cistoscopia e citologia urinária recomendados pela EAU é semelhante ao dos tumores Ta de alto grau (de 3/3 meses por 2 anos, 6/6 meses até o quinto ano e anualmente após), com recomendação expressa de exame de imagem do trato urinário superior anualmente.[10] O diagnóstico fotodinâmico e o *narrow-bandimaging* parecem aumentar em até 50% a detecção de CIS.[44,47,51,52,90-92]

T1

Os tumores T1 são tumores de alto risco.[17] Os fatores prognósticos tradicionalmente associados a desfechos clínicos em tumores T1 são grau tumoral, multiplicidade de lesões, volume tumoral, presença de CIS concomitante, profundidade de invasão da lâmina própria, e resposta a tratamento intravesical prévio.[22,76] Mesmo assim, não se pode predizer com acurácia satisfatória seu comportamento biológico.[22]

Tumores T1 com variante micropapilar ou *nested* têm prognóstico muito ruim, de forma que a cistectomia radical precoce deve ser considerada.[9,22]

Tratamento

Em pacientes com tumor T1, a taxa de tumor residual após a RTU é alta, e naqueles em que a RTU inicial não demonstrar a presença de detrusor, diagnostica-se doença músculo invasiva em cerca de 30% dos casos (posteriormente se for realizada a RE-RTU).[93] Portanto, deve-se realizar re-RTU 2-6 semanas após a RTU inicial em todos os pacientes com tumor T1.[17,22]

Para os tumores T1, as opções de tratamento são cistectomia radical precoce ou imunoterapia com BCG e a cistectomia radical precoce.[22] A imunoterapia com BCG consiste em esquema de indução por 6 semanas e manutenção por 1-3 anos.[10,12,17]

Apesar da resistência em se indicar tratamento agressivo precoce, deve-se considerar que o risco de progressão dos pacientes com tumores T1 tratados com imunoterapia intravesical com BCG é alto.[79,94] Em grosso modo, 1/3 dos pacientes tratados conservadoramente serão submetidos a cistectomia radical, 1/3 morrem e decorrência do câncer de bexiga e somente 1/3 dos pacientes seguem vivos com suas bexigas preservadas.[94]

Existe um subgrupo de pacientes com risco muito alto de progressão que pode se beneficiar de cistectomia radical precoce.[22] Esse subgrupo é constituído por pacientes mais jovens, com tumores T1 múltiplos, associados com CIS, tumores com envolvimento prostático, tumores em localização de difícil acesso para RTU, e tumores cuja re-RTU evidencia T1 residual.[17,22]

Seguimento

O seguimento recomendado pela EAU para os tumores T1 consiste na realização de cistoscopia e citologia urinária de 3/3 meses por 2 anos, de 6/6 meses por 5 anos e anualmente após, além da realização de exame de imagem do trato urinário superior anualmente.[10]

Em caso de não haver resposta na cistoscopia realizada aos 3 meses, pode-se repetir a indução com BCG ou realizar a cistectomia radical.[10] Mais de 50% desses casos têm resposta completa ao segundo ciclo de indução.[86,87] Se for verificada ausência de resposta na cistoscopia de 6 meses, deve-se proceder a realização de cistectomia radical.[10,22]

Conclusão

O CUNMI é uma doença de significativa prevalência. Deve-se atentar para a sistematização dos procedimentos diagnósticos a fim de estagiar corretamente a doença e otimizar o tratamento e acompanhamento do paciente. A maioria dos pacientes pode ser tratado conservadoramente com ou sem terapia intravesical. No entanto, naqueles pacientes em que se identifica alto risco de progressão, não se deve perder o momento adequado para a realização da cistectomia.

Referências

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. globocan.iarc.fr. [cited 2013 Jan 14]. Available from: http://globocan.iarc.fr/.
2. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeney LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World J Urol. 2009 Jun;27(3):289-93.

3. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. European Urology. 2013 Feb;63(2):234-41.
4. Soloway MS. It is time to abandon the "superficial" in bladder cancer. European Urology. 2007 Dec;52(6):1564-5.
5. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou -Redorta J, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. European Urology. 2008. pages 303-14.
6. Colombel M, Soloway M, Akaza H, Böhle A, Palou J, Buckley R, et al. Epidemiology, Staging, Grading, and Risk Stratification of Bladder Cancer. European Urology Supplements. 2008 Oct 1;7(10):618-26.
7. Droller MJ. Biological considerations in the assessment of urothelial cancer: a retrospective. Urology. 2005 Nov;66(5 Suppl):66-75.
8. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):4-34.
9. Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, Grignon DJ, Montironi R, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. European Urology. 2013 Jan;63(1):16-35.
10. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou -Redorta J, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. European Urology. 2011. pages 997-1008.
11. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer [Internet]. 1st ed. nccn.org. 2013 [cited 2013 Jan 5]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
12. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. The Journal of Urology. 2007 Dec;178(6):2314-30.
13. Oosterlinck W, Solsona E, Akaza H, Busch C, Goebell PJ, Malmström P-U, et al. Low-grade Ta (noninvasive) urothelial carcinoma of the bladder. Urology. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):75-89.
14. Nieder AM, Brausi M, Lamm D, O'Donnell M, Tomita K, Woo H, et al. Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. Urology. 2005. pages 108-25.
15. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. Urology. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):90-107.
16. Persad, Lamm, Brausi, Soloway, Palou, Bohle, et al. Current Approaches to the Management of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: Comparison of Current Guidelines and Recommendations. European Urology Supplements. 2008 Oct 1;7(10):637-50.
17. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, Persad R, Palou J, Colombel M, et al. A Review of Current Guidelines and Best Practice Recommendations for the Management of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer by the International Bladder Cancer Group. The Journal of Urology. 2011 Dec;186(6):2158-67.
18. Witjes JA. The impact of recurrent non-muscle-invasive bladder cancer on progression. European Urology. 2013 Jan;63(1):155-7.
19. van Rhijn BWG, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ, et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. European Urology. 2009 Sep;56(3):430-42.
20. Shariat SF, Margulis V, Lotan Y, Montorsi F, Karakiewicz PI. Nomograms for Bladder Cancer. Actas Urológicas Españolas. 2008 Jul;54(1):41-53.
21. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martínez-Piñeiro L, Ojea A, et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. European Urology. 2011 Sep;60(3):423-30.
22. Burger M, Oosterlinck W, Konety B, Chang S, Gudjonsson S, Pruthi R, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Non–Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. European Urology. 2013 Jan;63(1):36-44.
23. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. JURO. 2000 Feb;163(2):524-7.
24. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. JURO. 1989 Feb;141(2):350-5.
25. Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigation using a standard protocol. Br J Urol. 1996 Nov;78(5):691–6–discussion697-8.
26. Golin AL, Howard RS. Asymptomatic microscopic hematuria. JURO. 1980 Sep;124(3):389-91.
27. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. JAMA. 1986 Jul 11;256(2):224-9.
28. Palou J, Rodríguez O, Segarra J, Rosales A. Re: Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. JURO. 2006 Jul;176(1):407–authorreply407-8.
29. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. European Urology. 2002 May;41(5):523-31.
30. Mariappan P, Finney SM, Head E, Somani BK, Zachou A, Smith G, et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. BJU International. 2012 Jun;109(11):1666-73.
31. Pan D, Soloway MS. The importance of transurethral resection in managing patients with urothelial cancer in the bladder: proposal for a transurethral resection of bladder tumor checklist. European Urology. 2012 Jun;61(6):1199-203.
32. Carmack AJK, Soloway MS. The diagnosis and staging of bladder cancer: From RBCs to TURs. Actas Urológicas Españolas. 2006 Mar;67(3):3-8.
33. Manoharan M, Soloway MS. Optimal management of the T1G3 bladder cancer. Urol Clin N Am. 2005 May;32(2):133-45.
34. Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. Prostate. 2008 Nov;102(9b):1242-6.
35. Jones JS, Larchian WA. Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS). Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Wein AJ, editors. Campbell-Walsh Urology. 10(null) ed. Philadelphia: Saunders; 2011. pages 2335-54.
36. Thorstenson A, Schumacher MC, Wiklund NP, Jonsson MN, Larsson P, Wijkström H, et al. Diagnostic random bladder biopsies: reflections from a population-based cohort of 538 patients. Scand. J. Urol. Nephrol. 2010 Feb;44(1):11-9.
37. Meijer RP, van Onna IEW, Kok ET, Bosch R. The risk profiles of three clinical types of carcinoma in situ of the bladder. BJU International. 2011 Sep;108(6):839-43.
38. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. European Urology. 1999 Apr;35(4):267-71.
39. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. European Urology. 2005 Nov;48(5):760-3.
40. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP, et al. Bladder tumor markers beyond cytology:

International Consensus Panel on bladder tumor markers. Urology. 2005. pages 35-63.

41. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, et al. Differences Between Local and Review Urinary Cytology in Diagnosis of Bladder Cancer. An Interobserver Multicenter Analysis. European Urology Supplements [Internet]. 2002 Mar;41(3):284–9. Available from: http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=12180229&retmode=ref&cmd=prlinks.
42. Murphy WM, Crabtree WN, Jukkola AF, Soloway MS. The diagnostic value of urine versus bladder washing in patients with bladder cancer. JURO. 1981 Sep;126(3):320-2.
43. Matzkin H, Moinuddin SM, Soloway MS. Value of urine cytology versus bladder washing in bladder cancer. URL. 1992 Mar;39(3):201-3.
44. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. European Urology. 2010 Apr;57(4):595-606.
45. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, Mynderse LA, Kriegmair M, Witjes JA, et al. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. The Journal of Urology. 2012 Jul;188(1):58-62.
46. Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, Sofras F, Malmström P-U, Riedl C, et al. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. European Urology. 2010. pages 607-14.
47. Jocham D, Witjes F, Wagner S, Zeylemaker B, van Moorselaar J, Grimm M-O, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. JURO. 2005 Sep;174(3):862–6–discussion866.
48. Daniltchenko DI, Riedl CR, Sachs MD, Koenig F, Daha KL, Pflueger H, et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. JURO. 2005 Dec;174(6):2129–33–discussion2133.
49. Denzinger S, Wieland WF, Otto W, Filbeck T, Knuechel R, Burger M. Does photodynamic transurethral resection of bladder tumour improve the outcome of initial T1 high-grade bladder cancer? A long-term follow-up of a randomized study. BJU International. 2008 Mar;101(5):566-9.
50. Herr HW, Donat SM. Reduced bladder tumour recurrence rate associated with narrow-band imaging surveillance cystoscopy. BJU International. 2011 Feb;107(3):396-8.
51. Bryan RT, Billingham LJ, Wallace DMA. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder. BJU International. 2008 Mar;101(6):702–5–discussion705-6.
52. Herr HW, Donat SM. A comparison of white-light cystoscopy and narrow-band imaging cystoscopy to detect bladder tumour recurrences. BJU International. 2008 Nov;102(9):1111-4.
53. Soloway MS. Rationale for intensive intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer. JURO. 1980 Apr;123(4):461-6.
54. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden APM. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. JURO. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2186–90–quiz2435.
55. Witjes JA, Hendricksen K. Intravesical pharmacotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and long-term results. European Urology. 2008 Jan;53(1):45-52.
56. Bouffioux C, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw M, et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. JURO. 1995 Mar;153(3 Pt 2):934-41.
57. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. J. Natl. Cancer Inst. 2001 Apr 18;93(8):597-604.
58. Shelley MD, Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason MD, Kynaston HG. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review. BJU International. 2012 Feb;109(4):496-505.
59. De Nunzio C, Carbone A, Albisinni S, Alpi G, Cantiani A, Liberti M, et al. Long-term experience with early single mitomycin C instillations in patients with low-risk non-muscle-invasive bladder cancer: prospective, single-centre randomised trial. World J Urol. 2011 Aug;29(4):517-21.
60. Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, Olsson R, Larsson B, Davidsson T, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. European Urology. 2009 Apr;55(4):773-80.
61. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Correlation of cystoscopy with histology of recurrent papillary tumors of the bladder. JURO. 2002 Sep;168(3):978-80.
62. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Sylvester R, Hammond B. A plea for cold biopsy, fulguration and immediate bladder instillation with Epirubicin in small superficial bladder tumors. Data from the EORTC GU Group Study 30863. European Urology. 1993;23(4):457-9.
63. Kaasinen E, Rintala E, Hellström P, Viitanen J, Juusela H, Rajala P, et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. European Urology. 2002 Aug;42(2):167-74.
64. Iborra Juan I, Ricos Torrent JV, Monrós Lliso JL, Dumont Martínez R, Casanova Ramón-Borja J, Solsona Narbón E. Results of a randomized, double blind prospective study of intravesical chemoprophylaxis with 2 drugs: adriamycin and mitomycin; and 2 ways of initiating the instillations: early and late. Effect on recurrence and progression. Arch. Esp. Urol. 1992 Dec;45(10):1001-7.
65. Oddens JR, van der Meijden APM, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? European Urology. 2004 Sep;46(3):336-8.
66. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffioux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. European Urology. 2006 Mar;49(3):466–5–discussion475-7.
67. Soloway MS. Expectant treatment of small, recurrent, low-grade, noninvasive tumors of the urinary bladder. Urol. Oncol. 2006 Jan;24(1):58-61.
68. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. BJU International. 2004 Mar;93(4):485-90.
69. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. European Urology. 2009 Aug;56(2):247-56.
70. Tilki D, Burger M, Dalbagni G, Grossman HB, Hakenberg OW, Palou J, et al. Urine markers for detection and surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. European Urology. 2011 Sep;60(3):484-92.
71. Wright JL, Hotaling J, Porter MP. Predictors of upper tract urothelial cell carcinoma after primary bladder cancer: a population based analy-

sis. The Journal of Urology. 2009 Mar;181(3):1035–9–discussion1039.

72. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. World Health Organizarion Classification of Tumors. Pathology And Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004.
73. Adiyat KT, Katkoori D, Soloway CT, De los Santos R, Manoharan M, Soloway MS. "Complete transurethral resection of bladder tumor": are the guidelines being followed? Urology. 2010 Feb;75(2):365-7.
74. Gaya JM, Palou J, Cosentino M, Patiño D, Rodríguez-Faba O, Villavicencio H. A second transurethral resection could be not necessary in all high grade non-muscle-invasive bladder tumors. Actas Urológicas Españolas. 2012 Oct;36(9):539-44.
75. Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. JURO. 2005 Dec;174(6):2134-7.
76. Faba OR, Palou J, Breda A, Villavicencio H. High-risk non-muscle -invasive bladder cancer: update for a better identification and treatment. World J Urol. 2012 Oct 16;30(6):833-40.
77. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. European Urology. 2010 May;57(5):766-73.
78. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E, FinnBladder Group. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow -up. European Urology. 2009 Aug;56(2):260-5.
79. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. JURO. 2002 Nov;168(5):1964-70.
80. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. JURO. 2003 Jan;169(1):90-5.
81. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology. 2004 Apr;63(4):682–6–discussion686-7.
82. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. JURO. 2000 Apr;163(4):1124-9.
83. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. JURO. 1976 Aug;116(2):180-3.
84. Chade DC, Shariat SF, Godoy G, Savage CJ, Cronin AM, Bochner BH, et al. Clinical outcomes of primary bladder carcinoma in situ in a contemporary series. The Journal of Urology. 2010 Jul;184(1):74-80.
85. Tilki D, Reich O, Svatek RS, Karakiewicz PI, Kassouf W, Novara G, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Clinical Carcinoma In Situ Only Treated With Radical Cystectomy: An International Study of 243 Patients. JURO. 2010 May;183(5):1757-63.
86. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. Urol. Oncol. 2009 Mar;27(2):155-9.
87. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. JURO. 2000 Sep;164(3 Pt 1):685-9.
88. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. JURO. 2003 May;169(5):1706-8.
89. Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BWG, Kiemeney LALM, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. European Urology. 2004 Mar;45(3):292-6.
90. Jichlinski P, GUILLOU L, KARLSEN SJ, Malmström P-U, Jocham D, BRENNHOVD B, et al. Hexyl Aminolevulinate Fluorescence Cystoscopy: A New Diagnostic Tool for Photodiagnosis of Superficial Bladder Cancer—A multicenter study. JURO. 2003 Jul;170(1):226-9.
91. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Jecu M, Stanescu F, Geavlete P. Treatment changes and long-term recurrence rates after hexaminolevulinate (HAL) fluorescence cystoscopy: does it really make a difference in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)? BJU International. 2012 Feb;109(4):549-56.
92. Lapini A, Minervini A, Masala A, Schips L, Pycha A, Cindolo L, et al. A comparison of hexaminolevulinate (Hexvix(®)) fluorescence cystoscopy and white-light cystoscopy for detection of bladder cancer: results of the HeRo observational study. Surg Endosc. 2012 Dec;26(12):3634-41.
93. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, Cronin A, Bochner B, Donat SM, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. European Urology. 2009 Dec;56(6):903-10.
94. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, Studer UE. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. JURO. 2003 Jan;169(1):96–100–discussion100.

Capítulo 71

Dr. Ubirajara Ferreira
Dr. Emerson L. Zani
Dr. Wagner E. Matheus

Carcinoma urotelial de bexiga: diagnóstico e conduta após falha do tratamento intravesical do tumor não músculo invasivo

Palavras-chave: carcinoma urotelial, bexiga, tratamento intravesical, BCG, cistectomia radical

Introdução

Pacientes com carcinoma urotelial de bexiga não músculo invasivo (CaBNMI) estádios Ta, T1 ou carcinoma *in situ* (CIS) de alto grau, estão sob alto risco de recorrência e progressão.[1] Por essa razão, tanto a Associação Urológica Americana (AUA) como a Associação Europeia de Urologia (EAU) recomendam tratamento intravesical adjuvante para tumores não músculo invasivos, quer seja com mitomicina intravesical ou emprego de bacilo de Calmette-Guérin (BCG), após ressecção completa das lesões, seguidos por terapia de manutenção com duração mínima de um ano.[1-4] Essas recomendações são com base no fato de alguns estudos de meta-análises demonstrarem diminuição na recorrência[5-11] e progressão para doença músculo invasiva[5,10], quando utilizado tratamento com BCG intravesical. Além disso, o BCG pode prolongar o período de preservação vesical, a sobrevida global e seus resultados são mais eficientes que os obtidos com outros agentes empregados de maneira semelhante. A taxa de resposta completa ao BCG em pacientes com CaBNMI de alto risco é alta, podendo atingir taxas de sucesso de até 80%.[1,12] Entretanto, muitos pacientes com doença de alto risco poderão apresentar recorrências, com taxas de 50% em 1 ano e 90% em 5 anos.[1,13] Atualmente, ainda não existe consenso quanto ao tratamento "padrão ouro" para terapia de resgate, após tratamento apropriado com BCG intravesical.

Refratariedade, resistência, recidiva e intolerância ao BCG

A doença recorrente ou persistente após um ciclo inicial de 6 semanas de BCG tem sido tradicionalmente referida como falha ao BCG, embora esse termo tenha sido pouco discutido no passado. O consenso atual é que doença persistente após o tratamento inicial com BCG possa ser categorizada como refratariedade, resistência, recidiva ou intolerância ao BCG.[1,14-18]

A falha por refratariedade ao BCG refere-se a uma inabilidade de atingir um estado livre de doença dentro de 6 meses após a terapia inicial com BCG, mesmo com esquema de manutenção ou retratamento aos 3 meses, atribuído tanto a persistência ou doença rapidamente recorrente. Ou seja, caracteriza-se por doença que não melhora ou doença que piora apesar do uso de BCG intravesical. Qualquer progressão no estádio, grau, ou extensão da doença em 3 meses após o primeiro ciclo do BCG pode também ser incluída nessa descrição.[1,15]

A falha por resistência ao BCG descreve recorrência ou persistência da doença 3 meses após um ciclo de indução. Nesses casos, o tumor é de menor grau, estádio ou nível, e resolve-se com um ciclo posterior de BCG, não estando presente mais do que 6 meses do retratamento com BCG, com ou sem ressecção transuretral (RTU).[1,15]

A falha por recidiva descreve recorrência da doença após atingir um estado livre de doença por, pelo menos, 6 meses. Esse é o tipo mais comum de falha ao BCG e pode ser classificada com base na extensão de tempo para

a recorrência: precoce, quando ocorrer dentro de 12 meses após fase de indução; intermediária, dentro de 12-24 meses; e tardia com mais de 24 meses.[1,15]

Pacientes intolerantes ao BCG sofrem de recorrência da doença após receberem um curso inadequado de terapia secundário a efeitos adversos sérios, essencialmente determinando a descontinuação da terapia com BCG.[1,15] A tabela 1 esclarece as definições de falhas para o BCG.

Tabela 1. *Definições para falha ao BCG.*

Tipo de falha	Situação relacionada ao tratamento com BCG
Refratariedade	Persistência do tumor com as mesmas características ou com piora, apesar do tratamento com BCG
Resistência	Recorrência ou persistência do tumor em grau ou estádio menor do que o inicial, após tratamento inicial com BCG
Recidiva	Recorrência, com as mesmas características do tumor inicial ou pior, após resolução inicial com BCG
Intolerância	Curso inadequado em função de suspensão do BCG por efeitos colaterais

Correlação de grau de risco com recorrência e progressão

Os pacientes com falha ao BCG são um grupo heterogêneo e os resultados podem ser significativamente diferentes quando tumores de baixo risco ou de risco intermediário para alto são considerados e também dependendo do tipo de falha que ocorre e quando ela ocorre. As opções de tratamento devem ser individualizadas com base nesses critérios.[17,19]

A maioria dos CaBNMI de baixo grau são prováveis de recorrer, mas raramente progridem. Falha após BCG intravesical nesses pacientes é geralmente superficial e de baixo grau. No outro extremo, falha ao BCG em CaB T1 de alto-risco e/ou CIS é mais problemática, visto que esses tumores frequentemente progridem para invasão muscular levando a risco de morte por câncer.[2,20] Embora a taxa de resposta inicial ao BCG em pacientes com CIS possa ser superior a 80%, aqueles pacientes que falham têm uma chance de 50% de progressão da doença e potencial para mortalidade doença-específica.[14,21,22] Mais de 20% dos pacientes com CIS morrerão de câncer urotelial em 10 anos.[23]

Prognóstico e condutas nas diferentes falhas ao BCG

Com relação ao tipo de falha, os pacientes refratários ao BCG são um grupo especial de alto risco e devem ser fortemente considerados para cistectomia imediata se forem jovens e apresentarem bom estado clínico.[14,17,24]

Evidências demonstram que a persistência da neoplasia (refratariedade), após 3 a 6 meses do ciclo de indução do BCG, representa mau prognóstico e risco significativo de progressão, sendo recomendável, nessas condições, tratamento cirúrgico radical, cujos resultados são ainda muito expressivos (90%) em termos de sobrevida câncer-específica.[2] Falha precoce (3 meses) para tumores T1 após BCG está associada a taxa de progressão de 82%, comparada a taxa de progressão de 25% em pacientes que não falham com 3 meses.[14] Além do mais, cada ocorrência de tumores T1 está associada com 5% a 10% de chance de metástases.[21]

No entanto, identificar e declarar falha ao BCG pode levar até 6 meses, porque a taxa de resposta de pacientes com câncer de bexiga de alto grau tratados com BCG aumenta de 57% para 80% entre 3 e 6 meses após a terapia.[24] Sugere-se, também, que mudar para um regime alternativo antes de 6 meses é provavelmente imaturo, pois pode ignorar os efeitos terapêuticos tardios de uma nova RTU combinada com BCG.[24]

Algumas variáveis clinicopatológicas estão associadas com aumento do risco de falha ao BCG e incluem: sexo feminino[25,26], idade avançada[27], multifocalidade[25], tumores recorrentes[25], CIS associado (particularmente na uretra prostática)[26], invasão linfovascular[28], doença detectável à cistoscopia de 3 meses[29], profundidade (e multifocalidade) da invasão da lâmina própria[30], tempo decorrido para a falha (precoce x tardia)[31] e dois ou mais cursos prévios de BCG.[32]

Opções terapêuticas após falha do BCG

Repetir o tratamento com BCG

As recomendações atuais em pacientes com falha ao primeiro curso de BCG incluem um curso posterior de BCG de 6 semanas ou cistectomia pelos painéis de diretrizes da AUA e da EAU[1,2,4,33], dependendo de algumas variáveis, como grau tumoral, tipo de falha e tempo decorrido até a falha.

Caso o tratamento intravesical inicial tenha sido quimioterapia, um curso de BCG deverá ser administrado. O BCG tem demonstrado superioridade à quimioterapia nessa categoria, uma vez que esta levará a aproximadamente 20% de sobrevida livre de doença.[34,35]

Pacientes selecionados podem responder a um segundo curso de BCG, que melhora os índices de resposta de 57 a 80% entre 3 e 6 meses da terapia inicial com BCG.[4,12,21,24,36] Mais de 50% dos pacientes tratados com segundo curso de BCG desenvolverão resposta completa ao tratamento[1,2,24,33,37,38], mas com um risco aumentado de progressão.[14,29,39,40] Em torno de 35% terão uma resposta duradoura superior a 2 anos.[41] Da mesma forma, se a recorrência ocorrer com mais de um ano de resposta ao BCG, o retratamento será similar e também deverá ser realizado. Ciclos adicionais de BCG podem ser indicados a pacientes com falha da indução inicial e que não aceitem a cistectomia radical, ou que não tenham condições

clínicas para o procedimento cirúrgico radical, ou ainda, pacientes com recidiva da neoplasia de grau baixo ou intermediário.[18]

Entretanto, em pacientes com alto risco de progressão, cursos posteriores de BCG não são recomendados em função da chance reduzida de sucesso (menos de 20%) bem como à probabilidade aumentada de progressão tumoral com invasão muscular e/ou metástases.[1,14,40,41] Tem sido demonstrado que após a falha do BCG, cada curso adicional de BCG carrega um risco de 7% de progressão.[21]

O alto potencial de progressão dos tumores vesicais superficiais de alto risco num curto período de tempo, associado a morbidade e mortalidade que ocorrem nessas situações comprova a necessidade de tratamento efetivo. Tratamentos alternativos como quimioterapia de salvamento, protocolos investigacionais, e interferons isolados ou em combinação com doses reduzidas de BCG podem apenas ser apropriados a pacientes que não desejam ou são incapazes de se submeter a cirurgia mesmo após serem informados dos seus riscos.[14,21]

Cistectomia radical

A maioria dos painéis de diretrizes recomenda que ao ocorrer falha dos pacientes tratados com BCG (uma ou duas falhas) deverá ser oferecida cistectomia radical.[2,42] Há evidência acumulada de que a cistectomia imediata melhora a sobrevida doença-específica[43,44], a expectativa de vida[45] e a qualidade dos anos de vida restantes[43,44], bem como diminui os custos.[46] A cistectomia radical torna-se ainda mais imperativa se o paciente apresentar doença agressiva persistente ou progressiva 6 meses após o diagnóstico ou doença persistindo após 2 cursos consecutivos de tratamento intravesical com BCG, já que isso implica em pior prognóstico.[18,23,47] Se a cistectomia for realizada antes da progressão para doença músculo-invasiva, a sobrevida câncer-específica será maior do que 90%, enquanto essas taxas podem cair para 70% ou menos na presença de doença músculo-invasiva.[47-50]

Alguns autores consideram que é razoável propor cistectomia imediata àqueles pacientes com CaBNMI sob alto risco de progressão. São eles: tumores de alto grau com recorrências múltiplas; tumores T1 de alto grau; tumores de alto grau com CIS associado.[2] Outros fatores de prognóstico ruim e indicativos de cistectomia imediata incluem: multifocalidade, associação de CIS, envolvimento prostático, tumor situado em local de difícil acesso à ressecção endoscópica e invasão linfovascular.[47,51]

Adeptos da conduta conservadora demonstram que seus resultados registram índices de progressão de 25% com RTU + BCG; ou seja, a cirurgia radical trataria de maneira desnecessária 75% dos pacientes, além da considerável morbidade e mortalidade do procedimento cirúrgico.[48,52]

A questão fundamental, portanto, é definir quais os grupos de risco e em que momento da evolução dessa neoplasia deve-se indicar cistectomia radical.[48] O tempo decorrido até a indicação da cistectomia radical para câncer da bexiga superficial de alto grau é crítico para o prognóstico e a sobrevida em longo prazo dos pacientes – a cistectomia precoce tem oferecido melhores resultados.[43] A indicação precoce de cistectomia é reforçada pelas baixas mortalidade e morbidade perioperatórias, melhorias das técnicas cirúrgicas, cuidados perioperatórios e aumento da aceitação da neobexiga ortotópica como derivação urinária.[48, 53, 54]

Apesar da conotação benigna do termo *superficial* anteriormente aplicada, mais de 50% dos pacientes com doença não-músculo-invasiva presumida submetidos a cistectomia serão encontrados, na verdade, como tendo doença músculo-invasiva.[14] Pacientes submetidos a cistectomia imediata por tumores pT1 apresentam estadiamento patológico adequado em adição à sobrevida livre de doença em 10 anos de até 92%[49,54], comparado com 64% daqueles com tumores T1 clínico encontrados, na verdade, com invasão muscular à epoca da cistectomia.[43] Tais procedimentos têm sido tradicionalmente denominados *cistectomia precoce* com base no fato de que são realizados antes da tradicional indicação cirúrgica de invasão muscular documentada. Considerando que mais de 15% já terão micrometástases[55], e que um atraso na cistectomia mesmo por 12 semanas está associado a piores taxas de sobrevida, alguns desses procedimentos não parecem ser "precoces" o suficiente.[14]

Em síntese, a cistectomia radical oferece a opção de estadiamento patológico mais acurada e deve ser fortemente considerada aos pacientes com CaBNMI que:

- São de alto grau e invadem profundamente a lâmina própria;
- Exibem invasão linfovascular;
- Estão associados com CIS difuso;
- Estão localizados em divertículo vesical;
- Envolvem substancialmente os ureteres distais ou a uretra prostática,
- São refratários ao tratamento inicial e;
- São tão grandes ou inacessíveis anatomicamente para serem removidos em sua integridade endoscopicamente.[14,56]

A cistectomia também pode ser utilizada em pacientes que compreendem os riscos e benefícios da preservação vesical *versus* cistectomia e exigem tratamento definitivo.[56]

Tratamentos intravesicais alternativos

Atualmente, a cistectomia continua sendo o padrão de cuidado aos pacientes de alto risco que falharam a terapia com BCG.[1,57] Em pacientes que desejam tratamento conservador e recusam tratamento cirúrgico ou ainda, não

são candidatos à cirurgia, as opções de tratamento tornam-se cada vez mais complicadas. Todos os tratamentos intravesicais alternativos devem ser considerados investigacionais e oncologicamente inferiores à cistectomia radical[15] e necessitam de mais estudos para comprovar seus verdadeiros benefícios.[1]

Imunoterapia

BCG associado a interferon Alfa 2 Beta

Quando utilizado em associação com BCG, o interferon alfa 2 beta aumenta sinergicamente a resposta imune global.[58] O'Donnell et al. estão entre os primeiros autores que avaliaram a efetividade do interferon com BCG em 40 pacientes que falharam previamente a um ou mais cursos de BCG.[59] Os pacientes receberam 6 a 8 doses semanais de BCG em baixa dose, mais 50 milhões de unidades de interferon. As taxas de sobrevida livre de doença foram 63% e 53% com 12 e 24 meses, respectivamente. Resultados similares foram reportados por outros autores.[60,61]

Um estudo multicêntrico prospectivo recente avaliou 1107 pacientes tratados com BCG e interferon.[62] Análise multivariada revelou que a resposta à terapia com BCG e interferon estava diretamente relacionada ao número de falhas prévias ao BCG, bem como ao intervalo de relapso entre as falhas do BCG. Em todos os pacientes com pelo menos uma falha prévia ao BCG (n = 467) tratados com interferon a taxa de resposta completa foi superior a 75%. Mais de metade dos pacientes com BCG prévio estavam livres de doença com 2 anos, com 45% livres de doença com 3 anos. Os resultados são especialmente bons para falhas do BCG com apenas CIS, com resposta completa aos 3 anos de 54%, essencialmente idêntica aos 56% encontrados em pacientes com CIS recebendo BCG e interferon pela primeira vez.[62] Já em pacientes que falharam mais de uma vez ao BCG, o tratamento é limitado, com sobrevida livre de doença em 2 anos de apenas 24% para pacientes com CIS e 35% para pacientes com doença papilar.

Em relação ao tempo para falha seguindo-se aos tratamentos prévios, observou-se que os resultados foram significativos quando a falha do BCG ocorreu após 1 ano do tratamento inicial, com taxas de sobrevida livre de doença em 2 anos de aproximadamente 60%.[31]

Complexo da parede celular micobacterial (CPCM)

Similarmente ao BCG, o CPCM tem mostrado induzir apoptose nas células de câncer.[63] Há poucos estudos avaliando esse componente, com poucos pacientes incluídos. Em um estudo, as taxas de resposta completa com 26 semanas foram 26,7% e 61,9%, respectivamente, para os esquemas de 4 e 8 mg.[64] Para 18 meses, taxas de resposta completa de 26,7% e 38,1% foram obtidas com os esquemas de 4 e 8 mg, respectivamente.

Quimioterapia

Gemcitabina

A gemcitabina, um inibidor da síntese do DNA, tem sido utilizada sistemicamente como parte da terapêutica em tumores uroteliais avançados. Seu emprego por via intravesical tem sido avaliado como opção de tratamento principalmente em pacientes que falharam previamente ao BCG. Doses não-uniformes (1.000-2.000 mg) têm sido utilizadas, 1 a 2 vezes por semana, por 3 a 6 semanas consecutivas. Três estudos iniciais tiveram resultados amplamente variados.[65-67] Foram reportadas taxas de sobrevida livre de recorrência a pacientes de alto risco de 21% (aos 12 meses)[66], 56% (12 meses)[67], e 60% (18 meses).[65] Conforme o número de pacientes com CIS aumentava nos estudos, a sobrevida livre de recorrência diminuía. No primeiro estudo, 37% dos pacientes necessitaram de cistectomia subsequente.[66]

Mais recentemente, múltiplos estudos fase III comparando gemcitabina com outros agentes têm sido publicados. Um estudo comparou gemcitabina a mitomicina C em pacientes com falha prévia ao BCG.[68] Com 36 meses, a sobrevida livre de recorrência foi de 72% e 61% com gemcitabina e mitomicina C, respectivamente. Outro estudo comparou gemcitabina com BCG.[69] Com 44 meses de seguimento, as taxas de recorrência foram 28,1% e 53,1% para BCG e gemcitabina, respectivamente. Em outro estudo com pacientes que receberam gemcitabina ou BCG após um curso de BCG[70], as taxas de recorrência foram 52,5% e 87,5% para BCG e gemcitabina, respectivamente. Progressão da doença ocorreu em 33% dos pacientes tratados com BCG e em 37,5% daqueles tratados com gemcitabina, exigindo cistectomia radical.

Uma revisão sistemática recente avaliou o papel da gemcitabina intravesical para CaBNMI. Comparada com o BCG intravesical, a gemcitabina mostrou efeitos similares em pacientes de risco intermediário, menos efeito em pacientes de alto risco e efeito superior em pacientes refratários ao BCG. No entanto, poucos estudos foram incluídos, e os resultados devem ser interpretados com cautela até que mais evidências tornem-se disponíveis.[71]

Em síntese, a gemcitabina intravesical é uma alternativa definitiva e promissora a pacientes com falha ao BCG a ser considerada[15,71], mas a habilidade de longo prazo deste quimioterápico em prevenir progressão não está provada.[15]

Antraciclinas

Valrubicina, um derivado semissintético da doxorubicina, mostrou-se efetivo a pacientes com tumores superficiais e CIS, refratários ao BCG.[35,72] Índices de respostas completas de 21% (média 3 meses) foram relatados (n=90), porém com curta duração.[35] Cistectomia foi realizada em 56% dos pacientes. Nesse estudo o programa incluía instilações vesicais de 800 mg por 6 semanas.

Taxanes

O docetaxel, do grupo dos taxanes, é outro fármaco que foi empregado por alguns autores com esquemas que incluíam instilações vesicais com doses escalonadas por 6 semanas. Respostas completas foram relatadas em 56% dos casos (n=10) após 1 ano, porém com curta duração. Os índices de toxicidade foram baixos e esquemas de manutenção mensais melhoraram a duração da resposta.[73,74] Apesar do pequeno número de relatos, esse fármaco parece ter potencial a ser melhor definido nesta indicação.

Terapia assistida por dispostivo

Administração eletromotiva de mitomicina C (eMMC)

A administração eletromotiva age acelerando o transporte de íons e aumentando a permeabilidade da membrana biológica com um subsequente aumento na eletro-osmose, e portanto levando a um aumento da acumulação da droga dentro da parede vesical.[75] Um estudo prospectivo randomizado comparou eMMC *versus* mitomicina C (MMC) passiva *versus* BCG-padrão em 108 pacientes virgens de tratamento com BCG com CaBNMI de alto grau. As taxas de resposta completa para eMMC, MMC passiva e BCG foram 53%, 28% e 56%, respectivamente, aos 3 meses e 58%, 31% e 64%, respectivamente, aos 6 meses. Os picos de concentração plasmática foram 5,5 vezes maiores em pacientes que receberam eMMC comparados com difusão passiva.[76]

Hipertermia por micro-ondas

Talvez uma opção de tratamento mais promissora a pacientes falhando à terapia com BCG que eMMC envolva a administração de MMC por hipertermia por microondas.[1] De 90 pacientes submetidos a tratamento com hipertemia por microondas e 40 mg de MMC, 45% tinham falhado previamente ao BCG. Desses pacientes, 75% permaneceram livres de doença com 2 anos de seguimento.[77] Similarmente, Witjes reportou os resultados em pacientes com CIS, 67% dos quais com falha prévia ao BCG.[78] Uma reposta completa foi apreciada em 92% dos pacientes avaliáveis. Desses, 51% permaneceram livres de doença num seguimento médio de 27 meses.

Radioterapia

Nenhuma evidência mostra que a radioterapia é melhor que o tratamento conservador para CaB pT1G3[15,79], e atualmente nenhum dado está disponível para o uso de radioquimioterapia em pacientes com CaBNMI de alto risco que tenham falhado ao BCG prévio. Weiss et al.[80] avaliaram 84 pacientes com T1 de alto grau que foram tratados com radioterapia e QT com base em platina após RTU. Progressão tumoral em 5 e 10 anos foi de 13% e 29%, respectivamente. As taxas de sobrevida doença-específica foram 80% e 71% com 5 e 10 anos, respectivamente, com uma taxa de 80% de preservação vesical.

Referências

1. Lightfoot AJ, Rosevear HM, O'Donnell MA. Recognition and treatment of BCG failure in bladder cancer. ScientificWorldJournal. 2011;11:602-13.
2. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. Eur Urol. 2011 Jun;59(6):997-1008.
3. Brake M, Loertzer H, Horsch R, Keller H. Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for stage T1 superficial bladder cancer. Urology. 2000 May;55(5):673-8.
4. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. J Urol. 2007 Dec;178(6):2314-30.
5. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology. 2004 Apr;63(4):682-6; discussion 6-7.
6. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol. 2003 Jan;169(1):90-5.
7. Gontero P, Bohle A, Malmstrom PU, O'Donnell MA, Oderda M, Sylvester R, et al. The role of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2010 Mar;57(3):410-29.
8. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. Urology. 2006 Jun;67(6):1216-23.
9. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. BJU Int. 2001 Aug;88(3):209-16.
10. Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol. 2002 Nov;168(5):1964-70.
11. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. BJU Int. 2004 Mar;93(4):485-90.
12. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol. 2000 Apr;163(4):1124-9.
13. Hussain MH, Wood DP, Bajorin DF, Bochner BH, Dreicer R, Lamm DL, et al. Bladder cancer: narrowing the gap between evidence and practice. J Clin Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5680-4.
14. Jones JS, Campbell SC. Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS). In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology Ninth Edition. Ninth edition ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007. p. 2447-67.
15. Yates DR, Brausi MA, Catto JW, Dalbagni G, Roupret M, Shariat SF, et al. Treatment options available for bacillus Calmette-Guerin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2012 Dec;62(6):1088-96.
16. Nieder AM, Simon MA, Kim SS, Manoharan M, Soloway MS. Radical cystectomy after bacillus Calmette-Guerin for high-risk Ta, T1, and carcinoma in situ: defining the risk of initial bladder preservation. Urology. 2006 Apr;67(4):737-41.

17. Shirakawa H, Kikuchi E, Tanaka N, Matsumoto K, Miyajima A, Nakamura S, et al. Prognostic significance of Bacillus Calmette-Guerin failure classification in non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int. 2012 Sep;110(6 Pt B):E216-21.
18. Pompeo ACL, Bretas FFH, Sadi M, Ferreira U, Clark O, Reis RB. CoBEU - Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-oncologia - Tratamento do câncer de bexiga T1 após falha terapêutica com BCG. São Paulo: Planmark Editora; 2010.
19. Witjes JA. Management of BCG failures in superficial bladder cancer: a review. Eur Urol. 2006 May;49(5):790-7.
20. Zlotta AR, Fleshner NE, Jewett MA. The management of BCG failure in non-muscle-invasive bladder cancer: an update. Can Urol Assoc J. 2009 Dec;3(6 Suppl 4):S199-205.
21. Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, Andriole GL, Ratliff TL. Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. J Urol. 1987 Feb;137(2):220-4.
22. Nadler RB, Catalona WJ, Hudson MA, Ratliff TL. Durability of the tumor-free response for intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. J Urol. 1994 Aug;152(2 Pt 1):367-73.
23. Herr HW, Badalament RA, Amato DA, Laudone VP, Fair WR, Whitmore WF, Jr. Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. J Urol. 1989 Jan;141(1):22-9.
24. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. J Urol. 2003 May;169(5):1706-8.
25. Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, Hernandez R, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. Eur Urol. 2008 May;53(5):992-1001.
26. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Pena JA, Algaba F, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol. 2012 Jul;62(1):118-25.
27. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA, Konety BR. The impact of age on the response of patients with superficial bladder cancer to intravesical immunotherapy. J Urol. 2006 May;175(5):1634-9; discussion 9-40.
28. Resnick MJ, Bergey M, Magerfleisch L, Tomaszewski JE, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Longitudinal evaluation of the concordance and prognostic value of lymphovascular invasion in transurethral resection and radical cystectomy specimens. BJU Int. 2011 Jan;107(1):46-52.
29. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol. 2000 Sep;164(3 Pt 1):685-9.
30. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, Fleshner NE, van Leenders GJ, Bostrom PJ, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. Eur Urol. 2012 Feb;61(2):378-84.
31. Gallagher BL, Joudi FN, Maymi JL, O'Donnell MA. Impact of previous bacille Calmette-Guerin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guerin plus interferon intravesical therapy. Urology. 2008 Feb;71(2):297-301.
32. Rosevear HM, Lightfoot AJ, Birusingh KK, Maymi JL, Nepple KG, O'Donnell MA. Factors affecting response to bacillus Calmette-Guerin plus interferon for urothelial carcinoma in situ. J Urol. 2011 Sep;186(3):817-23.
33. van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B, et al. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. Eur Urol. 2005 Sep;48(3):363-71.
34. Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlen BJ. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. J Urol. 1999 Apr;161(4):1124-7.
35. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, Middleton R, Wajsman Z, Wehle M. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. J Urol. 2000 Mar;163(3):761-7.
36. de Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ, Hall RR, Brausi M, van de Beek K, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer--Genito-Urinary Group Phase III Trial (30906). J Urol. 2005 Feb;173(2):405-9.
37. Pansadoro V, De Paula F. Intravesical bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 1987 Aug;138(2):299-301.
38. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. Urology. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):90-107.
39. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. Urol Oncol. 2009 Mar-Apr;27(2):155-9.
40. Matsumoto K, Kikuchi E, Shirakawa H, Hayakawa N, Tanaka N, Ninomiya A, et al. Risk of subsequent tumour recurrence and stage progression in bacille Calmette-Guerin relapsing non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int. 2012 May 10.
41. O'Donnell MA, Boehle A. Treatment options for BCG failures. World J Urol. 2006 Nov;24(5):481-7.
42. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, Persad R, Palou J, Colombel M, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. J Urol. 2011 Dec;186(6):2158-67.
43. Bianco FJ, Jr., Justa D, Grignon DJ, Sakr WA, Pontes JE, Wood DP, Jr. Management of clinical T1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. Urol Oncol. 2004 Jul-Aug;22(4):290-4.
44. Hautmann RE, Volkmer BG, Gust K. Quantification of the survival benefit of early versus deferred cystectomy in high-risk non-muscle invasive bladder cancer (T1 G3). World J Urol. 2009 Jun;27(3):347-51.
45. Kulkarni GS, Finelli A, Fleshner NE, Jewett MA, Lopushinsky SR, Alibhai SM. Optimal management of high-risk T1G3 bladder cancer: a decision analysis. PLoS Med. 2007 Sep;4(9):e284.
46. Kulkarni GS, Alibhai SM, Finelli A, Fleshner NE, Jewett MA, Lopushinsky SR, et al. Cost-effectiveness analysis of immediate radical cystectomy versus intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for high-risk, high-grade (T1G3) bladder cancer. Cancer. 2009 Dec 1;115(23):5450-9.
47. Brausi M, Olaru V. Management of high-risk non-muscle invasive bladder cancer. Minerva Urol Nefrol. 2012 Dec;64(4):255-60.
48. Herr HW. Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. Br J Urol. 1997 Nov;80(5):762-5.
49. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 1994 Jan;151(1):31-5; discussion 5-6.
50. Malkowicz SB, Nichols P, Lieskovsky G, Boyd SD, Huffman J, Skinner DG. The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (PA, P1, PIS and P2). J Urol. 1990 Sep;144(3):641-5.
51. Lebret T, Neuzillet Y. Indication and timing of cystectomy in high -risk bladder cancer. Curr Opin Urol. 2012 Sep;22(5):427-31.
52. Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried HW, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. J Urol. 1999 Feb;161(2):422-7; discussion 7-8.
53. Hautmann RE, Paiss T. Does the option of the ileal neobladder stimulate patient and physician decision toward earlier cystectomy? J Urol. 1998 Jun;159(6):1845-50.

54. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner EC, Chen SC, et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. Cancer. 1995 Sep 1;76(5):833-9.
55. Chang SS, Cookson MS. Radical cystectomy for bladder cancer: the case for early intervention. Urol Clin North Am. 2005 May;32(2):147-55.
56. Stein JP. Indications for early cystectomy. Urology. 2003 Oct;62(4):591-5.
57. Logan C, Brown M, Hayne D. Intravesical therapies for bladder cancer - indications and limitations. BJU Int. 2012 Dec;110 Suppl 4:12-21.
58. O'Donnell MA. Combined bacillus Calmette-Guerin and interferon use in superficial bladder cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2003 Dec;3(6):809-21.
59. O'Donnell MA, Krohn J, DeWolf WC. Salvage intravesical therapy with interferon-alpha 2b plus low dose bacillus Calmette-Guerin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus Calmette-Guerin alone previously failed. J Urol. 2001 Oct;166(4):1300-4, discussion 4-5.
60. Punnen SP, Chin JL, Jewett MA. Management of bacillus Calmette-Guerin (BCG) refractory superficial bladder cancer: results with intravesical BCG and Interferon combination therapy. Can J Urol. 2003 Apr;10(2):1790-5.
61. Lam JS, Benson MC, O'Donnell MA, Sawczuk A, Gavazzi A, Wechsler MH, et al. Bacillus Calmete-Guerin plus interferon-alpha2B intravesical therapy maintains an extended treatment plan for superficial bladder cancer with minimal toxicity. Urol Oncol. 2003 Sep -Oct;21(5):354-60.
62. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. Urol Oncol. 2006 Jul-Aug;24(4):344-8.
63. Filion MC, Phillips NC. Therapeutic potential of mycobacterial cell wall-DNA complexes. Expert Opin Investig Drugs. 2001 Dec;10(12):2157-65.
64. Morales A, Phadke K, Steinhoff G. Intravesical mycobacterial cell wall-DNA complex in the treatment of carcinoma in situ of the bladder after standard intravesical therapy has failed. J Urol. 2009 Mar;181(3):1040-5.
65. Mohanty NK, Nayak RL, Vasudeva P, Arora RP. Intravesicle gemcitabine in management of BCG refractory superficial TCC of urinary bladder-our experience. Urol Oncol. 2008 Nov-Dec;26(6):616-9.
66. Dalbagni G, Russo P, Bochner B, Ben-Porat L, Sheinfeld J, Sogani P, et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guerin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. J Clin Oncol. 2006 Jun 20;24(18):2729-34.
67. Bartoletti R, Cai T, Gacci M, Giubilei G, Viggiani F, Santelli G, et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: results of a Phase II prospective multicenter study. Urology. 2005 Oct;66(4):726-31.
68. Addeo R, Caraglia M, Bellini S, Abbruzzese A, Vincenzi B, Montella L, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mytomicin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. J Clin Oncol. 2010 Feb 1;28(4):543-8.
69. Porena M, Del Zingaro M, Lazzeri M, Mearini L, Giannantoni A, Bini V, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus gemcitabine for intravesical therapy in high-risk superficial bladder cancer: a randomised prospective study. Urol Int. 2010;84(1):23-7.
70. Di Lorenzo G, Perdona S, Damiano R, Faiella A, Cantiello F, Pignata S, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guerin after initial bacille Calmette-Guerin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. Cancer. 2010 Apr 15;116(8):1893-900.
71. Shelley MD, Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason MD, Kynaston HG. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review. BJU Int. 2012 Feb;109(4):496-505.
72. Dinney CP, Greenberg RE, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guerin. Urol Oncol. 2012 May 9.
73. McKiernan JM, Masson P, Murphy AM, Goetzl M, Olsson CA, Petrylak DP, et al. Phase I trial of intravesical docetaxel in the management of superficial bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. J Clin Oncol. 2006 Jul 1;24(19):3075-80.
74. Barlow L, McKiernan J, Sawczuk I, Benson M. A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacille Calmette-Guerin therapy. BJU Int. 2009 Oct;104(8):1098-102.
75. Di Stasi SM, Riedl C. Updates in intravesical electromotive drug administration of mitomycin-C for non-muscle invasive bladder cancer. World J Urol. 2009 Jun;27(3):325-30.
76. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Navarra P, Massoud R, et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. J Urol. 2003 Sep;170(3):777-82.
77. van der Heijden AG, Kiemeney LA, Gofrit ON, Nativ O, Sidi A, Leib Z, et al. Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2004 Jul;46(1):65-71; discussion -2.
78. Witjes JA. Topic issue on new treatments in bladder cancer. World J Urol. 2009 Jun;27(3):285-7.
79. Harland SJ, Kynaston H, Grigor K, Wallace DM, Beacock C, Kockelbergh R, et al. A randomized trial of radical radiotherapy for the management of pT1G3 NXM0 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 2007 Sep;178(3 Pt 1):807-13; discussion 13.
80. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, Ott OJ, Krause FS, Schrott KM, et al. Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? J Clin Oncol. 2006 May 20;24(15):2318-24.

Capítulo 72

Dr. Carlos Corradi
Dr. Paulo Viegas Martins

Tratamento do tumor músculo invasivo da bexiga

Palavras-chave: câncer invasivo, bexiga, tratamento

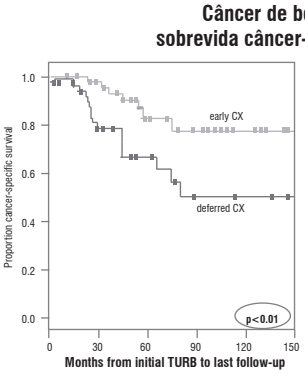
Introdução

O câncer de bexiga excede 336.000 casos no mundo[1], sendo estimado em quase 73.150 casos e 14.880 mortes em 2012 nos Estados Unidos.[2] Aproximadamente 25% dos casos são músculo invasivos, além de que 20-25% invadem a lâmina própria e são de alto grau, que têm grande propensão de se tornar recidivantes e progredir para músculo invasivos.[3,4] Podem evoluir para músculo invasivos em 53% e levar a morte em 34%.[5] O câncer de bexiga é o mais comum do trato urinário, com uma incidência de 10,1/100.000 homens e de 2,5/100.000 mulheres. Na Europa, a incidência principalmente no sul sobe para 27,1/100.000 homens.[6]

O câncer de bexiga é uma doença de comportamento potencialmente letal em 25-30% dos casos, com alto risco de disseminação sistêmica e de morte.

A cistoprostatectomia radical no homem e a exenteração anterior na mulher (cistectomia, histerectomia, ooforectomia bilateral e ressecção da parede anterior da vagina) acompanhada de linfadenectomia pélvica permanecem como tratamento de escolha no câncer de bexiga músculo invasivo, assim como nos casos de câncer de bexiga não uroteliais, como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e sarcomas. Em casos de tumores não infiltrantes de muscular de alto risco de recorrência e progressão, como naqueles que tiveram múltiplas recorrências de tumor de alto grau, recorrentes T1 de alto grau e alto grau com Cis, a cistectomia radical também deve ser considerada precocemente.[2,7] Até 40% dos pacientes submetidos a cistectomia radical por tumores superficiais apresentam tumores invasivos na patologia final.[8] Existem algumas opções de exceção para o tratamento de câncer de bexiga músculo invasivo, como cistectomia parcial, ressecção endoscópica radical seguida de quimioterapia e ou radioterapia, principalmente em tumores solitários e em pacientes com estado geral ruim.[9,10] A figura 1 ilustra o cenário de sobrevida câncer-específica para o câncer de bexiga.

Figura 1. *Kaplan-Meier analysis of cancer-specific survival in patients with early (orange line) versus deferred (blue line) cystectomy.*



Conclusões
1. T1 AG com ≥ 2 fatores de risco: cistectomia precoce, particularmente na presença de CIS

Cistectomia radical com linfadenectomia

A cistectomia radical para tratamento do câncer de bexiga músculo invasivo consiste na retirada em bloco da bexiga, próstata e das vesículas seminais no homem e da bexiga, útero, tubas uterinas com ovários e da parede anterior da vagina na mulher (exenteração pélvica anterior), acompanhada de linfadenectomia pélvica. Até a década de 1970 essa cirurgia, acompanhada da derivação urinária, apresentava morbidade alta, em torno de 35% e mortali-

dade de até 20%. Com o desenvolvimento de novos tipos de derivações urinárias e melhora nos cuidados médicos esses números caíram drasticamente, atingindo uma taxa de mortalidade de 3% atualmente.[11]

As razões para a cistectomia radical são:

- Oferece as melhores taxas de sobrevida e recorrência local;
- A morbimortalidade perioperatória caiu atualmente de forma drástica;
- Outras formas de tratamento como por exemplo ressecção do tumor com quimioterapia e ou radioterapia não oferecem os mesmos resultados da cistectomia;
- A cirurgia estadia com precisão o tumor vesical indicando seletivamente terapias adjuvantes adequadas, se indicadas.
- As derivações urinárias atualmente oferecem qualidade de vida satisfatória e podem ser adequadas a cada paciente.[12]

A cistectomia radical com linfadenectomia pélvica é o tratamento principal no tumor de bexiga músculo invasivo. Os principais fatores cirúrgicos que determinam a evolução do tumor de bexiga são a eficiência da cistectomia e a extensão da linfadenectomia. A cirurgia deve ser realizada com ressecção ampla, incluindo a gordura perivesical. A extensão da linfadenectomia ainda é controversa, mas deve incluir todos os linfonodos da cadeia ilíaca comum, Ilíaca externa, fossa obturadora e hipogástrica, com extensão pré-sacral até a bifurcação aórtica (alguns autores advogam também a cadeia aórtica até a mesentérica inferior). Margens cirúrgicas positivas reduzem as chances de cura até 2,7 vezes e aumentam em 11 vezes a possibilidade de recorrência local. A retirada de mais de 10 linfonodos reduz a recorrência pélvica em 5 vezes e duplica as chances de sobrevida em 5 anos.[13] Independentemente de os linfonodos ressecados se mostrarem negativos ou positivos, a sobrevida é melhor e também reduz as possibilidades de recidiva local. Provavelmente, linfonodos com doença microscópica na pelve poderiam contribuir para recorrência tardia e reduzir as chances de sobrevida. Após a confirmação da invasão muscular pela ressecção endoscópica, a cistectomia deve ser realizada o mais precocemente possível, pois o retardo do tratamento em mais do que 3 meses reduz em 27% as chances de sobrevida em 5 anos.[14]

A cistectomia radical pode ser indicada com objetivo curativo, na ausência de metástases ou paliativo para melhorar a qualidade de vida nos pacientes com metástases e que apresentem complicações locais como dor pélvica, sangramentos e severas manifestações urinárias.

Pré-operatório

O paciente deve ser estadiado no pré-operatório com exames de imagem necessários, como tomografia abdominal e pélvica ou ressonância magnética, exames de tórax e em casos indicados, cintilografia óssea na suspeita de metástases ósseas. Na ressecção endoscópica a uretra prostática deve ser estudada e biopsiada, e na mulher, o colo vesical e uretra nos casos suspeitos de acometimento tumoral. Na cirurgia, nova avaliação com o estudo anatomopatológico por corte-congelação peroperatória, fornece dados mais fidedignos e corretos para se avaliar o acometimento da uretra e decidir sobre o tipo de derivação urinária a ser realizada.[15] Avaliação clínica completa deve ser realizada, incluindo testes de função renal, cardiológica, nutricional (proteínas totais e fracionadas). Quando se usar o intestino grosso para derivação, o preparo de colo deverá ser realizado. Profilaxia para tromboembolismo deve ser iniciada no peroperatório com as medidas necessárias, pela maior possibilidade em cirurgias pélvicas.

Seleção de pacientes para derivações urinárias internas

Inicialmente todos os pacientes são candidatos nas seguintes condições:

a. Ausência de câncer no coto uretral pós-cistectomia;
b. Função renal preservada: creatinina < 2 mg/dL ou *clearance* > 60 mL/s;
c. Segmento intestinal a ser utilizado sem processos patológicos;
d. Paciente física e mentalmente capaz de realizar autocateterismo para esvaziamento vesical (alguns pacientes não conseguem urinar espontaneamente pós-derivação urinária ortotópica);
e. Idade avançada tem que ser levada em conta para derivações ortotópicas ou incontinentes;
f. Obesidade mórbida pode ser contraindicação para derivação ortotópica.

Cistectomia radical no homem

Paciente com cateter *Foley* 20 Ch com 30 cc no balão.

Laparotomia mediana infraumbilical.

Prostatectomia radical e vesiculectomia bilateral como na cirurgia para câncer de próstata com preservação dos feixes vásculo-nervosos e do esfíncter externo nos casos indicados para preservação de ereção e derivação ortotópica. Em caso de acometimento uretral, a uretrectomia total é realizada no final da cistectomia radical e a uretra é retirada em bloco junto com a peça cirúrgica.

Pontos circulares no ápice da próstata, como uma cerclagem, para evitar extravasamento de células tumorais durante a cirurgia e fixação da sonda de *Foley* na peça cirúrgica.

Abertura do peritônio e seu descolamento lateral, com ligadura dos deferentes. Incisão do peritônio entre o reto e a bexiga, lateralmente, com ressecção do peritônio parietal como parte da peça cirúrgica.

Ligadura dos ureteres o mais próximo da bexiga possível, para se ter comprimento suficiente para a derivação urinária escolhida. Os ureteres são ligados no intuito de dilatá-los para facilitar a anastomose com a alça intestinal e diminuir o fluxo de urina para a cavidade abdominal. Biópsias de corte-congelação dos ureteres distalmente, para se ver as margens cirúr-

gicas. Caso se tenha margem positiva em ureter, faz-se nele a ressecção proximalmente, até se obter margem negativa.

Dissecção a tesoura ou digitalmente no plano entre a bexiga e ao reto, que tem poucos vasos, com baixo risco de sangramento.

Ligadura dos pedículos laterais da bexiga e retirada da peça cirúrgica (se estiver indicada a uretrectomia, faz-se nesse momento).

Linfadenectomia pélvica até bifurcação da aorta (ou mais acima na aorta até a mesentérica inferior segundo alguns autores). Derivação urinária escolhida. Uma cistoprostatectomia é ilustrada na figura 2.

Figura 2. *Cistoprostatectomia.*

Cistectomia radical na mulher

Paciente com cateter vesical *Foley* 20 Ch com 30 cc no balão.

Laparotomia mediana infraumbilical com descolamento do peritônio parietal.

Dissecção dos ureteres até próximo à bexiga, para se ter ureteres longos suficientes para a derivação urinária escolhida. Ligadura dos ureteres, que permanecem ligados até a derivação urinária, no intuito de dilatá-los para facilitar a anastomose com o intestino e diminuir o fluxo de urina para o peritônio. Biópsias para corte-congelação dos ureteres distais para avaliação de margens cirúrgicas. Caso haja acometimento tumoral dos ureteres são ressecados mais proximalmente, até se obter margens negativas.

Secciona-se o úraco até próximo ao umbigo, incisa-se o peritônio bilateralmente em direção aos anéis inguinais internos e daí ao fundo de saco vaginal posterior. Juntam-se os ligamentos redondos próximos ao útero e os vasos ovarianos no infundíbulo pélvico.

Útero e ovários tracionados superiormente e introduzidas gazes montadas na vagina pressionando seu fundo para adequada delimitação do colo uterino. Vagina é seccionada lateralmente até o colo uterino.

Uretra é preservada nas derivações ortotópicas e faz-se estudo anatomopatológico de corte-congelação no coto uretral para se ver a margem uretral. Se margem positiva, faz-se a uretrectomia total e derivação heterotópica. Nos casos de derivação ortotópica devem-se preservar cuidadosamente os tecidos paravaginais, onde correm as fibras nervosas que inervam o esfíncter urinário.

Nas derivações heterotópicas, a uretrectomia é realizada, incisando-se a fáscia endopélvica, secciona-se os ligamentos pubouretrais e liga-se o complexo da veia dorsal e a peça é retirada em bloco: bexiga, útero, ovários, trompas e parede vaginal anterior.

Reconstrução vaginal por sutura contínua longitudinal quando a faixa anterior removida não for muito larga, ou por rebatimento anterior da porção posterior da vagina, se a ressecção tiver sido ampla.

Derivação urinária indicada. Figura 3 ilustrando uma cistectomia-histerectomia.

Figura 3. *Cistectomia-histerectomia.*

Envolvimento dos órgãos reprodutivos femininos no câncer de bexiga

Embora a exenteração pélvica anterior na mulher com tumor de bexiga músculo invasivo seja o tratamento de escolha, a retirada dos órgãos reprodutivos na mulher, principalmente nas jovens, tem um grande impacto na vida sexual posterior.[16] Tecnicamente é possível a preservação dos órgãos reprodutivos, e a questão é, se é necessária sua remoção rotineira em todas as pacientes.[17,18] Em 411 mulheres com câncer de bexiga o risco de envolvimento dos órgãos reprodutivos foi de 7,5%, com envolvimento vaginal somente em 3,8%, 0,7% cervical e 0,3% útero. Envolvimento múltiplo foi de 2,6% dos casos e somente 1 paciente teve acometimento do ovário, o que é extremamente raro. Essas pacientes com acometimento dos órgãos reprodutivos apresentam geralmente hidronefrose ou massa palpável no pré-operatório e têm maior acometimento de linfonodos, além de sobrevida câncer-específica em 5 anos de somente de 14,9%, comparados com 62,2% sem acometimento.[19,20]

A retirada dos órgãos sexuais femininos leva a uma diminuição da qualidade de vida com perda da libido, dificuldade de penetração e falta de orgasmo.[19,20]

Além disso, a preservação desses órgãos diminui a incidência de fístulas vaginais.[18,19] A melhora da técnica ci-

rúrgica com aumento do número de mulheres submetidas a neobexiga ortotópica tem resultado em melhora oncológica e de qualidade de vida nessas pacientes.[19,20]

Linfadenectomia

Nos pacientes com câncer invasor de muscular submetido a cistectomia radical, 25% apresentam metástases em linfonodos e apresentam pior prognóstico, mesmo quando se realiza linfadenectomia estendida e quimioterapia neo ou adjuvante. Nos pacientes com tumor T-2 e nos T-3 e T-4 o acometimento linfonodal varia de 18 a 45% respectivamente[21] e a sobrevida livre de doença em 5 anos varia de 7 a 39%.[21,22] A extensão da linfadenectomia permanece controversa, mas deve remover todos os linfonodos da cadeia ilíaca comum, ilíaca externa, fossa obturatória e hipogástrio, com extensão sacral até a bifurcação aórtica.[23,24]

Alguns autores advogam a linfadenectomia até aorta até a artéria mesentérica inferior. A classificação de 2010 da UICC9 *International Union Against Cancer*) e AJCC *American Joint Committee on Cancer*) mudaram a classificação de acometimento de linfonodos para a sua localização e não tamanho de linfonodos: N1 apresentam acometimento de 1 linfonodo nas regiões hipogástrio, obturador, ilíaca interna, perivesical, sacral, e pré-sacral. N2 múltiplos linfonodos nessas regiões e T-3 linfonodos acometidos na região ilíaca comum (Figura 4).

Figura 4.

Extensão da linfadenectomia e sobrevida

A extensão da linfadenectomia está relacionada com a sobrevida, apesar de haver controvérsias quanto a isto. O número de linfonodos retirados correlaciona-se com a sobrevida, sendo que entre 10-16 linfonodos correlaciona-se com melhor recorrência e sobrevida, mesmo na presença ou ausência de acometimento.[25,26] Os linfonodos de cada região devem ser enviados separadamente para a patologia, pois aumenta o número de linfonodos analisados, mas esse numero não indica a exata adequada dissecção ou qualidade cirúrgica.[27,28] Em pacientes com linfonodos negativos 1/3 podem ter metástases ocultas.[29,30] Análise da SWOG (*Southwest Oncology Group)* 8710 demonstrou que um número de linfonodos de 10 ou mais, independentemente de acometimento ou não, está associado com aumento da sobrevida.[31]

A progressão nas metástases após cistectomia depende se a doença tem acometimento regional ou distante. Em pacientes com linfonodos negativos com extensão extravesical a recorrência local é relativamente baixa em torno de 7-13% comparado com 32% de recorrência a distância.[21,28] Em pacientes com linfonodos positivos, a recorrência local é de 13% e distante de 50%.[21]

Quimioterapia

Quase 50% dos pacientes com doença invasiva desenvolverão metástases e morrerão da doença. Esta alta taxa está relacionada principalmente a micrometástases presentes na cirurgia e não diagnosticadas pelos métodos de imagem. A quimioterapia objetiva o tratamento desses pacientes com micrometástases com diminuição da recorrência tumoral e aumento da sobrevida. Os 2 esquemas mais utilizados são o MVAC (metotrexato, vimblastina, doxorrubicina e cisplatina) e GC (gencitabina e cisplatina) e pode ser neoajuvante e adjuvante à cirurgia.

Quimioterapia adjuvante deve ser administrada nos pacientes com micrometástases e assim preservando outros com doença confinada à bexiga, evitando-se tratamento desnecessário. Uma meta-análise de 6 estudos mostrou benefício de cisplatina em 9% de sobrevida em 3 anos.[32] Nos pacientes com linfonodos positivos a quimioterapia adjuvante com gencitabina e cisplatina não demonstrou benefício.[33] O *Spanish Oncology Genitourinary Group* mostrou em estudo de fase 3, benefício com o uso de gencitabina, cisplatina e paclitaxel X observação em 142 pacientes de alto risco.[34] Embora atualmente os estudos mostrem um benefício maior para quimioterapia neoadjuvante em relação à adjuvante, 2 grupos as avaliaram comparativamente e não foi demonstrada diferença entre os 2 esquemas neo ou adjuvante.[35] Dada a alta mortalidade em pacientes com linfonodos positivos, o desenvolvimento de novos regimes terapêuticos será necessário para melhorar o controle de pacientes com acometimento regional ou metástases a distância.

Preservação de bexiga

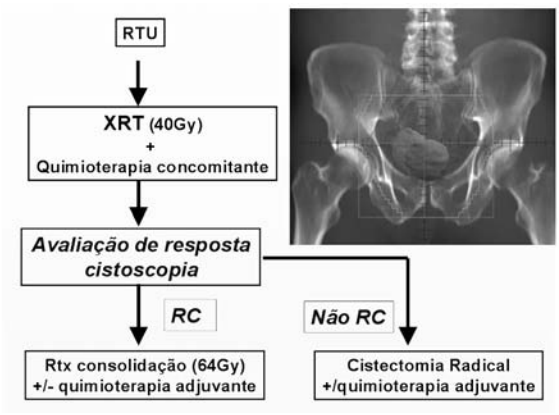
Pode ser realizada de duas formas:

a. Cistectomia parcial seguida ou não de terapia adjuvante. Alguns protocolos incluem tumores < 5 cm estágio tumoral menos avançados, ausência de obstrução ureteral e ausência de metástases linfonodais.

b. RTU ampla seguida de protocolos de quimio/radioterapia adjuvante. A ressecção deve ser visual e micros-

copicamente completa, sendo este último o mais importante fator prognóstico numa análise multivariada para avaliação de sobrevida.[36] A taxa de resposta desse tratamento alcançou 66% e com sobrevida de 52% em 10 anos, mas a cistectomia de salvamento, por falência dessa estratégia, ocorreu em 37% dos pacientes.[37] A figura 5 resume as ponderações quanto aos tratamentos.

Figura 5.



Derivações urinárias

A derivação urinária ideal deve aproximar-se ao máximo da bexiga normal. Descritas pela primeira vez em 1852, as derivações urinárias têm avançado tecnicamente e hoje se tem várias opções de derivações continentes e incontinentes (derivações internas ortotópicas ou externas continentes e incontinentes). Para a escolha da derivação deve-se levar em conta diversos aspectos. As ortotópicas continentes, por sua complexidade, devem ser oferecidas aos pacientes sem comorbidades importantes, principalmente aos mais jovens, mas idade somente não contraindica a cirurgia. Em todos os casos de derivações urinárias, a cirurgia deve ser bem discutida com o paciente no pré-operatório.

Ureterostomia cutânea

Está indicada em casos excepcionais de pacientes com comorbidades graves e importantes, pacientes muito idosos, pacientes com baixa expectativa de vida, estado geral comprometido, em urgência por sangramento vesical importante. Em alguns casos pode ser realizado temporariamente até a melhora do estado geral do paciente e posterior realização de outra derivação urinária. Em função da alta incidência de estenose da anastomose ureterocutânea, devem ser usados cateteres ureterais duplo J bilateralmente, o que diminui ou elimina a incidência desta complicação.

Condutos intestinais (Bricker)

Realizados desde 1950, são ainda hoje a derivação mais usada em todo o mundo, em função de sua menor complexidade cirúrgica, menor índice de complicações pós-operatórias e melhor índice de preservação da função renal de longo prazo, pois funcionam como um conduto. É utilizado um segmento de 10-15 cm de íleo na pele com anastomose ureteral neste. Os ureteres podem ser reimplantados separadamente (Bricker) ou unidos em boca única (Wallace). A desvantagem é o uso de bolsa urinária de urostomia definitivamente. Podem ser usados também segmentos colônicos, nos casos de radioterapia prévia e com alça de íleo não elegível para a reconstrução, mas são pouco utilizados nesse tipo de derivação.

Derivações continentes

As derivações são procedimentos mais complexos que têm conquistado maior aceitação nos últimos 20 anos. O tempo operatório é maior do que no conduto ileal, com um índice de complicações um pouco mais frequente.

A grande chave para o sucesso dessa derivação é a escolha correta do paciente:

Seleção de pacientes para derivações urinárias internas continentes

Inicialmente todos os pacientes são candidatos nas seguintes condições:

- **a.** Ausência de câncer no coto uretral pós-cistectomia radical;
- **b.** Função renal preservada: creatinina < 2 mg/dL ou *clearance* > 60 mL/s;
- **c.** Segmento intestinal a ser utilizado sem processos patológicos;
- **d.** Ausência de radioterapia pregressa;
- **e.** Paciente física e mentalmente capaz de realizar autocateterismo para esvaziamento vesical (alguns pacientes não conseguem urinar espontaneamente pós-derivação urinária ortotópica ou apresentam resíduo urinário muito aumentado);
- **f.** Idade avançada tem que ser levada em conta para derivações ortotópicas ou incontinentes;
- **g.** Obesidade mórbida pode ser contraindicação para derivação ortotópica.

Derivações ortotópicas

Pode ser utilizada tanto no sexo masculino como no feminino com resultados funcionais e oncológicos semelhantes. Elimina a necessidade de estoma e coletores, preserva a autoimagem corporal e depende da integridade do esfíncter e uretra para prover a continência. A micção se faz pela por meio do relaxamento da musculatura do assoalho pélvico associado pela manobra de Valsalva. A incontinência noturna é maior que a diurna e a taxa de continência varia em diversos estudos. A construção de neobexiga pode ser realizada utilizando alça ileal, segmento íleo-cecal, cólon e eventualmente estômago. A neobexiga ortotópica requer a construção de um reservatório que apresente adequada com-

placência e capacidade.[38] Cada cirurgia tem suas vantagens e desvantagens. A neobexiga ortotópica mais utilizada no mundo é a ileal pela técnica de Studer, que tem como vantagens a utilização de intestino delgado e menor produção de muco no pós-operatório. É utilizado em torno de 60 cm de íleo. Como desvantagens, apresenta maior dificuldade de descida da neobexiga e de anastomose com a uretra, principalmente em pacientes obesos e a utilização de maior extensão de intestino, o que pode resultar em maior reabsorção de metabólitos e acidose metabólica.

A neobexiga ileocecal tem como vantagens a utilização de menor segmento intestinal, a facilidade de anastomose uretra-neobexiga e como desvantagens a utilização de intestino grosso e maior produção de muco no pós-operatório. O uso do segmento ileocecal não provoca alterações intestinais como diarreia e outros em 99% dos casos. Usa-se em torno de 10-15 cm de íleo terminal e 10-15 cm de ceco. A capacidade da neobexiga deve ficar entre 400 e 500 mL e se ficar com capacidade muito maior, pode resultar em sua descompensação, com retenção e resíduo urinário aumentados e uso de autocateterismo mais frequentemente. O reimplante ureteral deve ser realizado sem a confecção de túnel antirrefluxo, o que representa menor índice de estenose na anastomose. A sutura deve ser realizada com fios absorvíveis de modo contínuo. Há relatos atualmente referindo bons resultados no emprego de grampos de titânio.[39] As principais complicações tardias da neobexiga são a perda da função renal, as infecções, alterações metabólicas, principalmente a acidose metabólica e a descompensação com autocateterismo.[40]

Derivação cutânea continente

Consiste em um reservatório intestinal onde se reimplantam os ureteres e é conectado à pele por um conduto que impede a saída livre de urina por intermédio de uma válvula de continência. O esvaziamento se dá por cateterismo intermitente limpo e é usada quando não se pode preservar a uretra por tumor ou por outras situações como radioterapia prévia, por exemplo. Uma das mais eficazes e simples é a apêndice-cecal ou tubo de Monti.[41] Outro sistema muito utilizado é o reservatório ileocecal: neobexiga utilizando-se somente o ceco, com sua abertura e reforço da válvula íleo-cecal, com plicatura do íleo e sua anastomose à pele Indiana Pouch. Existem outros sistemas como o Kock Pouch, Mainz Pouch, etc.

Conclusões

a. Um quarto dos pacientes com câncer de bexiga é invasivo no momento do diagnóstico e 1/3 dos tumores não músculo invasivos progridem para doença invasiva;

b. O tratamento-padrão para o tratamento do câncer de bexiga músculo invasivo da muscular é a cistectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral;

c. Uretrectomia total está indicada em ambos os sexos na cistectomia, quando a margem estiver comprometida na anatomia de corte-congelação;

d. A linfadenectomia tem papel importante no estadiamento e no prognóstico de pacientes em tumores vesicais músculo invasivos e deve englobar as cadeias ilíacas, obturatórias até a bifurcação da aorta (ou acima segundo alguns autores);

e. Cistectomia parcial pode ser indicada em casos selecionados, como em tumor único, não recidivado, na ausência de carcinoma *in situ* e em cúpula vesical ou divertículo vesical;

f. Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante deve ser oferecida a pacientes com tumor vesical músculo invasivo clinicamente ou cirurgicamente diagnosticados;

g. RTU conjugada a radioterapia e quimioterapia pode ser utilizada em casos selecionados, como tentativa de preservação da bexiga.[42]

Referências

1. Tyczynski JE, ParkinDM.Bladdercâncer in Europe.European Network of Cancer Registries Web site December, 2008.
2. Siegel R,Naishadham D and Jemal A: Cancer Statistics,2012. CA cancer J Clin 2012; 62:10.
3. Cookson MS,HerrHW,ZhangZF,SoganiPC,Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome.JUrol 1997;158:62-7.
4. Phillips B, Ball C, Sackett D, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine: levels of evidence. Centre for Evidence-Based Medicine Web site. Htpp://www.cebm.net/inex.aspx?o=1025. Updated March 2009. Acessed August 5, 2009.
5. Oxford Centre for Evidence-based Medicine-levels of evidence(march 2009). Centre for evidence –Based Medicine Web site. http://www.cebm.met/index .aspx?o=1025.
6. Ferlay J, Pisani P, Parkin DM, Globcan 2002, cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base nO. 5, v.2.0.Lyon France:IARCC Press, 2004.
7. Raj GV, Herr H, Serio AM, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with risk superficial bladder cancer. J Urol 2007;177:1283-6.
8. Stein JP. Indications for early cystectomy. Urology 2003: 62:591-595.
9. Montie JE, Clark PE, Agarwal N et al: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer June,2011.
10. Stenzl A, WitjesJa, Cowan NC et al: Guidelines on Bladder Cancer Muscle-invasive and Metastatic. Arnhem, The Netherlands: European Urology Association 2011.
11. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J ClinOncol 2001:19:666-675.
12. Huang GJ, Stein JP, Open radical cystectomy with lymphadenectomy remains the treatment of choice for invasive bladder cancer. CurrOpin urol.2007 Sep;17(5):369-75.
13. Herr HW,Faulkner JR, Grosman HB, et al. Surgical factors influence bladder outcomes: a cooperative group report. J ClinOncol 2004;22: 2781-9.
14. Lee CT,Madii R, DaignaultS, et al.Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results em decreased disease specific and overall survival. J Urol 2006;175:1262-7;discussion 7.
15. Burkhard FC, Kessler TM, Mills R, StuderUE.Continent urinary diversion. Crit Rev OncolHematol. 2006 Mar,57(3):255-64.
16. El-Bahnasawy M, El-Hefnawy A et al: radical cystectomy and urinary diversion in women: impact on sexual function. Scand J UrolNephrol 2011; 45:332.

17. Koie T, Hatakeyama T et al: Uterus-fallopian tube-ovary and vagina sparing cystectomy followed by U shaped ilealneobladder construction for female bladder cancer patients: ocological and functional outcomes.Urology 2010;75:1499.
18. Chang SS, Cole E, Cookson M et al: Preservation of the anterior vaginal wall during female radical cystectomy with orthotopic urinary diversion: technique and results. J Urol 2002;168:1442.
19. Hooman D, HM Bruins, G Miranda , E C Skinner et al, Reproductive Organ Involvement in Female Patients Undergoing Radical cystectomy for Urothelial Bladder Cancer . J Urol 2012; 188,2134-38.
20. Yang G, Whitson JM, Breyer BN et al: Oncological and functional outcomes of radical cystectomy and orthotopic bladder replacement in women. Urology 2011;77:878.
21. Stein JP, LieskovskyG,CoteR,et al: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long terms results in 1,054 patients. J ClinOncol 2001:19:666.
22. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM et al: Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. J Urol 2008:179;873.
23. Miocinovic R, Gong MC, Ghoneim IA et al: Presacral and retroperitoneal lymph node involvement in urothelial bladder cancer: results of a prospective mapping study. J Urol 2011;186:1269.
24. Dorin RP, Daneshmand S, Eisenberg MS et al: Lymph node dissection techinique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: comparative mapping study.EurUrol 2011;60:946.
25. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW et al:Lymphadenectomy in patients with transicional cell carcinoma of urinary bladder; significant for staging and prognosis. BJU Int 2000;85:817.
26. May M, Hermann E, Bolenz C et al: Association between the number of dissected lymph nodes during pelvic lymphadenectomy and cancer specific survival in patients with lymph node-negative urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy> An SurgOncol 2011;18:2018.
27. Bochener BH, Herr HW and Reuter VE: Impact of separate versus en bloc pelvic lymph node dissection of the number of lymph nodes retrieved in cystectomy specimens. J Urol 2001:166:2295.
28. Zender P, Studer UE, Skinner EC et al: Super extended pelvic limph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. J Urol 2011:186:1261.
29. Marín-Aguillera M, Mengual L, Burset M et al: Molecular lymph node staging in bladder urothelial carcinoma : impact on survival. EurUrol 2008;54:1363.
30. Kurahashi T, Oka N et al: Detection of micrometástases in pelvic limph nodes in patients undergoing radical cystectomy for localy invasive bladder cancer I real-time reverse transcriptase-PCR for cytokeratin 19 and uroplakin II. Clin Cancer Res 2005;11:3773.
31. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB et al: Surigacl factors influence bladder cancer outcomes:a cooperative group report. J ClinOncol 2004;22:2781.
32. Cancer Meta-analyses Collaboration: Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analyses of individual patient data. EUR Urol 2005;48:189.
33. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici a et al: Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. Ann Oncol 2012;23:695.
34. Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E at al: Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatine (PCG) to observation in patients with resect invasive bladder cancer: results of the Spanish Oncology Group 99/01 study. J ClinOncol, suppl.,2010;28:18s, abstract LBA 4518.
35. Wosnitezer MS, Hruby GW, Murphy AM et al: A comparison of the outcomes of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for clinical T-2T4aNO-N2MO bladder cancer. Cancer 2012;118:358.
36. Porter MP, Kerrigan MC, Donato BM et al: Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiares with urothelial bladder cancer. UrolOncol 2011;29:252.
37. Rodel C, Weiss C, Saver R: Trimodality treatment and selective organpreservation on bladder cancer. J ClinOncol 24: 5536-43, 2006.
38. Hautmann RE: Urinary diversion:ileal conduit to neobladder. J Urol 169:834-8421, 2003.
39. Abreu SC, Araujo MB, Silveira RA et al: Laparoscopic-assisted radical cystectomy with U-shappedorthotopicilealneobladder constructed using nonabsorbable titanium staples.Urology.2006 jul;68(1):193-7.
40. Nabir D, Studer VE. Metabolic consequences of continent urinary diversion J Urol 161:1057-66,1999.
41. Monti PR, Lara RC, Dutra MA, de Carvalho JR. New techniques for construction of efferent conduits based on the Mitrofanoff principle. Urology.1997 Jan;49(1):112-5
42. Shipey WU, Zietman AL, Kaufman DS, et al Slective bladder preservation by trimodality for patients with muscularispropria invasive bladder cancer and who are cystectomy candidates-SeminRadiotOncol 2005;15:36-41.

Capítulo 73

Dr. Fernando Cotait Maluf
Dr. Fernando Vidigal

Câncer metastático da bexiga

Palavras-chave: células transicionais, quimioterapia, cisplatina, gencitabina, vinflunina

Introdução

Segundo estimativas mundiais, em 2008 foram registrados cerca de 386 mil casos novos de CAMB e 150 mil óbitos decorrentes dessa neoplasia.[1] No Brasil, foram registrados cerca de 6.210 casos novos em homens e 2.690 em mulheres no ano de 2012. Esses valores correspondem a um risco aproximado de 6 casos novos a cada 100 mil homens e 3 a cada 100 mil mulheres.[2] O fator de risco mais importante para o seu desenvolvimento é o tabagismo, sendo responsável, aproximadamente, por 66% dos casos novos em homens e 30% em mulheres nas populações mais desenvolvidas.[3]

O carcinoma de células transicionais representa o tipo histológico mais comum (90%). O adenocarcinoma e carcinoma epidermoide representam menos de 10% dos casos. Em relação às histologias raras, destacamos os sarcomas, linfomas e carcinoma de pequenas células.

O carcinoma de células transicionais, que será abordado primariamente neste capítulo, trata-se de neoplasia quimiossensível, com taxas de resposta acima de 50% quando tratado com quimioterapia com base em platina.[4] A sobrevida mediana dos pacientes com doença metastática encontra-se em torno dos 15 meses com o uso de regimes contendo cisplatina, considerado o agente mais ativo neste cenário.

O tratamento sistêmico da doença metastática da pelve renal ou ureter baseia-se em estudos compostos basicamente por pacientes com carcinoma urotelial de bexiga. Cerca de 40-50% dos pacientes com carcinoma urotelial de pelve renal desenvolverão tumores de bexiga, que pode ocorrer de forma sincrônica ou metacrônica.[5]

Fatores prognósticos

A sobrevida de pacientes com CAMB varia conforme a presença de características clínicas e moleculares. Análise retrospectiva de 203 pacientes com doença metastática tratados com esquema M-VAC (metotrexato, vimblastina, doxorrubicina e cisplatina) mostrou que a presença de metástases viscerais (osso, pulmão e fígado) e KPS (Karnofsky < 80%) são fatores prognósticos adversos para sobrevida. A sobrevida mediana para os pacientes com 0, 1 ou 2 desses fatores de risco foi de 33, 13 e 9 meses, respectivamente ($p = 0,0001$).[6] Da mesma forma, em pacientes que falharam a um regime de primeira linha contendo cisplatina, a presença de ECOG > 0, metástases hepáticas e níveis de hemoglobina < 10 g/dl foram fatores prognósticos independentes de sobrevida, com sobrevida mediana de 14, 7, 3, e 1 meses de acordo com a presença de 0,1,2 ou 3 fatores de risco, respectivamente ($P < 0,001$).[7]

Anormalidades moleculares como a mutação no p53 e a expressão de ERCC1 têm sido estudadas como fatores prognósticos e preditivos de resposta à quimioterapia, entretanto sem evidências sólidas de sua utilidade na prática clínica.[8-10]

Tratamento de primeira linha

O tratamento padrão em primeira linha para pacientes com carcinoma urotelial metastático é baseado na combinação de quimioterápicos, incluindo a cisplatina. Entretanto, mais de 50% dos pacientes não são candidatos a tratamento contendo cisplatina por conta de pobre *performance status*, disfunção renal ou outras comorbidades[11-14] Com base em análise de fatores clínicos, definiu-se como

não candidatos para o tratamento com cisplatina, os pacientes que apresentam pelo menos uma das características abaixo:[15]

- ECOG > 1 ou KPS < 80%
- *Clearance* de Creatinina < 60 mL/min
- Perda auditiva de 25 dB (em estudo audiométrico) em 2 frequências contínuas
- Neuropatia grau 2 ou maior (Critérios CTCAE)
- Insuficiência cardíaca Classe III da NYHA

Dessa forma, podemos dividir o tratamento do carcinoma urotelial avançado em dois grandes grupos:

Pacientes candidatos ao tratamento com cisplatina

Os regimes disponíveis para o tratamento desses pacientes são os seguintes:

a) CG: gencitabina (1000 mg/m^2 nos dias 1, 8, 15) e cisplatina (70 mg/m^2 no dia 2), repetido a cada 28 dias por no máximo 6 ciclos. A combinação acima demonstrou, em estudo com 405 pacientes com tumores avançados do trato urotelial, eficácia semelhante ao M-VAC em termos de SG, aliado à menor toxicidade (alopécia, sepse, neutropenia febril e mucosite).[16,17] Com base nesses dados, o esquema CG deve ser considerado como primeira opção de tratamento no cenário de doença avançada.

b) M-VAC: metotrexato (30 mg/m^2 nos dias 1,15 e 22), vimblastina (3 mg/m^2 nos dias 2, 15 e 22) e cisplatina (70 mg/m^2 no dia 1), repetido a cada 28 dias por 6 ciclos. Em estudo randomizado com 269 pacientes, comparou cisplatina a M-VAC. O braço do M-VAC demonstrou aumento de taxa de resposta (39 *versus* 12%), ganho em sobrevida livre de progressão (SLP) (10 *versus* 4 meses) e sobrevida global (SG) (13 *versus* 8 meses).[18] O maior limitante para o seu uso é a toxicidade, destacando-se mielossupressão, mucosite, náuseas e vômitos. Não há evidência de benefício clínico, com ganho em SG, utilizando a intensificação de dose do esquema M-VAC (administrado a cada 2 semanas), às custas de importante toxicidade.[19,20]

c) PCG: paclitaxel (80 mg/m^2 nos dias 1 e 8), gencitabina (1000 mg/m^2 nos dias 1 e 8) e cisplatina (70 mg/m^2 no dia 1), repetido a cada 21 dias por no máximo 6 ciclos.O benefício da adição do paclitaxel ao esquema CG foi avaliado no estudo do EORTC 30987, que incluiu 627 pacientes com carcinoma urotelial avançado (81% com tumor primário de bexiga), randomizados para CG ou PCG. Apesar de aumentar a taxa de resposta (55,5 *versus* 43,6%), o esquema tríplice não mostrou benefício estatisticamente significativo em termos de SG e SLP. Em análise de subgrupo restrita aos pacientes com tumor primário de bexiga, houve benefício estatisticamente significativo em SG (16 *versus* 12 meses, HR: 0.80, IC 95% 0.66-0.97).[21] Embora não seja o tratamento padrão, seu uso deve ser considerado nos casos cuja maior taxa de resposta possa se traduzir em melhor controle local (tumores T4 ou tumor fixo à pelve).

Pacientes não candidatos ao tratamento com cisplatina

Para os pacientes com indicação de quimioterapia, porém não candidatos a cisplatina, regimes quimioterápicos à base de carboplatina estão indicados. No estudo EORTC 30986, 238 pacientes com disfunção renal (*clearance* de creatinina < 60 porém > 30 mL/min) e/ou *performance status* 2 foram randomizados para carboplatina e gencitabina ou carboplatina, metotrexato e vimblastina. Não houve diferença entre os dois regimes em termos de taxa de resposta, SLP e SG. Entretanto, o regime carboplatina/gencitabina apresentou menor toxicidade, destacando-se menores taxas de neutropenia febril (5 *versus* 15%).[22]

Em relação aos regimes sem derivados de platina, destaca-se a combinação de gencitabina com taxanos (paclitaxel e docetaxel). A combinação de paclitaxel e gencitabina resultou em taxas de resposta variando de 54 a 70% e sobrevida mediana de 13 a 16 meses.[23-26]

Tratamento de segunda linha (resgate)

Vários agentes quimioterápicos apresentam atividade clínica em pacientes que progrediram aos regimes de primeira linha (CG ou M-VAC), destacando-se o pemetrexede[27], paclitaxel[28], docetaxel[29], gencitabina[30] e ifosfamida[31] com taxas de resposta, em monoquimioterapia, inferiores a 20%. Entretanto, nenhum destes agentes foi avaliado em estudos de fase 3.

A única droga avaliada em estudo de fase 3 foi a vinflunina, um novo alcaloide da vinca de terceira geração. Esse estudo incluiu 370 pacientes previamente tratados com regime orientado em platina randomizados para vinflunina *versus* terapia de suporte. Observaram-se aumento significativo no tempo livre de progressão e aumento na SG, embora não estatisticamente significativo por intenção de tratamento. Quando os pacientes não elegíveis foram excluídos, houve aumento estatisticamente significativo na SG (6,9 *versus* 4,3 meses; p:0,04). Ademais, em análise multivariada ajustando para fatores prognósticos, observou-se redução do risco de morte de 23%.[32]

Tratamento de outras histologias (não células transicionais)

Os tumores de bexiga de células não transicionais representam cerca de 5-10%, caracterizando-se por fatores de risco e padrões de disseminação próprios de cada subtipo histológico. Por conta da raridade destes tumores, não existem estudos prospectivos com tais subtipos histológicos.

Em relação ao carcinoma epidermoide de bexiga, estudo fase 2, incluindo 33 pacientes sem tratamento prévio, avaliou o esquema com cisplatina e gencitabina, mostrando taxas de resposta objetiva de 54%.[33]

Outro esquema ativo em histologias não células transicionais inclui cisplatina, paclitaxel e ifosfamida. Em estudo fase 2, foram alcançadas taxas de resposta de 36% em 11 indivíduos com adenocarcinoma de bexiga, uretra ou úraco, e de 25% em 8 pacientes com carcinoma epidermoide de bexiga.[34] O adenocarcinoma de úraco, por suas características entéricas, pode ser tratado com regimes utilizados no tratamento dos tumores de cólon (FOLFIRI e FOLFOX).[35]

Papel da cirurgia na doença metastática

Estudos avaliando cirurgia após tratamento quimioterápico com esquema M-VAC demonstram taxas de sobrevida em 5 anos de 33%. Os melhores candidatos para ressecção cirúrgica, no cenário de doença metastática, são os pacientes com doença restrita a linfonodos e bexiga (localmente avançados, irressecáveis inicialmente).

Considerar cirurgia em pacientes com recorrência em local isolado e, quando for possível, a ressecção completa. Não se deve considerar cirurgia em pacientes com recorrência em mais de um local, exceto em pacientes com doença em linfonodos pélvicos e retroperitoneais.[36]

Novas perspectivas de tratamento

Como discutido anteriormente, o tratamento padrão de primeira linha para Camb é com o esquema M-VAC ou cisplatina e gencitabina. Estes regimes produzem altas taxas de resposta e prolongam a sobrevida. Entretanto, a maioria dos pacientes falecem da doença. Novas estratégias incluindo o uso de inibidores da angiogênese e terapias alvo molecular vêm sendo avaliadas.[17,19]

Inibidores da angiogênese

A via do fator de crescimento endotelial vascular (*Vascular endothelial growth factor* - VEGF) possui um papel-chave no crescimento e progressão dos carcinomas uroteliais.[37,38] A densidade de microvasos está associada, significativamente, com sobrevida livre de progressão e global em pacientes com carcinoma de células transicionais invasivo de bexiga.[39] A expressão do VEGF pelo tumor também se correlaciona com sobrevida em pacientes com doença localmente avançada tratados com o esquema M-VAC ou outra quimioterapia à base de cisplatina em pelo menos dois estudos.[40,41] Este conhecimento tem levado ao desenvolvimento de estudos clínicos com medicamentos que interferem na via do VEGF. Dentre eles, citamos:

a) Sunitinibe: trata-se de uma pequena molécula com atividade biológica relevante em muitos diferentes tipos de receptores de tirosina Kinase, incluindo o receptor tipo 1 do VEGF. Seu papel no Camb ainda não está claro. Em estudo fase II utilizando sunitinbe na recorrência de 77 pacientes com carcinoma urotelial, observou-se benefício clinico em 22 pacientes (29%), definido com resposta parcial ou doença estável por mais de 3 meses.[42]

Em relação ao tratamento de manutenção, sunitinibe foi comparado com placebo em 54 pacientes sem evidência de progressão após quimioterapia. Foi evidenciada maior proporção de pacientes livres de progressão em 6 meses a favor de sunitinibe (81 x 75%), além de maior tempo para progressão (5 x 3 meses), embora sem significância estatística e às custas de maior toxicidade, principalmente gastrointestinal, hematológica e cardíaca.[43]

b) Bevacizumabe: o bloqueio do VEGF pelo bevacizumabe leva a uma diminuição da pressão intratumoral, permitindo uma maior exposição à quimioterapia. O bevacizumabe vem sendo avaliado em vários estudos clínicos em combinação com gencitabina e cisplatina ou carboplatina, no cenário da doença metastática e também no tratamento neoadjuvante. Em um estudo fase II multicêntrico, bevacizumabe foi combinado com cisplatina e gencitabina em 43 pacientes como tratamento de primeira linha. Foram observadas 8 e 23 respostas completas e parciais, respectivamente, sendo alcançada uma taxa de resposta global de 72%. Com um seguimento mediano de 27 meses, a sobrevida livre de progressão e global foram de 8 e 19 meses, respectivamente.[44] Estudo fase III avaliando esta combinação encontra-se em andamento.[45]

Terapias alvo-molecular

a) Inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR): Membros da família do EGFR estão superexpressos nos carcinomas uroteliais, fato relacionado com características de pobre prognóstico, tais como estágios avançados e alto grau.[46,47] Cita-se como exemplo o uso do gefitinibe que em 54 pacientes, tratados em primeira linha, combinado com gencitabina e cisplatina, alcançou 51% de taxa de resposta objetiva e sobrevida mediana de 15 meses, resultados semelhantes aos observados com o uso de cisplatina e gencitabina, sem gefitinbe.[48]

b) Inibidores do HER 2/neu (Trastuzumabe): o HER2/neu está superexpresso em muitos tumores uroteliais. O trastuzumabe foi avaliado combinado ao paclitaxel, carboplatina e gencitabina em um estudo fase 2 de pacientes com carcinoma urotelial avançado, que apresentavam superexpressão de HER-2. Observou-se uma taxa de resposta global de 70%, com uma sobrevida livre de progressão e global de 9 e 14 meses, respectivamente. Estes resultados são similares aos encontrados com o mesmo regime quimioterápico sem o uso de trastuzumabe.[49]

c) Inibidores de múltiplas tirosina quinases: drogas como o sorafenibe, pazopanibe e vandetanibe encontram-se em avaliação em diversos cenários da doença metastática, testados tanto em primeira linha quanto após múltiplas falhas de tratamento com resultados ainda inconsistentes.

Referências

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2012.

3. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 2011; 306:737.
4. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. J Clin Oncol 1990; 8:1050.
5. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter VE. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. Am J Surg Pathol 2004; 28:1545.
6. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al. Long-termsurvival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 1999; 17:3173.
7. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. J Clin Oncol 2010; 28:1850.
8. Lorenzo-Romero JG, Salinas-Sánchez AS, Giménez-Bachs JM, et al. Prognostic implications of p53 gene mutations in bladder tumors. J Urol 2003; 169:492.
9. Kuczyk MA, Bokemeyer C, Serth J, et al. p53 over expression as a prognostic factor for advanced stage bladder cancer. Eur J Cancer 1995; 31A:2243.
10. Bellmunt J, Paz-Ares L, Cuello M, et al. Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. Ann Oncol 2007; 18:522.
11. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, et al: Impactof renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. Cancer 107:506-513, 2006.
12. Balducci L: Evidence-based management of cancer in the elderly. Cancer Control 7:368-376, 2000.
13. Balducci L, Extermann M: Management of cancer in the older person: A practical approach. Oncologist 5:224-237, 2000.
14. Balducci L, Yates J: General guidelines for the management of older patients with cancer. Oncology (Williston Park) 14:221-227, 2000
15. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for Cisplatin -based chemotherapy. Lancet Oncol 2011; 12:211.
16. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocytecolony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 2001; 19:2638.
17. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer 2006; 42:50.
18. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000; 18:3068.
19. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, pluscisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 2005; 23:4602.
20. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparision of cisplatinal one or in combination with methotrexate, Vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. J Clin Oncol 1992; 10:1066.
21. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol 2012; 30:1107.
22. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin -based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 2012; 30:191.
23. Sternberg CN, Calabrò F, Pizzocaro G, et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. Cancer 2001; 2:2993.
24. Meluch AA, Greco FA, Burris HA 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. J Clin Oncol 2001; 19:3018.
25. Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, et al. Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. J Clin Oncol 2005; 23:1185.
26. Calabrò F, Lorusso V, Rosati G, et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. Cancer 2009; 115:2652.
27. Galsky MD, Mironov S, Iasonos A, et al. Phase II trial of pemetrexed as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. Invest New Drugs 2007; 25:265.
28. Dreicer R, Gustin DM, See WA, Williams RD. Paclitaxel in advanced urothelial carcinoma: its role in patients with renal insufficiency and as salvage therapy. J Urol 1996; 156:1606.
29. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced ormetastatic transitional-cell carcinoma. J Clin Oncol 1997; 15:1853.
30. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. Eur J Cancer 1998; 34:1208.
31. Pronzato P, Vigani A, Pensa F, et al. Secondlinechemotherapywithifosfamide as outpatienttreatment for advancedbladdercancer. Am J ClinOncol 1997; 20:519.
32. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone a fter a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2009; 27:4454.
33. Khaled HM, A phase II studyofGemcitabineplusCisplatinchemotherapy in advancedbilharzialbladder carcinoma. Eur J Cancer. 2000; 36 Suppl 2:34-7.
34. Galsky MD. Prospective trial of Ifosfamide, Paclitaxel andCisplatin in patients with advanced non-transicional cell carcinoma of the urothelial tract. Urology. 2007 Feb; 69 (2): 255-9.
35. Siefker-Radtke AO, Multimodality management of urachal carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. J Urol. 2003; 169 (4):1295-8.
36. Dodd PM. Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in patients with irresectable or metastatic transitional cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999; 17(8) 2546-52.
37. Folkman J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. N Engl J Med 1995; 333:1757.
38. Mitra AP, Lin H, Datar RH, Cote RJ. Molecular biology of bladder cancer: prognostic and clinical implications. Clin Genitourin Cancer 2006; 5:67.
39. Bochner BH, Cote RJ, Weidner N, et al. Angiogenesis in bladder cancer: relationship between microvessel density and tumor prognosis. J Natl Cancer Inst 1995; 87:1603.
40. Slaton JW, Millikan R, Inoue K, et al. Correlation of metastasis related gene expression and relapse-free survival in patients with locally advanced bladder cancer treated with cystectomy and chemotherapy. J Urol 2004; 171:570.
41. Inoue K, Slaton JW, Karashima T, et al. The prognostic value of angiogenesis factor expression for predicting recurrence and metastasis of bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy. Clin Cancer Res 2000; 6:4866.
42. Gallagher DJ, Milowsky MI, Gerst SR, et al. Phase II study of sunitinib in patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 2010; 28:1373.
43. Gricas P, Nanus DM, Stadler WM, et al. Randomized phase II trial of maintenance sunitinib versus placebo following response to chemotherapy (CT) for patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (UC). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl 5; abstr 265).
44. Hahn NM, Stadler WM, Zon RT, et al. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Hoosier Oncology Group GU 04-75. J Clin Oncol 2011; 29:1525.
45. National Institutes of Health Clinical Trials database. http://www.clinicaltrials.gov/.
46. Neal DE, Marsh C, Bennett MK, et al. Epidermal-growth-factor receptors in human bladder cancer: comparison of invasive and superficial tumours. Lancet 1985; 1:366.
47. Berger MS, Greenfield C, Gullick WJ, et al. Evaluation of epidermal growth factor receptors in bladder tumours. Br J Cancer 1987; 56:533.
48. Philips GK, Halabi S, Sanford BL, et al. A phase II trial of cisplatin (C), gemcitabine (G) and gefitinib for advanced urothelial tract carcinoma: results of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90102. Ann Oncol 2009; 20:1074.
49. Hussain MH, MacVicar GR, Petrylak DP, et al. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. J Clin Oncol 2007; 25:2218.

Capítulo 74

Dr. Rogério Matos Araujo
Dr. Lucas Borba Ferreira de Souza
Dr. Marcio Josbete Prado

Tumores de células não transicionais da bexiga urinária

Palavras-chave: câncer, não urotelial, bexiga, diagnóstico, oncologia

Introdução

O câncer da bexiga é a segunda neoplasia mais frequente do trato urinário, sendo mais prevalente na raça branca, mais comum em homens do que em mulheres (proporção 3:1), e apresentando maior prevalência a partir da sexta década de vida. Em 2008 foram diagnosticados pelo menos 386.000 novos casos, com aproximadamente 150.000 mortes atribuídas a esta patologia.[1]

O tabagismo se apresenta como um dos principais fatores de risco. Outros fatores de risco como o uso de analgésicos contendo fenacetina, radioterapia prévia, atividade ocupacional, infecções urinárias crônicas relacionadas ao uso de cateteres, extrofia de bexiga e infecções pelo *Schistosoma haematobium* assumem uma parcela menor na gênese tumoral.

Habitualmente os tumores de células uroteliais (transicionais) correspondem a 90% de todos os tumores da bexiga, em regiões como a América do Norte e na Europa. Desta maneira, os tumores não uroteliais são responsáveis por uma minoria dos tipos histológicos encontrados.

Os tumores não uroteliais podem ser divididos em epiteliais e não epiteliais. Aproximadamente cerca de 90% desses tumores apresentam uma origem epitelial, incluindo o Carcinoma de Células Escamosas (CCE), Adenocarcinoma e Tumores Neuroendócrinos ou Pequenas Células (Carcinoides). Tumores não epiteliais são ainda mais raros, incluindo os Sarcomas, Linfomas, Feocromocitomas e Melanomas.[2]

Etiologia

A fisiopatologia dos tumores não uroteliais da bexiga é pouco compreendida. A metaplasia escamosa ou epidermoide atribuída ao processo irritativo crônico e a infecção urinária crônica, quando bactérias Gram-negativas transformam nitrato em nitrosamina, secreção de beta-glucorinidase dentre outros fatores predispõem a lesões irreversíveis no DNA e ativação do potencial carcinogênico.[3,4]

Em algumas regiões a infecção por *Schistosoma haematobium* é mais frequente, como nos países da África subsaariana, sendo um forte fator de risco para o desenvolvimento de tumores não uroteliais do tipo epitelial, conduzido a uma alta prevalência deste tipo de tumor.[5,6]

Nessas regiões o carcinoma de células escamosas chega a uma prevalência estimada de 75% dos casos dos tumores vesicais, 5% são adenocarcinomas, e cerca de 20% tumores de células transicionais. Percebe-se a influência do parasita na inversão dos índices de prevalência dos tipos histológicos nestas regiões quando comparado com os países desenvolvidos.[4]

Os adenocarcinomas apresentam como fator de risco importante a extrofia da bexiga. Podem ser classificados como primários (do úraco em até 10% dos casos ou não úraco) ou secundários (metastáticos), estes com origem geralmente advinda do reto, estômago, mama, ovário, e próstata. São tumores extremamente raros, e podem ocasionar descarga mucoide ou se apresentar como massa palpável em hipogástrio.[7,8]

Quadro clínico

Os principais tipos histológicos: carcinoma de células escamosas e os adenocarcinomas vesicais geralmente são pouco sintomáticos e quando detectados aproximadamente 60% apresentam doença avançada com metástases em somente 8 a 10 % dos casos. As principais manifestações clínicas são hematúria macro ou microscópica e sintomatologia compatível com quadro irritativo vesical, com predominância de sintomas de enchimentos como: disúria, noctúria, frequência, urgência, urgeincontinência e dor suprapúbica.[9,10-13] A presença de muco na urina é mais comum nos adenocarcinomas com remanescente do úraco.[14]

Tratamento

Os tumores não uroteliais geralmente são encontrados em estágios mais avançados ao diagnóstico quando comparados com os tumores uroteliais, apresentando um pior prognóstico por esse motivo. Dessa maneira, na maior parte dos casos, deve-se proceder medidas mais radicais para o tratamento desta lesão. Geralmente realiza-se cistectomia radical como conduta padrão. Séries retrospectivas mostraram sobrevida de cinco anos entre 35 e 50% após cistectomias, entretanto, esses estudos incluíram alguns pacientes que receberam Radioterapia.[15,16] A radioterapia como única opção terapêutica é pouco efetiva com resposta entre 12 e 31%.[12,17] Nos casos de doença metastática o prognóstico é bastante sombrio, pois a resposta à quimioterapia costuma ser frustrante.[18,19]

Conclusão

Na América do Norte e Europa aproximadamente 10% dos tumores malignos da bexiga são não uroteliais, principalmente carcinoma de células escamosas e adenocarcinomas. Os adenocarcinomas são classificados de acordo com o local de acometimento das lesões se no urotélio metaplásico ou no remanescente uracal.

A infecção por *Schistosoma haematobium está associada* ao carcinoma das células escamosas, carcinoma do urotélio e ao adenocarcinoma. Em áreas endêmicas, tumores não uroteliais da bexiga são responsáveis por até 80% dos casos, principalmente carcinoma de células escamosas.

Os CCE e adenocarcinomas são tumores agressivos. A maioria dos óbitos são atribuídos principalmente à progressão local da doença e menos frequentemente às metástases a distância encontradas nos adenocarcinomas vesicais.

O tratamento cirúrgico agressivo é a regra, por meio da cistectomia radical e linfadenectomia pélvica. Nos casos de remanescente uracal ressecção agressiva dos remanescentes e controle local da doença.

Referências

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011 Mar;61(2):69-90.
2. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. J Urol 1997 Aug;158(2):393-9.
3. Dahm P, Gschwend JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. EurUrol 2003 Dec;44(6):672-81.
4. Rausch S, Lotan Y, Youssef RF. Squamous cell carcinogenesis and squamous cell carcinoma of the urinary bladder: A contemporary review with focus on nonbilharzial squamous cell carcinoma. UrolOncol 2013 Feb 20.
5. Abdulamir AS, Hafidh RR, Kadhim HS, Abubakar F. Tumor markers of bladder cancer: the schistosomal bladder tumors versus non-schistosomal bladder tumors. J Exp Clin Cancer Res 2009;28:27.
6. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. Cancer Res 1988 Jul1;48(13):3853-5.
7. Wright JL, Porter MP, Li CI, Lange PH, Lin DW. Differences in survival among patients with urachal and nonurachal adenocarcinomas of the bladder. Cancer 2006 Aug 15;107(4):721-8.
8. Wilson TG, Pritchett TR, Lieskovsky G, Warner NE, Skinner DG. Primary adenocarcinoma of bladder.Urology 1991 Sep;38(3):223-6.
9. Wronski S, Marszalek A. Diagnostic pitfalls of rare urinary bladder tumors: differential diagnosis of lymphoma-like carcinoma of the bladder--a clinicopathologic study and literature review. J ClinOncol 2011 Mar 10;29(8):e196-e199.
10. Johnson DE, Schoenwald MB, Ayala AG, Miller LS. Squamous cell carcinoma of the bladder. J Urol 1976 May;115(5):542-4.
11. Rundle JS, Hart AJ, McGeorge A, Smith JS, Malcolm AJ, Smith PM. Squamous cell carcinoma of bladder. A review of 114 patients. Br J Urol 1982 Oct;54(5):522-6.
12. Swanson DA, Liles A, Zagars GK. Preoperative irradiation and radical cystectomy for stages T2 and T3 squamous cell carcinoma of the bladder. J Urol 1990 Jan;143(1):37-40.
13. Serretta V, Pomara G, Piazza F, Gange E. Pure squamous cell carcinoma of the bladder in western countries. Report on 19 consecutive cases. EurUrol 2000 Jan;37(1):85-9.
14. Johnson DE, Schoenwald MB, Ayala AG, Miller LS. Squamous cell carcinoma of the bladder. J Urol 1976 May;115(5):542-4.
15. Rogers CG, Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Lotan Y, et al. Clinical outcomes following radical cystectomy for primary nontransitional cell carcinoma of the bladder compared to transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 2006 Jun;175(6):2048-53.
16. Kassouf W, Spiess PE, Siefker-Radtke A, Swanson D, Grossman HB, Kamat AM, et al. Outcome and patterns of recurrence of nonbilharzial pure squamous cell carcinoma of the bladder: a contemporary review of The University of Texas M D Anderson Cancer Center experience. Cancer 2007 Aug 15;110(4):764-9.
17. Jones MA, Bloom HJ, Williams G, Trott PA, Wallace DM. The management of squamous cell carcinoma of the bladder. Br J Urol 1980 Dec;52(6):511-4.
18. Galsky MD, Iasonos A, Mironov S, Scattergood J, Donat SM, Bochner BH, et al. Prospective trial of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin in patients with advanced non-transitional cell carcinoma of the urothelial tract. Urology 2007 Feb;69(2):255-9.
19. Serretta V, Pomara G, Piazza F, Gange E. Pure squamous cell carcinoma of the bladder in western countries. Report on 19 consecutive cases. EurUrol 2000 Jan;37(1):85-9.

Capítulo 75

Dr. José Eduardo Fernandes Távora
Dra. Jessyca Carla Silva Castro
Dr. Humberto Elias Lopes

Tumores germinativos do testículo: epidemiologia, classificação, diagnóstico e estadiamento

Palavras-chave: tumores germinativos, seminoma, marcadores tumorais, estadiamento, estratificação de risco, fatores de risco

Introdução

Os tumores de testículo representam 1% a 1,5% de todos os tumores malignos do sexo masculino.[1]

Os tumores podem ser classificados em 3 categorias: tumores de células germinativas TCG (95%), tumores estromais gonadais e tumores estromais mistos não específicos (5%).

Os tumores da linhagem germinativa do testículo podem ser classificados de acordo com seu desenvolvimento e comportamento em dois grupos: seminomatosos e não seminomatosos.

Os tumores não seminomatosos correspondem a 55% dos casos de TCG e incluem o carcinoma embrionário, o teratocarcinoma, o teratoma e o coriocarcinoma. Os tumores seminomatosos são responsáveis por aproximadamente 45% a 50% dos TCG podendo ser histologicamente classificados como clássico (80%), anaplásico (10%), espermatocítico (10%).[2]

O câncer de testículo representa o tumor sólido que mais acomete jovens do sexo masculino entre 15 e 45 anos de idade. A incidência desse tipo de tumor aumenta drasticamente após a puberdade, atingindo um pico entre os 25 e 35 anos. A incidência do câncer de testículo apresentou um aumento significativo nos últimos anos e, no Brasil, a incidência anual desse tipo de tumor é de 2,2/100.000 da população. Apesar do aumento da incidência de indivíduos com câncer de testículo, a mortalidade desses pacientes tem diminuído com o advento das melhorias de estadiamento, classificação de riscos e propostas terapêuticas.[3]

Epidemiologia

O câncer de testículo atinge principalmente homens entre 15 e 50 anos de idade, sendo considerado raro.[4]

O fato de ter maior incidência em pessoas jovens e sexualmente ativas possibilita a chance de o câncer de testículo ser confundido ou até mesmo mascarado por orquiepididimites, orquites, e algumas doenças sexualmente transmissíveis que afetam esse órgão. O câncer de testículo apresenta alta taxa de cura quando detectado precocemente.[5]

A incidência de câncer testicular na Europa está duplicando a cada 20 anos. A incidência atual é 6,3/100.000/ano, com a taxa mais elevada nos países do norte da Europa (6,8/100.000/ano). O câncer testicular invasivo se desenvolve a partir de carcinoma *in situ* (CIS) e neoplasia intraepitelial testicular (TIN). Em uma biópsia aleatória, 2% a 5% dos pacientes com câncer do testículo têm CIS no testículo contralateral. A taxa de tumores sincrônicos contralateral ou metacrônico no câncer de testículo é de 2 a 5%[6] (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1.

Distribuição por raça	
Raça	**Taxa anual *per* 100,000**
Todas as raças	5,4
Branco	6,3
Negro	1,3
Asiáticos	1,7
Índio americano	4,6
Hispânicos	4,0

A distribuição de etigenicidade mostra a grande prevalência desses tumores na raça branca.[7]

Tabela 2.

Epidemiologia dos tumores pré-puberais		
Diagnóstico	**Número**	**Porcentagem (%)**
Saco vitelínico	252	62,7
Teratoma	65	16,2
Tumor de células de Leydig	6	1,2
Tumor de células de Sertoli	5	1,5
Tumor granuloso juvenil	6	1,2
Gonadoblastoma	3	0,7
Outros	65	16,5

Fonte: Diretrizes da SBU

A tabela 2 resume o cenário da epidemiologia dos tumores pré-puberais.

Etiologia

A etiologia da maioria dos tumores de células germinativas não é bem conhecida. Algumas condições clínicas podem fazer uma criança mais propensa a desenvolver um tumor de células germinativas: defeitos congênitos que afetam o sistema nervoso central, órgãos genitais, aparelho urinário, e coluna vertebral, assim como certas condições genéticas que resultam em aberrações cromossômicas.

Os meninos com testículos criptorquídicos apresentam um risco aumentado de desenvolver neoplasias testiculares.[8]

A etiologia do câncer de testículo tem sido pesquisada e características genéticas ligadas ao braço curto do isocromossomo p12 têm sido atribuídas à sua gênese. O fator genético tem importância fundamental, uma vez que o grau de parentesco tem grande prevalência nos tumores de células germinativas.

Dois modelos da gênese do câncer de testículo têm sido propostos. O primeiro se baseia no bloqueio da evolução das gônias fetais em espermatogônias acarretando uma divisão celular anormal e um estímulo gonadotropínico pós-natal levando a um crescimento celular anárquico. O segundo modelo se baseia num "*crossing over*" levando a hiperexpressão do gene cyclin D2 (CCND2) e um aumento de cópias do p12 impedindo a apoptose celular e uma instabilidade genômica.[9]

Diagnóstico

Massas sólidas intratesticulares devem sempre ser consideradas suspeitas de tumores malignos.

O câncer de testículo pode ser indolor e, portanto, ignorado pelo paciente. Nos casos sintomáticos, o diagnóstico diferencial de orquiepididimite e torção testicular devem ser considerados. Nos casos de traumas, hematoma, varicocele, espermatocele e goma sifilítica, hidroceles e hérnias têm que ser bem documentados na exclusão de uma massa testicular suspeita. (Ver tabela 3, que exemplifica manifestações clínicas dos tumores de saco vitelínico.)

***Tabela 3**. Manifestações clínicas dos tumores de saco vitelínico.*

Manifestação inicial	Porcentagem (%)
Massa indolor	90
Escroto agudo	5
Trauma	3
Hidrocele	1
Dor abdominal	1

Srougi, 1996

O exame físico é fundamental no diagnóstico do câncer de testículo, por meio de um exame bimanual iniciado pelo testículo normal, permitindo a avaliação do tamanho, consistência e presença de nódulos endurecidos e contornos irregulares (Figura 1). O exame físico mais amplo deve ser relacionado nos sítios de metástases ganglionares supraclavicular, hepatomegalia e ginecomastia quando associados a doença avançada (Tabela 4).

Figura 1.

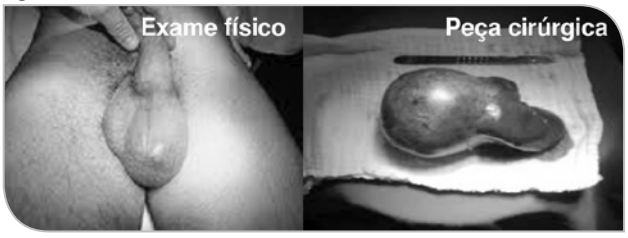


Tabela 4.[7]

Fatores de risco
História de criptorquidia
Síndrome de Klinefelter
História familiar em parentes de primeiro grau
Tumor contralateral
Infertilidade e neoplasia intraepitelial

Diagnóstico laboratorial

Após a anamnese e exame físico de suspeição, a coleta dos marcadores sanguíneos faz parte da elaboração do diagnóstico diferencial das massas testiculares.

Beta-hCG (BHCG)
Alfafetoproteína (AFP)
Desidrogenase lática

Níveis séricos de **AFP** e/ou **bHCG** elevados são encontrados em 80-85% dos tumores germinativos não seminomatosos (NSGCTs), mesmo sem metástases. O **DHL** é importante na sugestão da doença metastáticas e tem valor prognóstico.

Nos tumores germinativos seminomatosos encontramos elevação somente do **bHCG**. Se houver elevação do **AFP** em seminomas a associação com NSGCTs deve ser sempre considerada.

O **DHL** é um marcador importante no estadiamento e indicativo de doença metastática e está relacionado a carga tumoral.

Alfafetoproteína AFP

- A secreção é restrita a tumores não seminomatosos.
- No adulto a concentração de referência é < 10 ng/mL.
- A vida média no sangue é de 4-5 dias.
- As concentrações acima de 10.000 mUI/mL são vistas exclusivamente em tumor de células germinativas e carcinoma hepatocelular.
- A AFP pode estar elevada em pacientes com disfunção hepática, hepatite, cirrose e abuso de drogas ou álcool.

BHCG (Gonadotrofina Humana Coriônica)

- O aumento dos níveis de **beta-HCG** pode ser encontrado em qualquer tumor seminomatoso ou não seminomatoso.
- A vida média é 18-36 horas.
- Pacientes com altos níveis de **beta-HCG** podem experimentar dor nos mamilos ou ginecomastia.
- As concentrações séricas de **beta-hCG** acima de 10.000 mUI/mL são vistas exclusivamente em tumor de células germinativas.
- Níveis elevados também podem ser vistos em pacientes com diferenciação trofoblástica de um pulmão ou câncer primário gástrico ou com hipogonadismo.
- Resultados falso-positivos podem resultar do uso de maconha (*Canabis sativa*).

DHL

- DHL tem significado prognóstico independente. Aumento dos níveis refletem a carga tumoral, a taxa de crescimento e a proliferação celular.
- Níveis elevados em 30% a 80% dos pacientes com seminoma puro e 60% dos pacientes com tumores não-seminomatosos.
- DHL não é um indicador sensível ou específico de recorrência da doença e, portanto, não é um marcador sorológico útil no pós-tratamento.[10-13]

Diagnóstico por imagem

Ultrassonografia testicular

- O ultrassom pode distinguir entre lesões testiculares intrínsecas e extrínsecas, podendo identificar massas intratesticulares, massas císticas ou cheio de líquidos. Seminomas aparecem como lesões hipoecoicas bem definidas, sem áreas císticas, enquanto os tumores de células germinativas não seminomatosos (TTNSCG) são tipicamente lesões hiperecoicas não homogêneas com calcificações, áreas císticas, e as margens indistintas. Ultrassom não é confiável no estadiamento do tumor local.[11] Microcalcificações e microlitíases estão associados ao carcinoma *in situ* e as neoplasias testiculares.[12]
- **Tomografia helicoidal**
  Uma vez que o diagnóstico de câncer de testículo é feito, uma tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do abdômen e da pelve e uma radiografia de tórax são ordenados como parte da propedêutica inicial. Tomografia computadorizada de tórax é recomendada se a radiografia de tórax é anormal, ou se a doença metastática no tórax é fortemente suspeita.[13]
- **RMI (Ressonância magnética por imagens)**
  A ressonância magnética (RM) do abdômen e da pelve ou escroto geralmente pouco acrescenta às informações obtidas por tomografia computadorizada e ultrassom.[14]
  RMI do cérebro e uma cintilografia óssea são realizados quando há suspeitas de acometimento cerebral e metástases ósseas.
- **PET (*Positron Emission Tomography*)**
  O PET *scan*, em função de resultados falso-negativos frequentes é de utilidade limitada no estadiamento inicial de pacientes com câncer testicular.
  Na doença metastática PET está ganhando um papel coadjuvante importante na avaliação de massas residuais pós-quimioterapia. PET são negativos em teratoma e sua melhor indicação seria em alguns casos de tumores não seminomatosos.
- **Linfangiografia** não é usado para avaliar o envolvimento nodal microscópico em função dos resultados inconclusivos.[15]

Estadiamento

O estadiamento dos tumores testiculares tem sido bem padronizado nos consensos e diretrizes tanto da AUA (*American Urological Association*), a EAU (*European Urological Association*), AJCC (*American Joint Comitee Cancer*) e a SBU - *Sociedade Brasileira de Urologia*. Esta metodologia de estadiamento e estratificação de riscos tem sido uma ferramenta muito útil na estratégia terapêutica em função da baixa incidência dificultando os estudos de grande série de casos e protocolos de quimioterapia para avaliação da eficácia dos tratamentos (Ver tabela 5).[16]

Tabela 5.

Classificação TNM para câncer testicular
pT Tumor primário[1]
pTX Tumor primário não pode ser avaliado pT0 Sem evidência de tumor primário (por exemplo, cicatriz histológica nos testículos) pTis Neoplasia de células germinativas intratubular (neoplasia testicular intraepitelial - Tin) pT1 Tumor limitado ao testículo e epidídimo sem invasão vascular/linfática: o tumor pode invadir a túnica albugínea , mas não a *tunica vaginalis* pT2 Tumor limitado ao testículo e epidídimo com invasão vascular/linfática, ou tumor disseminado através da túnica albugínea com envolvimento da *tunica vaginalis* pT3 Tumor invade o cordão espermático com ou sem invasão vascular/linfática pT4 Tumor invade o escroto com ou sem invasão vascular/linfática
N- Linfonodos regionais clínicos
NX Linfonodos regionais não podem ser avaliados N0 Ausência de metástases em linfonodos regionais N1 Metástase com massa de linfonodos ≤ 2 cm na maior dimensão, ou múltiplos linfonodos, nenhum > 2 cm na maior dimensão N2 Metástase com massa de linfonodos > 2 cm mas ≤ 5 cm na maior dimensão, ou múltiplos linfonodos, qualquer um com massa > 2 cm porém ≤ 5 cm na maior dimensão N3 Metástase com massa de linfonodos > 5 cm na maior dimensão
pN Linfonodos regionais patológicos
pNX Linfonodos regionais não podem ser avaliados pN0 Ausência de metástase em linfonodos regionais pN1 Metástase com massa de linfonodo ≤ 2 cm na maior dimensão, ou em 5 ou menos linfonodos, nenhum > 2 cm na maior dimensão pN2 Metástase com massa de linfonodos > 2 cm, porém < 5cm na maior dimensão, ou > 5 linfonodos positivos, nenhum > 5 cm; ou evidência de extensão extralinfonodo do tumor pN3 Metástase com massa de linfonodos > 5 cm na maior dimensão
Metástases a distância
MX Metástases a distância não podem ser analisadas M0 Ausência de metástase a distância M1 Metástase a distância M1a Ausentes nos linfonodos regionais ou no pulmão M1b Outros locais
pM Metástases a distância patológicas
A categoria pM corresponde a categoria M

American Joint Committee on Cancer (AJCC) Grupo de Estadiamento

A AJCC utiliza tanto o TNM e o nível de marcadores séricos tumorais (Ver tabelas 6 e 7). A designação SX indica que marcadores indetectáveis Sx e S0 níveis normais. A tabela abaixo define o padrão S anormal.[17]

Tabela 6. Marcadores tumorais.

Estádio	DHL	HCG (mIU/mL)	AFP (ng/mL)
S1	< 1,5 x normal	< 5,000	< 1,000
S2	1,5-10 x normal	5,000-50,000	1,000-10,000
S3	> 10 vezes normal	> 50,000	> 10,000

LDH= Lactato desidrogenase; HCG= Betagonadotrofina coriônica humana; AFP= Alfafetoproteína.

Tabela 7. Estadiamento.

AJCC sugere os seguintes estádios:
S 0
pTis, N0, M0, S0
S I
pT1–4, N0, M0, SX
S IA
pT1, N0, M0, S0
S IB
pT2, N0, M0, S0
pT3, N0, M0, S0
pT4, N0, M0, S0
S IS
pT/Tx, N0, M0, S1–3
S II
pT/Tx, N1–3, M0, SX
S IIA
pT/Tx, N1, M0, S0
pT/Tx, N1, M0, S1
S IIB
pT/Tx, N2, M0, S0
pT/Tx, N2, M0, S1
S IIC
pT/Tx, N3, M0, S0
pT/Tx, N3, M0, S1
S III
pT/Tx, qualquer N, M1, SX
S IIIA
pT/Tx, qualquer N, M1a, S0
pT/Tx, qualquer N, M1a, S1
S IIIB
pT/Tx, N1–3, M0, S2
pT/Tx, qualquer N, M1a, S2
S IIIC
pT/Tx, N1–3, M0, S3
pT/Tx, qualquer N, M1a, S3
pT/Tx, qualquer N, M1b, qualquer S

Classificação pela estratificação de risco[18-20]

Não seminoma - baixo risco

- Testicular ou tumor primário retroperitoneal
- Não há metástases viscerais não pulmonares
- Bons marcadores, todos:
- Alfafetoproteína (AFP) < 1,000 ng/mLA gonadotrofina coriônica humana (hCG) < 5000 UI/mL (1.000 ng/mL)
- Lactato desidrogenase (LDH) < 1,5 vezes o limite superior do normal

Não seminoma - risco intermediário

- Testicular ou tumor primário retroperitoneal
- Não há metástases viscerais não pulmonares
- Marcadores intermediários, de qualquer:

O AFP 1.000 a 10.000 ng/mL, ou
O hCG 5.000 UI/L a 50.000 UI/L, ou
O LDH 1,5 a 10 vezes o limite superior do normal

Não seminoma - alto risco

- Mediastino primário, ou
- Metástases viscerais não pulmonares, ou
- Marcadores pobres, de qualquer:

O AFP > 10.000 ng/mL, ou
O hCG > 50.000 UI/mL (10.000 ng/mL), ou
O LDH > 10 vezes o limite superior do normal

Seminoma - baixo risco

- Qualquer sítio primário
- Nenhuma metástase visceral
- AFP, qualquer BhCG, e LDH normais

Seminoma - risco intermediário

- Qualquer sítio primário
- Nenhuma metástase visceral
- AFP, qualquer BhCG, e LDH normais

Seminoma - alto risco

Nenhum paciente classificado de mau prognóstico.

Cânceres de testículos são curáveis, mesmo na presença de doença metastática. Se o câncer progride ou se repete, apesar de quimioterapia inicial, esses pacientes são candidatos a terapia de resgate.[21]

Tumores não seminomatosos são mais agressivos do que o seminomatosos. Quando os elementos de ambas os seminomas e não seminomas estão presentes ou a concentração de AFP é elevada, o tumor deve ser tratado como um padrão não seminoma.

A terapia inicial é selecionada de acordo com a fase de grupos da AJCC, a estratificação de risco (bom, médio ou baixo risco), conforme as diretrizes do Câncer de Células germinativas Grupo Colaborativo Internacional.[22]

As diretrizes atuais da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e do Instituto Nacional do Câncer recomendam abordagem de tratamentos introduzidos ao estadiamento AJCC. Esses grupos de tratamento são os seguintes:

- Seminoma IA, IB
- Seminoma IS
- Seminoma IIA, IIB
- Seminoma IIC, III
- Não seminoma IA, IB, IS
- Não seminoma IIA, IIB
- Não seminoma IIC, IIIA, IIIB, IIIC e metástase cerebral
- Recorrência da doença e terapia de resgate.[23]

Seminoma - estádio IA, IB

Estádio clínico fase III dos seminomas tem uma elevada taxa de cura. A cura pode ser alcançada por meio da orquiectomia radical inguinal. Opções após orquiectomia incluem a vigilância ativa, quimioterapia adjuvante e radioterapia adjuvante. O tempo médio para recaída em pacientes que não recebem tratamento adjuvante é de 12 meses, mas uma recaída pode ocorrer mesmo depois de 5 anos.[24]

- A vigilância ativa é recomendada para pacientes com rim em ferradura ou pélvicos ou doença inflamatória intestinal e para aqueles que receberam radioterapia prévia. Vigilância ativa também pode ser oferecida a pacientes selecionados com doença T1 ou T2. Vigilância é composta por uma história e exame físico e mensuração de AFP e hCG a cada 3 a 4 meses para os primeiros 3 anos, a cada 6 meses para os anos 4-7, em seguida, anualmente até o 10º ano. A tomografia computadorizada do abdômen e da pelve é recomendada a cada visita e uma radiografia de tórax em visitas alternadas. É essencial que os pacientes mantenham estrita adesão ao programa de vigilância durante pelo menos 10 anos.[25]

Seminoma - estádio IS

- Radioterapia adjuvante, 20-30 Gy.

Seminoma - estádio IIA e IIB

- Vigilância ativa não é uma boa opção. Esses pacientes recebem quimioterapia adjuvante ou radioterapia.

Seminoma - estádio IIC e III

Seminomas são classificados como bom risco ou risco intermediário. Seminomas de risco intermediário incluem doença metastática visceral não pulmonar. A quimioterapia é a opção para ambos os grupos, com diferentes regimes para as duas categorias.

Seminoma - estágio IIB, IIC, III

Para a fase II e III seminoma após o tratamento primário com a quimioterapia, a vigilância recomendada inclui tomografias de tórax, abdômen e pelve, juntamente com ensaios de marcadores tumorais.

Não seminoma - fase IA, IB, IS

- Após orquiectomia radical inguinal, as opções de tratamento são a vigilância ativa ou quimioterapia. Linfadenectomia retroperitoneal (RPLND) é utilizada para guiar a quimioterapia; o número de nódulos positivos presentes na amostra determina o número de ciclos de quimioterapia dadas. A RPLND nervo-poupadores é preferível laparoscópica. RPLND tem várias complicações com (RPLND), incluindo a ejaculação retrógrada.

Não seminoma estádio IB: RPLND; quimioterapia.
Não seminoma estádio IS: marcadores tumorais elevados e métodos de imagem sem alterações: quimioterapia.

Não seminoma - estádio IIA, IIB Quimioterapia

O tratamento varia de acordo com os resultados dos

marcadores tumorais e a tomografia computadorizada que caracteriza o estadiamento da doença metastática.

- Não seminoma estádio avançado ainda se recomenda 3 ou 4 ciclos de PEB

O tratamento recomendado varia de acordo com os resultados de ensaios de marcadores tumorais e TC.[26-28]

- **Não seminoma estádio IIC, IIIA, IIIB, IIIC** seguimento pós-quimioterapia: tomografia computadorizada de abdômen e pelve e ensaios de marcadores tumorais são indicados após o término da quimioterapia.

Os pacientes que não têm uma resposta completa à terapia de primeira linha, ou cuja doença se repete após resposta completa, são classificados em grupos prognósticos favoráveis e desfavoráveis. O tratamento será abordado nos capítulos seguintes.[29,30]

Referências

1. Identification of prognostic subgroups among patients with metastatic 'IGCCCG poor-prognosis' germ-cell cancer: an explorative analysis using cart modeling. Kollmannsberger C, Nichols C, Meisner C, Mayer F, Kanz L, Bokemeyer C.SourceAnn Oncol. 2000 Sep;11(9):1115-20.
2. Singhera M, Huddart R. Testicular cancer: Changing patterns of incidence in testicular germ cell tumours. Nat Rev Urol. 2013 Apr 23.
3. Quality indicators for testicular cancer: a population-based study. Vlayen J, Vrijens F, Devriese S, Beirens K, Van Eycken E, Stordeur S. Eur J Cancer. 2012 May;48(8):1133-40.
4. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG) H. J. Schmoll1, et al. *Correspondence to: European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). 2010.| Volume : 26 | Issue : 1 | Page : 92-97 BMJ. 2011 Apr 14;342:d2005.
5. Screening for testicular cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2011 Apr 5;154(7):483-606.
6. Screening for testicular cancer. Croswell J, Sikorski C. Am Fam Physician. 2011 Aug 15;84(4):451-2.
7. Testicular cancer: Changing patterns of incidence in testicular germ cell tumours. Singhera M, Huddart R. Nat Rev Urol. 2013 Apr 23. Cancer. 2013 Apr 30.
8. Testicular cancer: Changing patterns of incidence in testicular germ cell tumours. Singhera M, Huddart R. Nat Rev Urol. 2013 Apr 23. Cancer. 2013 Apr 30.
9. EAU Guidelines on Testicular Cancer: 2011 Update Albers, P et all Accepted 13 May 2011, Published online 24 May 2011, pages 304 – 319.
10. Testicular germ cell tumors: pathogenesis, diagnosis and treatment Christian Winter & Peter Albers Nature Reviews Endocrinology 7, 43-53 (January 2011).
11. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors LaMont J. Barlow, Gina M. Badalato & James M. McKiernan Nature Reviews Urology 7, 610-617 (November 2010).
12. Germ cell tumours of the testis. Gori S, Porrozzi S, Roila F, Gatta G, De Giorgi U, Marangolo M. Eur Urol 2008;53(3):478-96,497-513.
13. The role of tumour markers in diagnosis and management of testicular germ cell tumours]. Krege S, Albers P, Heidenreich A. Urologe A. 2011 Mar;50(3):313-21.
14. Testicular germ cell tumors: pathogenesis, diagnosis and treatment Christian Winter & Peter Albers Nature Reviews Endocrinology 7, 43-53 (January 2011).
15. Patients with testicular cancer undergoing CT surveillance demonstrate a pitfall of radiation-induced cancer risk estimates: the timing paradox. Pandharipande PV, Eisenberg JD, Lee RJ, Gilmore ME, Turan EA, Singh S, Kalra MK, Liu B, Kong CY, Gazelle GS. Radiology. 2013 Mar;266(3):896-904.
16. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors LaMont J. Barlow, Gina M. Badalato & James M. McKiernan Nature Reviews Urology 7, 610-617 (November 2010).
17. Quality indicators for testicular cancer: a population-based study. Vlayen J, Vrijens F, Devriese S, Beirens K, Van Eycken E, Stordeur S. Eur J Cancer. 2012 May;48(8):1133-40.
18. The role of tumour markers in diagnosis and management of testicular germ cell tumours]. Krege S, Albers P, Heidenreich A. Urologe A. 2011 Mar;50(3):313-21.
19. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors LaMont J. Barlow, Gina M. Badalato & James M. McKiernan Nature Reviews Urology 7, 610-617 (November 2010).
20. Follow-up of testicular germ cell cancer patients: interdisciplinary evidence-based recommendations. Hartmann M, Krege S, Souchon R, De Santis M, Gillessen S, Cathomas R; Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hodentumore. Urologe A. 2011 Jul;50(7):830-5.
21. Management of adult testicular germ cell tumours: summary of updated SIGN guideline. Howard GC, Nairn M; Guideline Development Group. BMJ. 2011 Apr 14;342:d2005.
22. The role of tumour markers in diagnosis and management of testicular germ cell tumours]. Krege S, Albers P, Heidenreich A. Urologe A. 2011 Mar;50(3):313-21.
23. Recommendations Onco-Urology 2010: Germ cell testicular tumors. Durand X, Rigaud J, Avances C, Camparo P, Culine S, Iborra F, Mottet N, Sèbe P, Soulié M; Oncology Committee of the French Association of Urology (CCAFU). Prog. Urol. 2010 Nov;20 Suppl 4:S297-309.
24. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. Travis LB, Beard C, Allan JM, Dahl AA, Feldman DR, Oldenburg J, Daugaard G, Kelly JL, Dolan ME, Hannigan R, Constine LS, Oeffinger KC, Okunieff P, Armstrong G, Wiljer D, Miller RC, Gietema JA, van Leeuwen FE, Williams JP, Nichols CR, Einhorn LH, Fossa SD. J Natl Cancer Inst. 2010 Aug 4;102(15):1114-30.
25. Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer. Wood L, Kollmannsberger C, Jewett M, Chung P, Hotte S, O'Malley M, Sweet J, Anson-Cartwright L, Winquist E, North S, Tyldesley S, Sturgeon J, Gospodarowicz M, Segal R, Cheng T, Venner P, Moore M, Albers P, Huddart R, Nichols C, Warde P. Can Urol Assoc J. 2010 Apr;4(2):e19-38.
26. Testicular cancer: Changing patterns of incidence in testicular germ cell tumours. Singhera M, Huddart R. Nat Rev Urol. 2013 Apr 23. Cancer. 2013 Apr 30.
27. Tumors of the testis: Current concepts and controversies Gautam Jayram1, Russell Z Szmulewitz2, Scott E Eggener1 1 Section of Urology, Department of Surgery, University of Chicago Medical Center, USA March 2010.
28. Management of localized seminoma, stage I-II: SIU/ICUD Consensus Meeting on Germ Cell Tumors (GCT), Shanghai 2009. Warde P, Huddart R, Bolton D, Heidenreich A, Gilligan T, Fossa S. Urology. 2011 Oct;78(4 Suppl):S435-43.
29. Pompeo ACL, Carrerette FB, Moraes Jr AAG,Vinhaes AFJ, Andrade CAV, Araújo CM, Viégas C e col. Carcinoma de Células Germinativas do Testículo: Tratamento Diretrizes da SBU. Elaboração Final: 3 de dezembro de 2008.
30. Prognosis of cancer of the testis. follow-up study of 69 cases. Perttala Y. Ann Chir Gynaecol Fenn. 1964;53:349-56.

Capítulo 76

Dr. Alexandre Crippa Sant'Anna
Dr. Daniel Kanda Abe
Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio

Tratamento dos tumores seminomatosos do testículo

Palavra-chave: câncer de testículo, seminoma, tumores germinativos, tratamento

Introdução

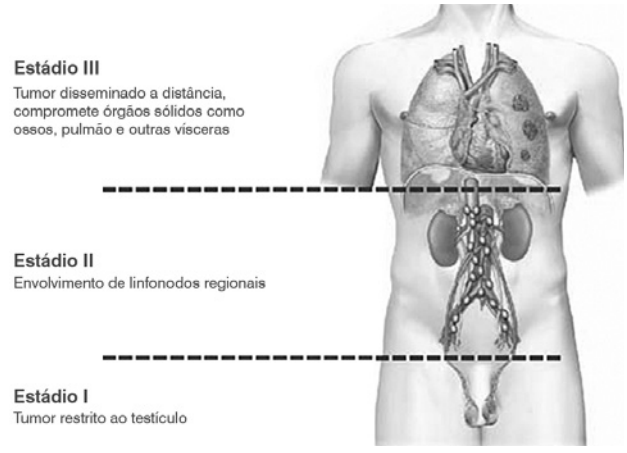
Nos últimos 30 anos ocorreram mudanças no prognóstico do tumor de testículo, observando que até 1970 os índices de mortalidade giravam em torno de 50%, sendo que atualmente a taxa de sobrevida é superior a 90%. Isto se deve graças à utilização de cisplatina no esquema quimioterápico e ao desenvolvimento de técnicas cirúrgicas.

No momento do diagnóstico, cerca de 75% dos seminomas estão restritos ao testículo e 25% têm metástases nos linfonodos retroperitoneais. A sobrevida dos pacientes depende do estadiamento, do volume do tumor na ocasião do diagnóstico e da eficácia do tratamento (Tabela 1 e Figura 1). Nos tumores seminomatosos, a velocidade de duplicação celular não é alta e mesmo aquele paciente com doença avançada apresenta boa resposta ao tratamento.

Tabela 1. Estádio clínico relacionado com sobrevida em 5 anos.

Estádio	Seminoma – sobrevida em 5 anos
Estádio I	99%
Estádio II	70% a 92%
Estádio III	80% a 85%

Figura 1. Estadiamento dos tumores seminomatosos.



Adaptado de ACC Atlas of Pathophysiology, 2nd Edition.

Tratamento

Tratamento do tumor primário

A lesão testicular primária deve ser removida por meio de orquiectomia realizada por via inguinal, com ressecção alta do cordão espermático, é o procedimento de escolha para o tratamento dos tumores germinativos testiculares sendo a via escrotal contraindicada. Quando a intervenção é executada por incisão escrotal, existe risco de derramamento de células neoplásicas, com recidiva local em 10% a 20% dos pacientes. Nos casos de violação dos envoltórios escrotais pode-se optar por tratamento preventivo, que em seminomas é feito por meio de

radioterapia aplicada sobre o hemiescroto e região inguinal homolateral. Em pacientes com doença metastática já presente de início, o tratamento quimioterápico elimina os riscos de recidiva local e, por isso, as medidas acima descritas tornam-se desnecessárias.

A orquiectomia é o tratamento de escolha e a orquiectomia parcial pode ser realizada em situações específicas. A cirurgia da lesão primária deve ser realizada antes de qualquer tratamento, a menos que a doença metastática ofereça risco de vida e irá requerer quimioterapia imediata.

O testículo contralateral deve ser acompanhado, com risco a longo prazo de desenvolver câncer de testículo após seminoma de 2-5%, isso geralmente ocorre nos primeiros 6 anos e diminui com o tempo.[1,2] Em pacientes de alto risco (problemas de fertilidade, atrofia dos testículos, histórico de criptorquidia e microcalcificações em testículo contralateral), um exame de ultrassom com *Doppler* anual pode ser aconselhado para detectar recidiva precoce, e permite um tratamento conservador.[3]

Tratamento do seminoma estádio I

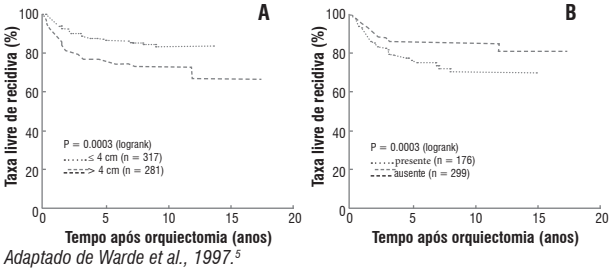
As metástases microscópicas em linfonodos retroperitoneais são encontradas em cerca de 15-20% dos pacientes com seminoma em estágio clínico I. A indicação do tratamento complementar pós-orquiectomia depende do estadiamento e da histologia do tumor. Nos últimos anos, cerca de 75% dos pacientes com seminoma em estágio I têm uma sobrevida câncer-específica de 99% independentemente da estratégia escolhida. O ponto principal do tratamento consiste em minimizar a carga de tratamento, tanto quanto possível e o tratamento ativo (adjuvante) deve ser realizado quando fatores de risco estiverem presentes acarretando em aumento da chance de recidiva (Tabela 2). Existem estudos de seguimento observando que o tamanho do tumor primário (4 cm *versus* > 4 cm) e infiltração de *rete testis* são fatores prognóstico independentes de metástases ocultas. Em pacientes com esses dois fatores presentes a taxa de recorrência é alta, em torno de 32%. Dados controversos na literatura consideram também a presença de invasão linfovascular como um fator prognóstico.

Tabela 2. *Fatores de risco para recidiva retroperitoneal em tumores seminomatosos.*

Tumor	Fatores de risco
Seminomatoso	Tumor > 4 cm Invasão de *rete testis*

No momento do diagnóstico, a proporção de pacientes com em estádio I, II, e III da doença é de 85%, 10%, e 5%, respectivamente, e a taxa de recidiva em 5 anos é de 12%, 16% e 32% em pacientes sem fatores de risco, com um fator de risco e com dois fatores de risco (tamanho do tumor ‡ 4 cm; invasão da rede testicular), respectivamente (Figura 2).[4] Em 97%, ocorre recidiva nos linfonodos retroperitoneais ou nos ilíacos. Na literatura trabalhos demonstram a chance de recidiva retroperitoneal tardia, mesmo depois de 10 anos em casos muito raros.

Figura 2. *A. Taxa livre de recidiva para pacientes com tumores seminomatosos avaliando tamanho do tumor* **(A)** *e invasão de rete testis* **(B)**.



Adaptado de Warde et al., 1997.[5]

Os tumores seminomatosos apresentam comportamento biológico menos agressivo e são sensíveis ao tratamento adjuvante. Após a orquiectomia pode-se indicar vigilância ativa, radioterapia retroperitoneal ou quimioterapia.

Vigilância

A vigilância ativa oferece a oportunidade aos pacientes de realizarem seguimento com a possibilidade de detectar precocemente casos recidivantes, evitando as morbidades e riscos do tratamento complementar. Estudos prospectivos não randomizados de vigilância têm sido realizados ao longo dos últimos 15 anos, demonstrando sua viabilidade, especialmente quando associado a regimes de salvamento eficazes.[6]

Em estudo com 649 pacientes foi observado um aumento do uso da vigilância ativa em estágio I (545 pacientes), sem mortes relacionadas com seminoma sendo que o local predominante da recidiva está situado nos linfonodos para-aórticos e a maioria dos pacientes são assintomáticos, no momento da detecção.[7] Segundo estudos retrospectivos, os principais locais de recidiva foram os linfonodos para-áorticos (82-89% dos casos) e outros locais incluem os linfonodos pélvicos (3%) e muito raramente os pulmões.[6,8]

As principais vantagens da vigilância ativa são de evitar o desenvolvimento de uma segunda neoplasia, o que é uma preocupação após a RT ou QT, especialmente em homens com seminoma em estágio inicial em que se espera uma sobrevida longa após o tratamento.[4] O maior estudo até a data incluiu 40.576 com câncer testicular com mais de 7.800 pacientes acompanhados por 20 anos e 2.065 por 30 anos, com um risco aumentado de segundo tumor observado em

homens tratados com RT isoladamente (RR 2,0), QT isolada (RR 1,8), e com ambas as modalidades (RR 2,9).[9]

A principal desvantagem é a necessidade de vigilância com exames de imagem repetidos durante pelo menos 5 a 10 anos após a orquiectomia radical. As desvantagens incluem: exames de imagem caros, exposição a radiação e ansiedade relacionados com o risco de recorrência.[10,11] Outra desvantagem a ser considerada é a confiabilidade do paciente e caso haja dúvidas em relação a se o paciente realizará o seguimento corretamente deve-se optar por outra forma de tratamento.

Quimioterapia

Uma alternativa para a vigilância é o uso de quimioterapia adjuvante, que foi demonstrado ser eficaz no Estádio I. O regime quimioterápico com base em combinações com cisplatina é o "padrão ouro" no tratamento do câncer testicular avançado, incluindo tanto seminomatoso quanto tumores não seminomatosos. A quimioterapia adjuvante com dois cursos de bleomicina, etoposide e cisplatina (BEP) ou carboplatina com agente único têm sido descrita como opção de tratamento em pacientes com Estádio I, acompanhado de respostas completas e duradouras em 95% dos pacientes.

A carboplatina é geralmente preferida em função de seu melhor perfil de toxicidade. Em estudo de fase II, Oliver et al. descreveram o uso de carboplatina em seminomas Estádio I observando em 78 pacientes, após um período médio de 44 meses de seguimento, apenas um caso de recidiva.[12] Em 2005, Oliver et al. apresentaram os resultados de um estudo multicêntrico randomizado que incluía 1.477 pacientes, comparando radioterapia (RT) adjuvante *versus* um único ciclo de carboplatina. Esse estudo demonstrou uma resposta comparável nas taxas de sobrevida livre de doença em três anos entre os dois braços[13], quando foram publicados os resultados com 6,5 anos de seguimento os resultados foram mais compatíveis ainda.[14] Como regra geral, os dois tratamentos eram bem tolerados. Nesse estudo, os pacientes que receberam carboplatina experimentaram menos letargia e retorno mais rápido às atividades do que os que receberam radioterapia e a toxicidade aguda hematológica de grau III-IV foi observada em 4% dos pacientes.

Nos pacientes com estágios IIb e IIc a radioterapia nem sempre elimina as lesões metastáticas, o que torna a quimioterapia citotóxica o método terapêutico de eleição para esses casos. Segundo o *guideline* do NCCN, a recomendação atual é administrar tanto uma dose única de carboplatina ou dois ciclos espaçados por três semanas de intervalo. Embora essas recomendações ainda não estejam suportadas por estudos randomizados, vários estudos de fase II avaliaram o uso de um ou dois ciclos de carboplatina.[15] Esses resultados parecem promissores, mas um maior tempo de seguimento e um estudo de fase III ainda são necessários. Embora a equivalência terapêutica entre carboplatina e o esquema clássico de RT esteja bem estabelecido, os efeitos colaterais de longo prazo ainda são desconhecidos.

Radioterapia

Como os seminomas puros são bastante radiossensíveis, a radioterapia representa a principal forma de tratamento dos linfonodos retroperitoneais nos casos de Estádio I. Esta modalidade ainda é o tratamento padrão em seminomas nos Estados Unidos e na Europa é usado muitas vezes.[16] Hoje, a dose média utilizada para os linfonodos pélvicos e para-aórticos é de 30 Gy (26-36 Gy) na maioria dos centros.

Desde a década de 1990, em estudos que observaram uma taxa menor de 5% de comprometimento de linfonodos pélvicos, foi iniciado o uso de radioterapia em templates excluindo a região pélvica e os resultados dessa nova abordagem foram excelentes com um baixo índice de recidivas pélvicas.[17-19] Esse volume reduzido permite limitar a área preservando a função testicular restante e esperamos diminuir a taxa de câncer secundário.[20,21] Segundo estudo do (MRC) com 478 pacientes comparando a radioterapia para-aórtica *versus* a radioterapia para-aórtica e pélvica com dose de 30 Gy em frações de 15 em ambos os braços, a taxa de recidiva foi de 3,4% no primeiro grupo e de 4% no segundo grupo com 1,6% na região pélvica.

O risco atual de desenvolvimento de neoplasias malignas secundárias é estimado em 18% em 25 anos após a RT para o seminoma.[22] A taxa de sobrevida câncer-específica, em longo prazo após RT atinge 100% e a sobrevida livre de doença gira em torno de 95-97%.[23-25] O regime de RT é bem tolerado pela maioria dos pacientes e as mortes são raras na maioria das séries e são geralmente atribuídas a doenças associadas. Em estudos mais antigos, nos quais os pacientes receberam irradiação profilática mediastinal e supraclavicular, um número significativo de mortes foi atribuído a cânceres secundários e induzidos pela radiação de toxicidade cardíaca.

Linfadenectomia retroperitoneal primária

A linfadenectomia retroperitoneal primária não deve ser indicada rotineiramente nos tumores seminomatosos em Estádio I, ficando restrita somente a doença metastática, e só deve ser realizada na ausência de resposta satisfatória à quimioterapia ou presença de massa residual > 3 cm.

Segundo Warszawski et al. em estudo prospectivo, não randomizado, com tempo médio de seguimento de 6 anos comparando a radioterapia com a linfadenectomia retroperitoneal primária em pacientes com seminoma em fase I, observou-se tendência para uma maior incidência de recidivas retroperitoneais (9,5%), após a linfadenectomia comparada com a radioterapia (2%).[26]

Tratamento do seminoma estádio II

O tratamento padrão nos casos de seminoma estádio II é a radioterapia, sendo que existem centros que estão

optando por realizar a quimioterapia isolada como primeira escolha. A radioterapia para esses casos tem uma sobrevida livre de recidiva em 6 anos de 95% para o Estádio II e 89% para o estádio IIB e a sobrevida global está perto a 100%.[27-29]

Quando realizamos a subdivisão dos pacientes, no Estádio IIA a radioterapia permanece o tratamento de primeira escolha, já nos casos de estádio IIB a quimioterapia com três ciclos de BEP ou quatro ciclos de etoposide (EP), representa um tratamento alternativo à radioterapia, particularmente em casos com maior volume tumoral retroperitoneal.[30]

Tratamento do seminoma estádio III

Quando avaliamos tumores seminomatosos em estádio III o tratamento padrão consiste em 3-4 ciclos de BEP ou EP. A maioria dos estudos sobre câncer de células germinativas avançado incluem tanto seminoma e não seminomas e não há evidência de que sua quimiossensibilidade seja diferente.[31-33] Como não há um subtipo de mau prognóstico para seminomas avançados puros, a maioria dos centros tendem a tratá-los da mesma maneira que os subtipos de maus prognósticos de não seminoma.

O tratamento combinado associando a quimioterapia com radioterapia ou linfadenectomia, chamado de técnicas multimodais tornou-se uma abordagem importante para aumentar a probabilidade de cura nos paciente e de prolongamento da sobrevivência.

Tratamento de massas residuais em seminoma

De maneira geral, segundo o *European Germ Cell Cancer Consensus Group* os pacientes com massas residuais tratados previamente com QT ou RT não devem necessariamente ser ressecados, independentemente do seu tamanho, mas devem ser seguidos de perto por exames de imagem e por dosagem de marcadores tumorais.[16] Nas massas residuais pós-quimioterapia apenas 10% contêm tumor viável, 50% podem conter teratoma maduro e 40% apresentam necrose ou tecido fibrótico.[34,35]

A conclusão de que volumosas massas residuais possam conter tumor viável apoiada por Fossa et al.[23], é controversa. Outros autores não encontraram relação significativa entre o tamanho da massa residual e o risco de recidiva.[36,37] Dado o fato de que a maioria das massas residuais pós-quimioterapia contém necrose, diversos estudos têm procurado identificar os fatores associados com a presença de tumor viável para justificar a necessidade de tratamento cirúrgico. O tamanho das massas residuais, apesar da controvérsia na literatura, é considerado preditor de tumor viável, sendo observado que em 27-38% das massas residuais maiores do que 3 cm, há tumor viável em comparação com 0-4% nas massa menores do que 3 cm.[34,35,38]

Recentemente, o uso de PET-TC tem sido uma ferramenta muito útil para selecionar pacientes para a cirurgia de resgate.[35] A sensibilidade e especificidade de um PET positivo para massas maiores do que 3 cm foram 100% e 80%, respectivamente. Assim, pacientes com discretas massas residuais superiores a 3 cm devem ser melhor avaliados com FDG-PET e aqueles que são PET-positivo devem ser submetidos a cirurgia. No caso de PET-negativa tanto as massas maiores como menores do que 3 cm devem ser observadas.

A linfadenectomia pós-quimioterapia para seminoma é tecnicamente difícil, em função da reação desmoplásica que ocorre após a quimioterapia com aumento da morbidade resultante perioperatória.[39] As ressecções completas pós-quimioterapia em seminoma são relatadas em apenas 58% a 74% dos doentes (em comparação com 85% nos casos de não-seminomas).[34,35,40]

Apesar de se observar benefícios em sobrevida após a ressecção de massas residuais deve-se levar em conta o risco do procedimento cirúrgico. No estudo de Herr e cols. (1997), foi observado que seis pacientes que tiveram ressecção completa do tumor viável estavam livres da doença ao longo de 45 meses de acompanhamento, embora isto sugira que pacientes submetidos a ressecção completa da massa residual têm um aumento na sobrevida, considerando todos os 32 pacientes que tiveram ressecção completa de massas residuais e 72 pacientes com ressecção incompleta ou não, nenhuma diferença na sobrevida global foi observada (91% *versus* 93%).[38]

Referências

1. Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ, et al: Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U:S: men. J Natl Cancer Inst 2005, 97(14):1056-66.
2. Dieckmann KP, Skakkebaek NE. "Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features". Int. J. Cancer 1999, 83 (6): 815–22.
3. Culine S, Michel F, Rocher L, Mottet N, Davin JL: Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Follow-up of testicular germ cell tumours. Guidelines of the Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Prog Urol 2005, 15(4):593-6.
4. Powles T, Robinson D, Shamash J, Moller H, Tranter N, Oliver T: The long term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis. Ann Oncol 2008, 19(3):443-7.
5. Warde P, Gospodarowicz MK, Banerjee D, Panzarella T, Sugar L, Catton CN, Sturgeon JF, Moore M, Jewett MA. Prognostic factors for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance. J Urol. 1997 May;157(5):1705-9; discussion 1709-10.
6. Warde PR, Chung P, Sturgeon J, Panzarella T, Giuliani M, Tew-George B, Jewett M, Bayley A, Moore M, Catton C, Gospodarowicz M: Should surveillance be considered the standard of care in stage I seminoma? J: Clin. Oncol (Meeting Abstracts) 2005, 23:4520.
7. Kollmannsberger C, Tyldesley S, Moore C, Chi KN, Murray N, Daneshmand S, Black P, Duncan G, Hayes-Lattin B, Nichols C: Evolution in management of testicular seminoma: population-based outcomes with selective utilization of active therapies. Ann Oncol 2011, 22(4):808-14.
8. von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, Jakobsen A, Madsen EL, Pedersen M, Rørth M, Schultz H: Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. Eur J Cancer 1993, 29A(14):1931-4.
9. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF,

Storm H, Hall P, Holowaty E, Andersen A, Pukkala E, Andersson M, Kaijser M, Gospodarowicz M, Joensuu T, Cohen RJ, Boice JD Jr, Dores GM, Gilbert ES: Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long term survivors. J Natl Cancer Inst 2005, 97(18):1354-65.

10. Buchholz TA, Walden TL, Prestidge BR: Cost-effectiveness of post-treatment surveillance after radiation therapy for early stage seminoma. Cancer 1998, 82(6):1126-33.
11. Sharda NN, Kinsella TJ, Ritter MA: Adjuvant radiation versus observation: a cost analysis of alternate management schemes in early -stage testicular seminoma. J Clin Oncol 1996, 14(11):2933-9.
12. Oliver RT, Edmonds PM, Ong JY, Ostrowski MJ, Jackson AW, Baille-Johnson H, Williams MV, Wiltshire CR, Mott T, Pratt WR: Pilot studies of 2 and 1 course carboplatin as adjuvant for stage I seminoma: should it be tested in a randomized trial against radiotherapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994, 29(1):3-8.
13. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK, de Wit R, Aass N, Graham JD, Coleman R, Kirk SJ, Stenning SP, MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators: Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. Lancet 2005, 366(9482):293-300.
14. Oliver RT, Mead GM, Fogarty PJ, Stenning SP, MRC TE19 and EORTC 30982 trial collaborators: Radiotherapy versus carboplatin for stage I seminoma: Updated analysis of the MRC/EORTC randomized trial (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2008, 26, 1 (Part II, 1006s).
15. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology testicular cancer V:1; 2011.
16. Krege S, Beyer J, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. Eur Urol. 2008 Mar;53(3):497-513. doi: 10.1016/j.eururo.2007.12.025. Epub 2007 Dec 26.
17. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Winkler C, Dunst J, Souchon R, Weissbach L, Budach V, Alberti W, Bamberg M, German Testicular cancer study Group (GTCSG), German Testicular cancer study Group: Para-aortic irradiation for stage I testicular seminoma: results of a prospective study in 675 patients. A trial of the German testicular cancer study. Br J Cancer 2004, 90(12):2305-11.
18. Logue JP, Harris MA, Livsey JE, Swindell R, Mobarek N, Read G: Short course para-aortic radiation for stage I seminoma of the testis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003, 57(5):1304-9.
19. Melchior D, Hammer P, Fimmers R, Schüller H, Albers P: Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. Anticancer Res 2001, 21:2989-93.
20. Zwahlen DR, Martin JM, Millar JL, Schneider U: Effect of radiotherapy volume and dose on secondary cancer risk in stage I testicular seminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008, 70(3):853-8.
21. Jacobsen KD, Olsen DR, Fosså K, Fosså SD: External beam abdominal radiotherapy in patients with seminoma stage I: field type, testicular dose, and spermatogenesis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997, 38(1):95-102.
22. Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE, Kohler BA, Pukkala E, Lynch CF, Andersson M, Bergfeldt K, Clarke EA, Wiklund T, Stoter G, Gospodarowicz M, Sturgeon J, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr: Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst 1997, 89(19):1429-39.
23. Fosså SD, Aass N, Kaalhus O: Radiotherapy for testicular seminoma stage I: treatment results and long-term post-irradiation morbidity in 365 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989, 16(2):383-8.
24. Fosså SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, Jones WG, Yosef H, Duchesne GM, Owen JR, Grosch EJ, Chetiyawardana AD, Reed NS, Widmer B, Stenning SP: Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor. J Clin Oncol 1999, 17(4):1146.
25. Oldenburg J, Martin JM, Fosså SD: Late relapses of germ cell malignancies incidence, management, and prognosis. J Clin Oncol 2006,24(35):5503-11.
26. Warszawski N, Schmucking M. Relapses in early-stage testicular seminoma: radiation therapy versus retroperitoneal lymphadenectomy. Scan J Urol Nephrol 1997 Aug;31(4):335-9.
27. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Winkler C, Dunst J, Souchon R, Weissbach L, Budach V, Alberti W, Bamberg M, German Testicular cancer study Group (GTCSG), German Testicular cancer study Group: Para-aortic irradiation for stage I testicular seminoma: results of a prospective study in 675 patients. A trial of the German testicular cancer study. Br J Cancer 2004, 90(12):2305-11.
28. Schmidberger H, Bamberg M, Meisner C, Classen J, Winkler C, Hartmann M, Templin R, Wiegel T, Dornoff W, Ross D, Thiel HJ, Martini C, Haase W: Radiotherapy in stage IIA and IIB testicular seminoma with reduced portals: a prospective multicenter study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997, 39(2):321-6.
29. Patterson H, Norman AR, Mitra SS, Nicholls J, Fisher C, Dearnaley DP, Horwich A, Mason MD, Huddart RA: Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: comparison with radiotherapy treatment alone. Radiother Oncol 2001, 59(1):5-11.
30. Dieckmann KP, Brüggeboes B, Pichlmeier U, Küster J, Müllerleile U, Bartels H: Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: is a single course of carboplatin sufficient? Urology 2000, 55(1):102-6.
31. Gholam D, Fizazi K, Terrier-Lacombe MJ, Jan P, Culine S, Theodore C: Advanced seminoma-treatment results and prognostic factors for survival after first-line, cisplatin-based chemotherapy and for patients with recurrent disease: a single-institution experience in 145 patients. Cancer 2003, 98(4):745-52.
32. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ: Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol 1998, 16(4):1287-93.
33. Mencel PJ, Motzer RJ, Mazumdar M, Vlamis V, Bajorin DF, Bosl GJ: Advanced seminoma: treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. J Clin Oncol 1994, 12(1):120-6.
34. Flechon A, Bompas E, Biron P, Droz JP. Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. J Urol. 2002 Nov;168(5):1975-9.
35. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. J Clin Oncol 2004;22:1034–9.
36. Schultz SM, Einhorn LH, Conces DJ, Williams SD, Loehrner PJ. Management of postchemotherapy residual mass patients with advanced seminoma Indian university experience. J Clin Oncol 7: 1497-1503.
37. Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, Nicholls J, Dearnaley DP, Fisher C: Surveillance following orchidectomy for stage I testicular Seminoma. Br J Cancer 1992, 65(5):775-8.
38. Herr HW, Bosl G. Residual mass after after chemotherapy for seminoma: changing concepts of management. J Urol 1987 Jun;137(6):1234-5.
39. Mosharafa A.A., Foster R.S., Leibovich C.C., Bihrle R., Johnson C., Donohue J.P. (2003) Is post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? J Urol 169: 2126–2128.
40. Ravi R., Rao R.R., Shanta V. (1994) Integrated approach to the management of patients with advanced germ cell tumors of the testis. J Surg Oncol 55: 47–51.

Capítulo 77

Dr. Francisco F. Horta Bretas
Dr. Rafael A. Costa

Tratamento dos tumores germinativos não seminomatosos do testículo

Palavras-chave: testículo tumores, orquiectomia, marcadores tumorais, linfadenectomia retroperitoneal, quimioterapia

Introdução

Apesar de incomum, comparado com outros tumores, o tumor germinativo não seminomatoso do testículo (TNST) representa uma das neoplasias mais frequentes em homens com idade inferior a 45 anos. De forma geral, os tumores malignos do testículo compõem cerca de 1% a 1,5% dos tumores do sexo masculino e cerca de 5% de todos os tumores urológicos. Apresentam incidência de cerca de 5,4 casos para cada 100.000 por homens por ano, e cerca de 1 em cada 268 homens serão diagnosticados com câncer de testículo.[1] Desde a década de 70, tem-se registrado um aumento constante de sua incidência, principalmente em países industrializados. No ano de 2012, ocorreram nos EUA 8590 novos casos e 360 óbitos atribuídos a neoplasias testiculares.[2]

Apesar do aumento da incidência, avanços importantes no conhecimento de sua fisiopatologia e desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos (os tumores germinativos do testículo são as neoplasias sólidas que mais respondem a quimioterapia), associados a uma estratificação dos pacientes em grupos de risco específicos, permitiram uma abordagem mais individualizada e eficaz, resultando no aumento das taxas de cura de cerca de 30% na década de 70, para mais de 95% atualmente.[1,2]

Quando comparado com o seminoma, TNST possuem pior prognóstico e tendem a ser diagnosticados em estádio clínico mais avançado. Sessenta e seis por cento dos pacientes com TNST são diagnosticados nos estágios clínicos II e III.[3]

Tratamento do tumor primário

Orquiectomia radical

Todo paciente com massa testicular suspeita de neoplasia, após avaliação por métodos de imagem (ultrassom de bolsa escrotal tem acurácia de 95% no diagnóstico de massa testicular sólida) e dosagem de marcadores tumorais (alfa-fetoproteína, beta-HCG e desidrogenase láctea), deve ser submetido à exploração cirúrgica (Ver capítulo 75). A cirurgia deve ser sempre realizada por via inguinal, com clampeamento prévio do funículo espermático, exteriorização do testículo e biopsia testicular com congelação, se houver dúvida diagnóstica. Orquiectomia radical com remoção do epidídimo e de todo o cordão espermático até o anel inguinal interno (ligadura alta do cordão) é o tratamento padrão se tumor for encontrado (Figuras 1 a 5).[4,5]

Figura 1.

Figura 2.

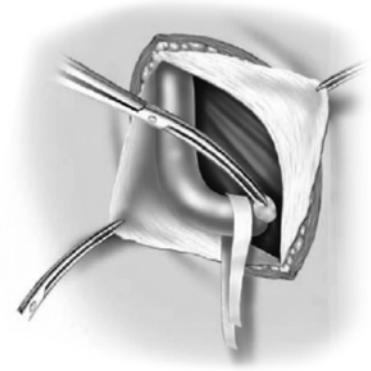
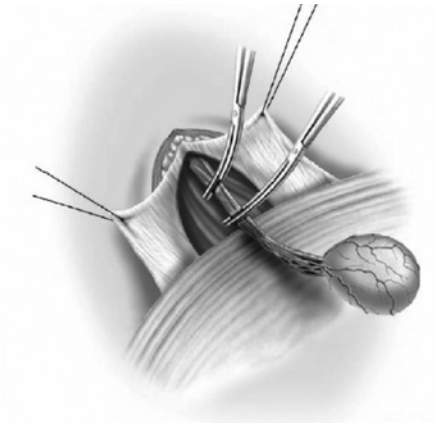


Figura 3.

Figura 4.

Figura 5.



Fertilidade e tumor de testículo

Cerca de 60% dos pacientes com tumor de testículo mostram alteração de fertilidade, e o tratamento com orquiectomia ou linfadenectomia retroperitoneal (LDRP), e quimioterapia, podem impactar ainda mais o quadro. Recomenda-se que todos os pacientes com interesse em procriação realizem uma avaliação especializada e que façam criopreservação de esperma, antes da orquiectomia (preferencialmente) ou da quimioterapia.[6]

Orquiectomia parcial

Alguns pacientes com tumor < 2 cm em testículo único ou com tumor testicular bilateral, ou com suspeita de uma lesão benigna, são candidatos a orquiectomia parcial, que deve obedecer a mesma técnica cirúrgia já descrita (via inguinal, com clampeamento prévio do funículo). Nesses casos, deve-se também biopsiar o leito cirúrgico para confirmar margem cirúrgica negativa, e ausência de neoplasia *in situ*.[7]

Violação de bolsa escrotal

Deve-se evitar qualquer tipo de procedimento por via escrotal na suspeita de neoplasia, incluindo biópsia por agulha ou abordagem cirúrgica. Uma revisão de 206 casos de violação escrotal reportou recidiva local em 2,9% dos casos, contra 0,4% quando a abordagem foi por via inguinal, mas até 11% de presença de tumor em peças de hemiescrotectomia já foram reportadas na literatura. Deve-se remover com ampla margem a cicatriz escrotal e todo o cordão espermático em casos de tumor em estádio inicial, durante a LDRP, e nos casos avançados apenas o cordão espermático, pois a quimioterapia sistêmica (QT) complementaria o tratamento local.[8]

Cinética da meia-vida dos marcadores tumorais

Após a orquiectomia radical, o estadiamento é feito com exames de imagem do abdômen e tórax, e marcadores tumorais (Ver capítulo 75). Deve-se então decidir sobre a necessidade e o tipo de tratamento subsequente. O tratamento adjuvante se baseia na probabilidade de recorrência (existência ou não de fatores de risco), com o intuito de minimizar os efeitos adversos da terapia. Consequentemente é mandatório que se determine:

- A taxa de queda dos marcadores tumorais, segundo sua meia-vida;
- A presença de linfadenomegalia abdominal, mediastinal e supraclavicular, ou metástases hepáticas, pulmonares, ósseas ou cerebrais.

A meia-vida da alfafetoproteína é de 5 a 7 dias, e da B-HCG de cerca de 2 a 3 dias. Os marcadores, se elevados, devem ser reavaliados na sequência da orquiectomia, e os níveis devem cair de acordo com sua meia-vida. A persistência de marcadores elevados 3 semanas após a orquiectomia significa a existência de doença metastática. Por outro lado, a diminuição dos marcadores no pós-ope-

ratório para níveis normais não significa necessariamente ausência de tumor.[9]

Tratamento do TNST por estádios

TNST estádio I

As opções de tratamento são observação vigilante, LDRP ou QT. Alguns fatores que implicam em maior risco de recidiva retroperitoneal e a distância pós-orquiectomia, foram determinados em função da patologia do tumor primário, e são descritos na tabela 1. Pacientes sem fatores de risco têm chance de recidiva de 6%, com um fator de risco a chance aumenta para 20%, e três ou mais fatores elevam a recidiva para 30 a 50%.[10] O fator de risco mais importante é a invasão linfovascular tumoral ou peritumoral.

***Tabela 1**. TNST e fatores de risco para metástases retroperitoneais.[9]*

• Invasão vascular ou linfática na peça da orquiectomia – mais importante
• Presença de porcentual > 50% de carcinoma embrionário (CE) na peça
• Taxa de proliferação > 70%
• pT2-T4 (50% recidiva)

Observação vigilante (OV)

O racional para se realizar observação no estádio I deve-se a : i) cura de 70% dos pacientes com a orquiectomia radical apenas; ii) grande acurácia do estadiamento clínico em identificar lesões mínimas de retroperitônio; iii) resgate e cura com QT na grande maioria dos casos de recidiva; iiii) possibilidade de infertilidade que se segue tanto com a LDRP como com a QT.

Os maiores estudos de OV nos TNST estádio I mostram cerca de 30% de recidiva, com 80% ocorrendo durante o 1º ano, e 35% dos casos ainda cursando com marcadores normais. O retroperitônio é local de recidiva em 60% dos pacientes, e 11% já terão tumores volumosos na época da recidiva. A taxa de cura com a OV é de 96 a 100%, mesmo quando há recidiva tumoral. O paciente que é melhor candidato a observação deve obedecer aos itens expostos na tabela 2.[11]

***Tabela 2**. Critérios para observação vigilante em TNST estádio.[11]*

• Paciente confiável e com condições socioeconômicas compatíveis com o seguimento
• Sem fatores de risco na peça da orquiectomia (Ver quadro 1)
• TC de abdômen total e tórax normais, e marcadores negativos, ou que reduziram segundo a meia-vida esperada pós-orquiectomia

Seguimento dos pacientes

O seguimento dos pacientes deve ser feito nos primeiros 2 anos com exame físico e marcadores tumorais 3/3 meses, e radiografia do tórax e TC do abdômen de 6/6 meses. A partir do 3º ano, até por pelo menos 10 anos, os exames devem ser feitos anualmente.[9]

Linfadenectomia retroperitoneal

A disseminação linfática dos TNST é frequente e de localização previsível, primariamente para a região de origem embriológica do testículo, adjacente aos grandes vasos no retroperitônio. A cadeia linfática principal do testículo direito localiza-se no espaço interaortocava, seguindo-se os LN pré-cava e pré-aórticos. À esquerda, o principal acometimento é para os linfonodos paraaórticos e pré-aórticos, seguindo-se os interaortocava. Metástases contralaterais são mais comuns nos tumores volumosos do lado direito, e raros nos tumores a esquerda.[4]

A realização de LDRP no estádio I mostra que 30% dos pacientes já apresentam linfonodos positivos (LN+), e têm na verdade estádio patológico II (p II). Mesmo os casos que têm LN negativos (LN-), 10% terão recorrência tardia a distância.[10-14] Vários são os motivos para realização de LDRP em pacientes com estádio inicial de TNST (Tabela 3).

***Tabela 3**. Racional para LDRP no TNST estádio inicial.*

• LN são frequentemente a 1ª e única sede de metástases
• O subestadiamento ocorre em 15 a 40% dos casos, sobretudo no retroperitônio
• As metástases retroperitoneais são muitas vezes diagnosticadas tardiamente
• Evita a recidiva tardia de teratoma no retroperitônio (resistente a QT), ou a persistência de tumor retroperitoneal
• O seguimento pós-LDRP é mais simples, evitando-se TC do abdômen frequente

A técnica cirúrgica contemporânea para doença inicial (estádios I e II A, marcadores negativos) deve obedecer os princípios de remoção seletiva bilateral dos LN, preservando-se as cadeias simpáticas pré-aórticas (T12-L3) e plexo hipogástrico (logo acima da bifurcação aórtica), no intuito de se preservar a ejaculação anterógrada. As estruturas mais importantes nesta região são os gânglios simpáticos paravertebrais (laterais e posteriores à aorta, à esquerda, e veia cava inferior, à direita), as fibras simpáticas pós-ganglionares T2-L4 (posterolaterais a aorta e posteromediais a veia cava inferior), e sua convergência no plexo hipogástrico. Os objetivos são: i) remover todo o tecido interaortocava e linfático ipsilateral ao tumor, entre o nível do hilo renal e a bifurcação da artéria ilíaca comum ipsilateral, tendo como limites laterais os 2 ureteres; ii) não dissecar abaixo da origem da artéria mesentérica inferior, no lado contralateral ao tumor.[4]

A abordagem pode ser feita tanto por via toracoabdominal, como por laparotomia mediana xifopúbica (Figuras 6 a 11).[4,15] Em ambos os casos, é necessário conhecimento e treinamento em cirurgia do retroperitônio, uma exposição alargada da região, e linfadenectomia meticulosa com a técnica "*split and roll*", em que os LN são removidos em bloco deixando-se a aorta, veia cava inferior e vasos renais esqueletizados. Não são mais removidos os LN supra-hilares e os posteriores à crura diafragmática, uma vez que não abrigam metástases na doença retroperitoneal mínima – sua remoção está indicada apenas na ressecção de massas residuais pós-QT. No entanto, as margens cirúrgicas não devem ser comprometidas para preservação da ejaculação, devendo-se realizar cirurgia bilateral radical em casos de comprometimento maior, não suspeitado no pré-operatório. As complicações da LDRP são atelectasia pulmonar, íleo e obstrução intestinal, linfocele, lesão acidental de outros órgãos, ejaculação retrógrada e deiscência de linha de sutura.[4] Até 76% dos casais com pacientes submetidos a LDRP engravidam após a cirurgia, com taxa de 95% de ejaculação anterógrada.[16]

Figura 6.

Figura 7.

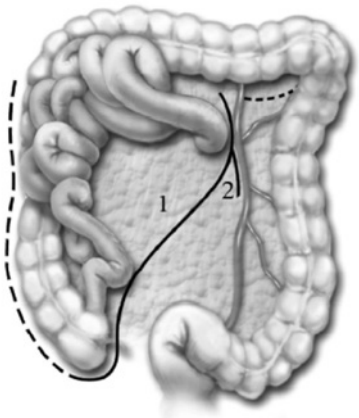


Figura 8.

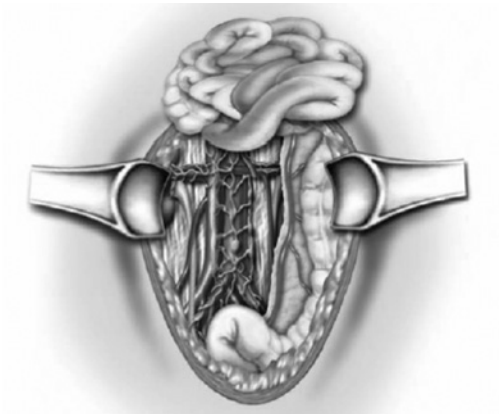


Figura 9.

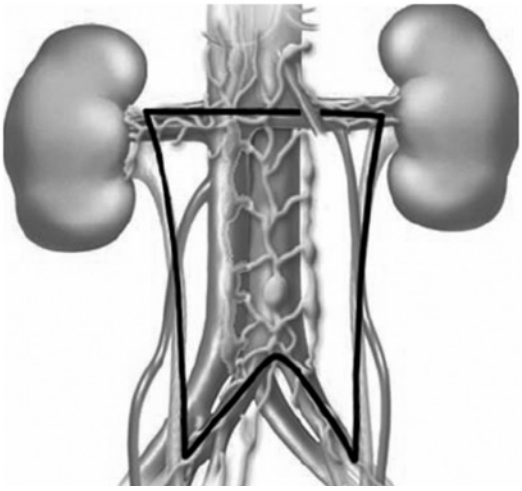


Figura 10.

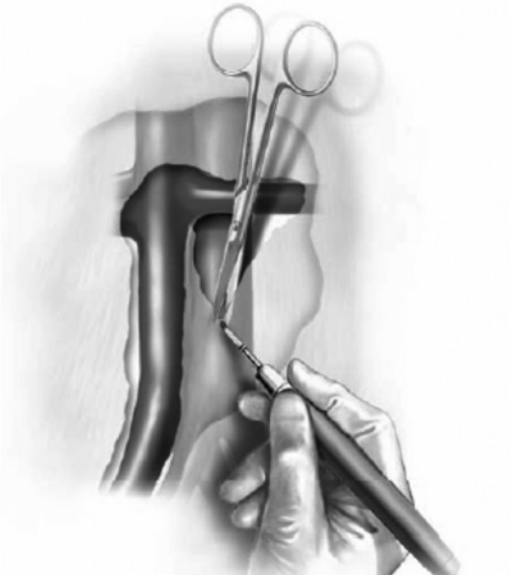
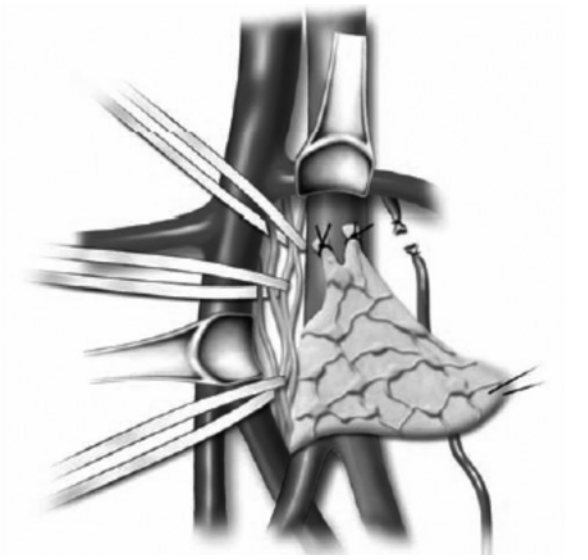


Figura 11.



A LDRP feita por via laparoscópica é opção em serviços com experiência, e a maioria dos cirurgiões prefere a abordagem intraperitoneal.[17] No entanto, esta abordagem minimamente invasiva não pode ser considerada o tratamento-padrão, fora de centros de excelência em laparoscopia.[9]

A presença de LN + na peça da LDRP merece consideração à parte (Ver quimioterapia adjuvante).

Quimioterapia

Na tentativa de se evitar a morbidade relacionada à LDRP, vários grupos sobretudo europeus investigaram o uso de QT com 2 ciclos de bleomicina, etoposide e cisplatina (BEP) adjuvantes a orquiectomia, em pacientes de alto risco (taxa de recidiva de 50%)[18,19] (Tabela 4).

Tabela 4. *Esquema de quimioterapia BEP (21/21 dias).*

Bleomicina 30 mg dias 1, 8, 15
Etoposide 100 mg/m 2 dias 1-5
Cisplatina 20 mg/m 2 dias 1- 5

Após seguimento de 8 anos, observou-se uma taxa de recidiva de 2,7%, com pequena toxicidade, embora não se tenha conhecimento dos efeitos colaterais da QT após 20 anos. Os efeitos colaterais reportados são mielosupressão, neuropatia, ototoxicidade e nefrotoxicidade, fenômeno de Raynaud e leucemia aguda. Também não é bem conhecido o risco de teratoma recidivar tardiamente, mas uma incidência de 22% de teratoma em pacientes com estádio patológico pII foi reportada na literatura, incluindo 9% no estádio clínico I, em peças de LDRP, o que pode impactar quanto a recidiva tardia no retroperitônio.[20]

TNST estádio IS (somente marcadores elevados)

Os pacientes com marcadores elevados pós-orquiectomia e TC tórax e abdominal negativas, devem se submeter a 3 ciclos de QT com BEP, em função da doença metastática. LDRP seletiva deve ser realizada se existe evidência tomográfica de linfadenomegalia retroperitoneal, após a QT. Deve-se fazer um ultrassom do testículo remanescente, para excluir doença contralateral.[4,21]

TNST estádio IB

Pacientes com fator prognóstico desfavorável (pT2-4), devem submeter-se a 2 ciclos de BEP. A recomendação baseia-se no fato de que a maioria desses pacientes necessitarão de QT, sobretudo se houver invasão linfovascular na peça. Uma alternativa para os pacientes que não desejam este tratamento é a LDRP, tratando-se com QT aqueles com estádio pN2 (Ver quimioterapia adjuvante).[9]

TNST estádio II

Estádio IIA ou IIB

O tratamento da doença linfonodal de pequeno volume com LDRP ou QT dependerá basicamente de: i) extensão da doença; ii) nível dos marcadores tumorais; iii) presença ou ausência de dor lombar.

Os melhores candidatos a LDRP são aqueles com estádios IIA, e alguns com IIB, com linfadenomegalia ipsilateral restrita à área esperada de drenagem (i.e., sem doença suprahilar, retrocrural, pélvica, inguinal, contralateral ou multifocal), com marcadores normais, e sem dor lombar, que implicaria em doença irressecável.[22] Um trabalho com 453 pacientes mostra que usando-se esses critérios, há baixa taxa de progressão, e 22% de incidência de teratoma na peça cirúrgica, o que justifica a cirurgia.[23]

Todos os outros pacientes devem se submeter a QT com BEP X 3 ciclos, pois geralmente existe doença sistêmica, e a taxa de cura esperada é de 98%.[4,9,24]

Quimioterapia adjuvante

O risco de recidiva pós-LDRP está relacionado ao número e tamanho de LN ressecados: i) pN1: menos de 5 LN +, todos menores que 2 cm; ii) pN2: mais de 5 LN+, tamanho 2,0 a 5,0 cm, ou extensão extranodal do tumor.

Os pacientes com doença pN1, confiáveis, e com ressecção completa do tumor retroperitoneal, podem ser observados em função de baixa incidência de recidiva, que caso ocorra, será tratada com BEP x 3 ciclos ou EP x 4 ciclos.

Os pacientes com doença pN2 e com ressecção completa do tumor retroperitoneal, têm recidiva em 50 a 90% dos casos, e devem complementar o tratamento com BEP X 2 ciclos.[4,9] No entanto, estudo randomizado mostrou que os pacientes com estádio patológico II apenas observados e tratados somente se recidivassem, ou tratados imediatamente com 2 ciclos de QT adjuvantes, tiveram taxas de cura equivalentes, de cerca de 98%.[25]

Outro trabalho randomizado que analisou pacientes com LN+, operados com estádio clínico I, mostrou que tratamento adjuvante com 1 ciclo de QT, esquema BEP, aumenta a taxa de sobrevida livre de recidiva (SLR) em 2 anos, de 92% para 99%.[26]

O tratamento para aqueles com ressecção incompleta, ou com evidência clínica de doença presente (marcadores elevados, nódulo pulmonar, linfadenomegalia retrocrural), deve ser feito como para os portadores de doença metastática, com 3 ou 4 ciclos de BEP.[27]

TNST avançado e metastático (estádios IIC e III)

O tratamento primário da doença avançada é com 3 ou 4 ciclos de BEP, dependendo da classificação de risco do *International Germ Cell Collaborative Cancer Group* (IGCCCG) – ver tabela 5.[28]

Os pacientes com bom prognóstico recebem 3 ciclos de BEP, ou, em casos específicos em que a bleomicina é contraindicada, 4 ciclos de EP.[28]

Os pacientes de prognóstico intermediário e ruim recebem 4 ciclos de BEP. Quatro ciclos de PEI (cisplatina, etoposide, ifosfamida) têm o mesmo efeito, porém é esquema mais mielotóxico.[29] Os pacientes de prognóstico ruim, com pequena diminuição no nível dos marcadores após o 1º ou 2º ciclos, representam um subgrupo de pior prognóstico, e podem necessitar de quimioterapia com maior dose, ou ser encaminhados a centros de referência.[9,30]

***Tabela 5**. Grupos de prognóstico baseados em fatores de risco do IGCCCG.[28]*

Grupo de bom prognóstico	
56% dos casos Taxa de SLP em 5 anos 89% Taxa de sobrevida em 5 anos 92%	Todos os critérios seguintes Tumor primário de testículo ou retroperitônio Ausência de metástases não pulmonares AFP < 1.000 ng/mL B-HCG < 5.000 UI/l (1.000 ng/mL) LDH < 1,5 X limite superior da normalidade
Grupo de prognóstico intermediário	
28% dos casos Taxa de SLP em 5 anos 75% Taxa de sobrevida em 5 anos 80%	Tumor primário de testículo ou retroperitônio Ausência de metástases não pulmonares Qualquer dos seguintes critérios AFP 1.000 – 10.000 ng/mL ou B-HCG 5.000 - 50.000 UI/l (1.000-10.000 ng/mL) ou LDH 1,5 - 10 X limite superior da normalidade
Grupo de prognóstico ruim	
16% dos casos Taxa de SLP em 5 anos 41% Taxa de sobrevida em 5 anos 48%	Qualquer dos seguintes critérios Tumor primário do mediastino Metástases viscerais não pulmonares AFP > 10.000 ng/mL ou B-HCG > 50.000 UI/l (10.000 ng/mL) ou LDH >10 X limite superior da normalidade

Reestadiamento e tratamento posterior

Após a QT, os pacientes são reestadiados para estabelecer a resposta ao tratamento, com marcadores, exames laboratoriais e bioquímicos completos (atenção a plaquetopenia, neutropenia, que em geral regridem 3-4 semanas após o término da QT), TC do abdômen total e de outros locais acometidos com metástases, e provas de função pulmonar atribuídas ao uso de bleomicina (risco de fibrose pulmonar).

Situações clínicas possíveis e tratamento recomendado[9]

i) Marcadores normalizados, massa tumoral residual > 1,5 cm: ressecção de massas, excetuando situações previstas na tabela 6.

ii) Marcadores em queda, metástases em crescimento: ressecção de massas tumorais.

iii) Marcadores aumentando após 2º ciclo de QT: QT de resgate, novas drogas - geralmente massa tumoral é irressecável.[4]

iv) B-HCG com queda, e estável em nível baixo; AFP zerado: observação até nível zerado de B-HCG.

v) AFP com queda, e estável em nível baixo: cirurgia de massas residuais, monitoração pós-operatória de níveis de AFP.

***Tabela 6**. Situações clínicas em que se pode omitir a LDRP pós-QT.*

• Massa tumoral menor que 1,5 cm
• TC pós-QT normal e ausência de teratoma no tumor primário
• Mais de 90% de regressão da massa tumoral inicial, lesão residual menor que 1,5 cm e ausência de teratoma no tumor primário

LDRP pós-QT

Uma reação desmoplástica acentuada, associada a massa tumoral por vezes volumosa, torna a LDRP pós-QT uma das cirurgias mais difíceis e potencialmente complicáveis feita pelo urologista. As vias de abordagem são as mesmas descritas anteriormente, usando-se também a técnica *"split and roll"*; ocasionalmente realiza-se associado nefrectomia, interposição de *graft* na aorta ou veia cava, enterectomias. Uma LDRP bilateral padrão deve ser sempre realizada, e modificação da região a ser ressecada com o intuito de preservar a ejaculação não é uma alternativa aceitável para um paciente com doença avançada ou metastática. Apenas cerca de 20% dos pacientes, sobretudo aqueles com pequeno volume tumoral, é que são candidatos a LDRP com preservação de nervos da ejaculação. Da mesma forma, não se deve ressecar unicamente as metástases, e não se fazer uma LDRP completa.[4]

Achados usuais da patologia (%) na LDRP e/ou ressecção de massa residual após QT com BEP (i), e após QT de resgate (ii).[4]

i) Necrose/fibrose 40-45%	Teratoma 40%	TNST viável 15-20%
ii) Necrose/fibrose 10%	Teratoma 40%	TNST viável 50%

A taxa de recidiva dos pacientes com necrose/fibrose e ressecção completa de massas é de 5 a 10%, e não está indicado nenhum outro tratamento adicional. Se TNST viável ainda estiver presente na peça (qualquer local ressecado, ressecção completa), deve-se realizar 2 ciclos adicionais de QT. Teratoma também deve ser todo removido, porque podem apresentar crescimento e invadir estruturas adjacentes (grandes vasos, rins, etc) e se tornar irressecáveis; existe risco de sua malignização (sarcoma, carcinoma); e também podem estar associados a recidiva tardia de TNST.[4]

Recidiva tardia

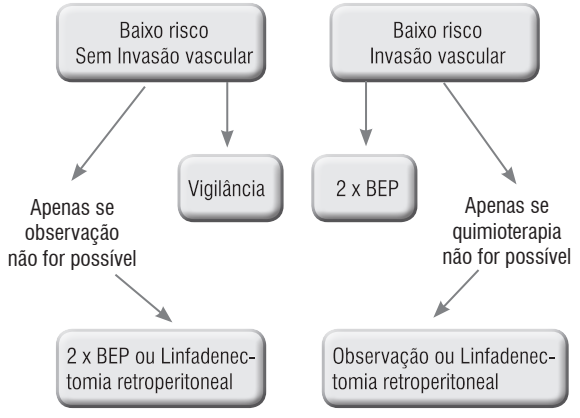
Recidiva tardia é aquela que ocorre após 2 anos livre de doença, na ausência de um outro tumor primário de testículo, que deve ser pesquisado. Sua incidência é de 2 a 4% dos casos, quase 60% ocorrem após os 10 anos de cura, indicando a necessidade de longo seguimento desses pacientes, e em 50 a 80% dos casos a recidiva é no retroperitônio, o que reforça a necessidade de uma LDRP completa. Em geral, recidivas tardias são quimiorresistentes, a sobrevida é de 26 a 46% dos casos, mas rara quando não se consegue ressecção completa. Se tecnicamente possível todos os pacientes devem realizar remoção total das massas tumorais.[4,9]

Seguimento dos pacientes

O seguimento dos pacientes deve ser feito nos primeiros 2 anos com exame físico e marcadores tumorais 3/3 meses, e radiografia do tórax e TC do abdômen de 6/6 meses. A partir do 3º ano, até por pelo menos 10 anos, os exames devem ser feitos anualmente.[9]

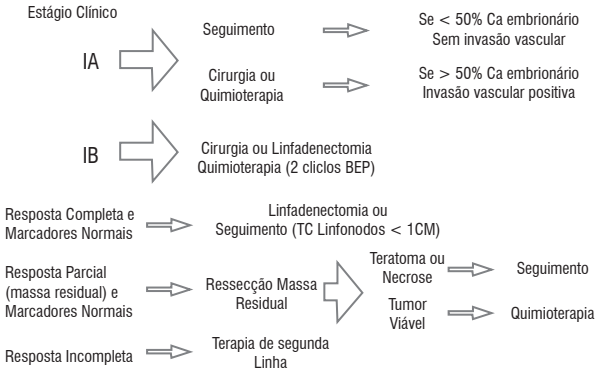
Algoritmos de tratamento

Tratamento TNST estádio I

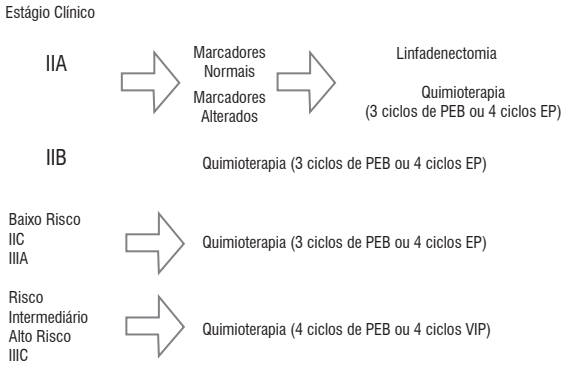


fonte: Guidelines EAU 2011.[9]

Tratamento TNST estádio I



Tratamento TNST estádio II, III



Referências

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations)*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2012.
2. Sítio do National Cancer Institute: www.cancer.gov.
3. Bhardwa, J. M., Powles, T., Berney, D. et al.: Assessing the size and stage of testicular germ cell tumours: 1984-2003. BJU Int, 96: 819, 2005.
4. Sheinfeld J, Bartsch G, Bosl G. Surgery of testicular tumors. Campbell-Walsh Urology, 10th ed., vol 1.
5. Carvalhal GF,Remonti TAP. Orquiectomia radical. Atlas de Uro-Oncologia. Sociedade Brasileira de Urologia, 2007.
6. Spermon JR, Kiemeney LA, Meuleman EJ, et al. Fertility in men with testicular germ cell tumours. Fertil Steril 2003 Jun;79(Suppl 3):1543-9.
7. Lawrentschuk N, Zuniga A, Grabowksi AC, Rendon RA, Jewett MA.Partial orchiectomy for presumed malignancy in patients with a solitary testis due to a prior germ cell tumor: a large North American experience. J Urol. 2011 Feb;185(2):508-13.
8. Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, Loughlin KR.A review of scrotal violation in testicular cancer: is adjuvant local therapy necessary?J Urol. 1995 Mar;153(3 Pt 2):981-5.PMID:7853587.
9. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP; European Association of Urology. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update.Eur Urol. 2011 Aug;60(2):304-19.
10. Albers P, Siener R, Kliesch S, et al. German Testicular Cancer Study Group. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous

testicular germ cell tumours: results of the German Testicular. Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol 2003 Apr;21(8):1505-12.

11. Zuniga A, Kakiashvili D, Jewett MA. Surveillance in stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis. BJU Int 2009 Nov;104(9 Pt B):1351-6.
12. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, et al. German Testicular Cancer Study Group. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. J Urol 2003 May;169(5):1710-4.
13. Spermon JR, Roeleveld TA, van der Poel HG, et al. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I nonseminomatous germ cell tumors. Urology 2002 Jun;59(6):923-9.
14. Hendry WF, Norman A, Nicholls J, et al. Abdominal relapse in Stage 1 nonseminomatous germ cell tumours of the testis managed by surveillance or with adjuvant chemotherapy. BJU Int 2000 Jul;86(1):89-93.
15. Nesrallah LJ. Linfadenectomia retroperitoneal. Atlas de Uro-Oncologia. Sociedade Brasileira de Urologia, 2007.
16. Foster RS, McNulty A, Rubin LR, Bennett R, Rowland RG, Sledge GW, Bihrle R, Donohue JP.The fertility of patients with clinical stage I testis cancer managed by nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection.J Urol. 1994 Oct;152(4):1139-42; discussion 1142-3.
17. Janetschek G, Hobisch A, Peschel R, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I non-seminomatous testicular carcinoma: long-term outcome. J Urol 2000 Jun;163(6):1793-6.
18. Pont J, Albrecht W, Postner G, et al. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. J Clin Oncol 1996 Feb;14(2):441-8.
19. Chevreau C, Mazerolles C, Soulié M, et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in highrisk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. Eur Urol 2004 Aug;46(2):209-14.
20. Sheifeld J, Motzer RJ, Rabbani F et al. Incidence and clinical outcome of patients with teratoma in the retroperitoneum following primary RPLND for clinical stage I and IIA NSGCT. JUrol 2003a;170:1150-1162.
21. Davis BE, Herr HW, Fair WR, et al. The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchidectomy. J Urol 1994 Jul;152(1):111-3.
22. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Kattan MW, Stasi J, Bajorin DF, Sheinfeld J.Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome.J Clin Oncol. 2005 Apr 20;23(12):2781-8.
23. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ et al: Impact of trends in patient selection on clinical outcome after retroperitoneal lymph node dissection for non-seminomatous germ cell testicular cancer. J Clin Oncol 2005:23:2781-2788.
24. Stephenson AJ, Sheinfeld J. The role of retroperitoneal lymph node dissection in the management of testicular cancer.Urol Oncol. 2004 May-Jun;22(3):225-33; discussion 234-5.
25. Williams SD,Stablein DM,Einhorn LH, et al: Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. N Engl J Med 1987:317:1433-1438.
26. Albers P, Siener R, Krege S, et al. German Testicular Cancer Study Group. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 2008 Jun 20;26(18):2966-72.
27. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. J Clin Oncol. 2007 Dec 10;25(35):5597-602.
28. International Germ Cell Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification:a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 1997 Feb;15(2):594-603.
29. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol 1998 Apr;16(4):1287-93.
30. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. J Clin Oncol 2007 Jan;25(3):247-56.

Capítulo 78

Dr. Marco Aurélio Silva Lipay

Tumores não germinativos do testículo

Palavras-chave: câncer de testículo, tumor de testículo não germinativo, tumor das células de Leydig, tumor das células de Sertoli, tumor da granulosa do adulto, tumor da granulosa do jovem, tumores do estroma gonadal, tumor do cordão sexual, tumor de *rete testis,* gonadoblastomas, tumor secundário do testículo, tumor de resto adrenal, tumor adenomatoide, linfoma testicular, leucemia testicular, metástase em testículo

Introdução

O câncer de testículo representa entre 1% e 1,5% das neoplasias do sexo masculino e 5% dos tumores urológicos em geral. O tumor primário de testículo não germinativo é evento raro e ocorre em aproximadamente 5% dos casos das neoplasias que afetam esse órgão. A gênese tem lugar no estroma ou no cordão espermático e na grande maioria dos eventos o crescimento tumoral é lento e benigno.[1,2]

Os tumores relevantes neste capítulo são os tumores das células de Leydig e Sertoli.[1,2] Os dados de literatura para diagnóstico e indicação cirúrgica, na suspeita de tumores não germinativos são bem estabelecidos. No entanto, não existem recomendações precisas para um acompanhamento adequado, em razão da raridade dos casos e da ausência de condutas seriadas.[2]

A classificação dos tumores não germinativos de testículo segue critérios modificados pela Organização Mundial da Saúde, conforme descrito a seguir:[3,4]

Tumores do cordão sexual e do estroma gonadal:

- Tumor das células de Leydig, tumor das células de Sertoli, tumor da granulosa (adultos e jovens);
- Tumores do estroma gonadal, tumores do cordão sexual;
- Tumores do epitélio ovariano, dos dutos coletores e da *rete testis*.

Tumor de células de Leydig

O tumor de células de Leydig é a neoplasia intersticial mais frequente dos testículos e compreende 1% a 3% de todas as neoplasias testiculares. Pode ocorrer em qualquer idade, mas demonstra uma distribuição bimodal, afetando principalmente meninos pré-púberes entre cinco e dez anos e os homens entre 30 e 60 anos.

Muitas vezes esses tumores são produtores de hormônios, principalmente a testosterona[5-8], raramente acometem pacientes com síndrome de Klinefelter[2,8] e em menos de 3% dos casos são bilaterais. A propedêutica é clássica e observa-se ao exame físico um testículo aumentado de tamanho e indolor à palpação, além de ginecomastia em até um terço dos casos.[8-10] Achados laboratoriais mostram que, em 80% dos eventos, ocorre elevação sérica de estrogênio, estradiol e de testosterona, além de discreta elevação dos níveis de LH e FSH.[11,12] Os marcadores séricos alfafetoproteína, beta HCG, e desidrogenase lática são sempre negativos.[13,14]

As metodologias de diagnóstico por imagem, como ultrassom de escroto (rastreamento) e tomografia de abdômen e pelve (estadiamento), devem ser instituídas com o objetivo de definir as lesões; suas características e estratégia terapêutica. Geralmente são lesões pequenas, hipoecoicas e hipervascularizadas.[15-17]

O diagnóstico dos tumores testiculares de células de Leydig não é tarefa simples e pode ser confundido com o de tumores de células germinativas, o que pode resultar em orquiectomia. É recomendável realizar a inguinotomia, como via de acesso, além de utilizar protocolo visando a preservação do testículo, com biópsia de congelação para

cada lesão, a fim de se obter o diagnóstico histológico preciso e priorizar a preservação do órgão, especialmente em pacientes com ginecomastia e alteração hormonal.[18]

Do ponto de vista histológico, cerca de 10% desses tumores são malignos, e podem apresentar os seguintes componentes histológicos:[1,9,10]

- Tamanho (> 5 cm);
- Citologia atípica;
- Atividade mitótica aumentada (3-10 campos);
- Aumento da expressão MIB-1;
- Presença de necrose;
- Invasão vascular;
- Margens comprometidas pelo tumor;
- Extensão extraparenquimatosa do testículo;
- Aneuploidia do DNA.

Nos tumores estromais com sinais histológicos de malignidade, especialmente em pacientes de idade avançada, a orquiectomia e a linfadenectomia retroperitoneal estão recomendadas, com objetivo de prevenir metástases.[19] Na ausência de sinais histológicos de malignidade recomenda-se a vigilância clínica, por meio de ultrassom e tomografia.

Os tumores que evoluem com metástase (em geral ganglionar, hepática, pulmonar ou óssea) apresentam prognóstico desfavorável, mesmo somado à quimioterapia e radioterapia.[19]

Tumor de células de Sertoli

O tumor de células de Sertoli ocorre em menos de 1% dos tumores testiculares, e destes 10 a 20% são malignos.[4,20] A idade média de diagnóstico é ao redor de 45 anos, com raros casos antes dos 20 anos de idade.[21,22]

O tumor de células de Sertoli é classificado em três subtipos:[2]

- A forma clássica de tumor de células de Sertoli;
- Tumor de células grandes calcificantes;
- A forma esclerosante rara.

Quando diagnosticados, os tumores de células de Sertoli, geralmente são incidentais, unilaterais e unifocais.[23] Alterações hormonais são raras e em alguns casos a ginecomastia pode estar presente.[4] Marcadores tumorais como alfafetoproteína, beta-HCG e desidrogenase lática são sempre normais.

As imagens ao ultrassom dos tumores de células de Sertoli geralmente são hipoecoicas, semelhantes às características de tumores de células germinativas[20] exceto para a forma de células calcificantes, na qual a imagem é característica, com focos ecogênicos brilhantes.[24,25]

Os sinais histológicos de um tumor maligno de células de Sertoli são:

- Tamanho (> 5 cm);
- Núcleos pleomórficos com nucléolos aparentes;
- Atividade mitótica aumentada (5-10/campo);
- Presença de necrose;
- Invasão vascular.

Tumor de células da granulosa[20]

Este é um tumor raro, com duas variantes: juvenil e adulta.

O **tipo juvenil** é benigno, sendo a neoplasia testicular congênita mais frequente na fase pré-púbere. A aparência cística é característica desse tipo de tumor.

A **forma do adulto** é diagnosticada geralmente na quarta década de vida. Mostra-se de forma homogênea e maligna em 20% dos casos, principalmente quando associada a invasão vascular e necrose.

Tumores do tipo de células grandes calcificantes[20] São diagnosticados em homens mais jovens e estão associados às síndromes genéticas de Carney e de Peutz-Jeghers[26,27], já a forma de células esclerosantes, são malignos em até 20% dos casos e as metástases nesse subtipo são raras.

Gonodoblastomas

Os gonadoblastomas são neoplasias raras, contendo uma mistura de células germinativas com células de cordões sexuais, e que quase sempre surgem com alguma forma de disgenesia testicular. Esse processo tumoral é mais observado na segunda década de vida, exceto quando a neoplasia ocorre em testículos criptorquídicos (20% dos casos), e em 60% dos casos, a estrutura original da gônada é oculta pelo tumor e, portanto, de tipo indeterminado.

Um gonadoblastoma pode sintetizar estrógeno ou testosterona, respondendo pela feminização ou masculinização e ocasionalmente presente na disgenesia gonadal XY. Os gonadoblastomas podem ser precursores dos disgerminomas, em até 50% dos casos, além de outros elementos malignos de células germinativas (10%). O prognóstico clínico está relacionado à presença ou não desses elementos. Os gonadoblastomas puros não produzem metástases, ao contrário dos disgerminomas, que, apesar disso, respondem bem à radioterapia, sendo a recorrência pouco frequente e tardia.[28]

Carcinoma da rede testicular

O carcinoma da rede testicular[29] é um tumor raro, ocorrendo dos 20 aos 80 anos de idade, sendo mais comum a partir da quarta década de vida, sem predomínio de raça. Esse tumor pode estar associado a criptorquia, hidrocele, hérnia, epididimite e hérnia inguinal. O diagnóstico é clínico e a conduta cirúrgica é clássica.[30] O padrão histológico inclui:

- Localização do tumor ao redor do hilo;
- Não há envolvimento da túnica;
- Evidência histológica de origem do tumor a partir da *rete* testicular e demonstração de transição de normal a epitélio tumoral;
- Não há evidência de teratoma ou qualquer outro tumor primário em outras partes do corpo.

Os diagnósticos diferenciais incluem mesotelioma ma-

ligno da túnica, tumores serosos dos dutos de Müller e tumor das células de Sertoli.[31]

Após a orquiectomia por inguinotomia, seguida ou não de linfadenectomia, radioterapia retroperitonial e/ou quimioterapia, os resultados se mostram desanimadores e não modificam o resultado final. Os pacientes raramente sobrevivem mais do que um ano, embora sobrevida de até cinco anos sem metástases foram relatadas.

Tumores secundários do testículo

Tumor de resto adrenal

O tumor de resto adrenal, ou hiperplasia adrenal congênita é caracterizado por um defeito na síntese do cortisol, resultando em uma produção aumentada de ACTH hipofisário, o que estimula a hiperplasia do córtex adrenal e a produção dos precursores androgênicos.

Tumores testiculares unilaterais ou bilaterais têm sido descritos como complicação rara associada à hiperplasia adrenal congênita, adquirindo características de lesões neoplásicas, além de determinar infertilidade por comprometimento da espermatogênese e da produção de testosterona. Não existe um critério histológico e imunohistoquímico definido, sendo difícil diferenciar essas lesões do tumor de células de Leydig. O tratamento da hiperplasia adrenal congênita pode regredir completamente o quadro, após instituído o uso de glicocorticoide, suprimindo assim a secreção do ACTH.[32]

Tumor adenomatoide

O tumor adenomatoide é uma neoplasia benigna de origem mesotelial que pode ser encontrada no trato genital de ambos os sexos, mais comumente encontrado nos testículos e anexos do sexo masculino como nos epidídimos, túnica vaginal, cordão espermático, além de outros órgãos como na suprarrenal, pâncreas, coração e no sistema linfático. Manifesta-se ao redor da terceira década de vida[33,34] e geralmente constitui uma massa sólida à palpação e hiperecogênica ao ultrassom. O crescimento é indiferente, acomete tanto o epidídimo quanto o testículo.[33,34]

Tais tumores são neoplasias benignas e uniformes. Em casos selecionados, podem invadir as estruturas testiculares anexiais e imitar uma proliferação maligna na imagem. A abordagem inclui inguinotomia com biópsia de congelação com o propósito de conservar o testículo acometido pelo tumor.[33,34]

Linfoma testicular primário

O linfoma testicular primário representa aproximadamente 5% dos tumores testiculares, e apenas 1% dos linfomas, ocorrendo com maior frequência na sexta década de vida. É a modalidade mais frequente de neoplasia secundária. Geralmente apresenta-se como um tumor testicular, que cresce rapidamente e, em até 20% dos casos é bilateral.

Em metade dos casos diagnosticados, essa neoplasia apresentou comprometimento extratesticular, envolvendo o cordão espermático e o epidídimo. Como não há esquema de tratamento padronizado, orienta-se o tratamento cirúrgico convencional oncológico, seguido de quimioterapia nos estádios iniciais e radioterapia nos estádios avançados.[34]

Leucemia testicular

A leucemia testicular é um fenômeno extremamente raro, acometendo principalmente as crianças, sendo observado envolvimento da medula posterior ao testículo, na maioria dos casos. O tratamento consiste em orquiectomia, em função de uma barreira vascular que dificulta a ação da quimioterapia nesse órgão.[35]

A metástase em testículo é um evento raro e geralmente é um achado de necrópsia, sendo os focos primários mais comuns provenientes da próstata, do rim, do pulmão, do trato gastrointestinal e de melanomas.[34]

Referências

1. Gregory T, Mac Lennan P., Leydig Cell Tumor of the Testis. J Urol 2009, 181, (5): 2299-2300.
2. Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, P. Albers. Guidelines on Testicular Cancer 2012, European Association of Urology. (http://www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/2012).
3. Pompeo ACL, Bretas FHB, Sadi MV, Neto Jr RN, Clark O, Ferreira U, Koff WJ, Urologia Oncológica 1a Ed., Planmark, 2007, Cap. 6, Câncer de Testículo, 241-285.
4. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. WHO histological classification of testis tumours. In: Pathology and genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press; 2004. 250–62.
5. Agarwal PK, Palmer JS. Testicular and paratesticular neoplasms in prepubertal males. J Urol. 2006;176:875.
6. Al-Agha OM, Axiotis CA. An in-depth look at Leydig cell tumor of the testis. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:311.
7. Young RH. Testicular tumors—some new and a few perennial problems. Arch Pathol Lab Med. 2008;132:548.
8. Kuczyk MA, Serth J, Bokemeyer C, et al. Alterations of the p53 tumour suppressor gene in carcinoma in situ of the testis. Cancer 1996,78(9):1958-66.
9. Looijenga LH, Gillis AJ, Stoop H, Hersmus R, Oosterhuis JW. Relevance of microRNAs in normal and malignant development, including human testicular germ cell tumours. Int J Androl 2007, 30(4):304-14; discussion 314-15.
10. Reuter VE. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. Mod Pathol 2005 18 (suppl 2):S51-60.
11. Rapley EA, Turnbull C, Al Olama AA, et al. UK Testicular Cancer Collaboration. A genome-wide association study of testicular germ cell tumor. Nat Genet 2009, 41(7):807-10.
12. Kanetsky PA, Mitra N, Vardhanabhuti S, et al. Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. Nat Genet 2009, 41(7):811-5.
13. Korkola JE, Houldsworth J, Feldman DR, et al. Identification and validation of a gene expression signature that predicts outcome in adult men with germ cell tumors. J Clin Oncol 2009,27(31):5240-7.
14. Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N, et al. Risk of bilateral testicular germ cell tumours in Denmark: 1960-1984. J Natl Cancer Inst 1991, 83(19):1391-5.

15. Møller H, Prener A, Skakkebaek NE. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy and genital malformations: case-control studies in Denmark. Cancer Causes Control 1996,7(2):264-74.
16. Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer: An analysis of two patient populations and a review of the literature. Cancer 1997,80(10):1954-60.
17. Forman D, Oliver RT, Brett AR, et al. Familial testicular cancer: a report of the UK family register, estimation of risk and a HLA class 1 sib-pair analysis. Br J Cancer 1992,65(2):255-62.
18. Weestergaard T, Olsen JH, Frisch M, et al. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population based study. Int J Cancer 1996, 66(5):627-31.
19. Dieckmann KP, Loy V, Buttner P. Prevalence of bilateral germ cell tumours and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. Br J Urol, 1993,71(3):340-5.
20. Peng X, Zeng Z, Peng S, et al. The Association risk of male subfertility and testicular cancer: A systematic review. PLoS ONE, 2009, 4(5):e5591.
21. Dieckmann KP, Hartmann JT, Classen J, et al. Tallness is associated with risk of testicular cancer: evidence for the nutrition hypothesis. Br J Cancer 2008, 99(9):1517-21.
22. Dieckmann KP, Hartmann JT, Classen J, et al. Is increased body mass index associated with the incidence of testicular germ cell cancer? J Cancer Res Clin Oncol 2009, 135(5):731-8.
23. Capitanio U, Jeldres C, Perrotte P, et al. Population-based study of perioperative mortality after retroperitoneal lymphadenectomy for nonseminomatous testicular germ cell tumors. Urology 2009, 74(2):373-7.
24. Fléchon A, Tavernier E, Boyle H, et al. Long-term oncological outcome after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumour. BJU Int. 2010, 106(6):779-85.
25. Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol 2002, 20(22):4448-52.
26. Shelley MD, Burgon K, Mason MD. Treatment of testicular germ-cell cancer: a cochrane evidence based systematic review. Cancer Treat Rev 2002, 28(5):237-53.
27. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. Eur Urol 2008, 53(3):478-96.
28. Lipay M, Bianco B, Verreschi I. Disgenesias Gonadais e Tumores: Aspectos Genéticos e Clínicos. Arq Bras Endocrinol Metab, 2005, (49), 60-70.
29. Nochomovitz LE, Orenstein JM. Adenocarcinoma of the rete testis. Case report, ultrastructural observations, and clinicopathologic correlates. Am J Surg Pathol 1984. 8:625-34.
30. Jacobetlis U, Ricco R, Ruotolo G. Adenocarcinoma of the rete testis 21 years after orchiopexy: case report and review of literature. J Urol,1981;125:429-31.
31. Young RH, Scully RE. Testicular and paratesticular tumors and tumor-like lesions of ovarian common epithelial and müllerian types. A report of four cases and review of the literature. Am J Clin Pathol. 1986, 86:146-52.
32. Fernandes V, Barros A, et al. Tumores testiculares bilaterais por hiperplasia congênita de restos adrenais. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009, 53(8):1052-8.
33. Maestro A, González R, Dorrego J, Barthel J, Serrano M. Adenomatoid tumors of the epididymis and testicle: report of 9 cases and bibliographic review. Arch Esp Urol. 2009; 62(2): 137-41.
34. Richie J, Steele G. Neoplasms of the Testis. In: Walsh PC, Petik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. Campbell's Urology. 9 ed., Philadelphia: WB Saunders Company. 2007: 931-935.
35. Grier DD, Eske A, White T, McLean TW, An Unusual Case of Acute Myeloid Leukemia: Late Isolated Testicular Relapse. Pediatric Blood Cancer. 2010, 55 (6):1231–33.

Capítulo 79

Dr. Antonio Carlos Lima Pompeo

Tratamento cirúrgico do câncer de pênis

Palavras-chave: câncer de pênis, tratamento cirúrgico

Introdução

O tratamento do carcinoma epidermoide do pênis (CEP) deve ser individualizado e se basear nas características da lesão primária e no estadiamento. A despeito da evolução das diversas modalidades terapêuticas, o tratamento cirúrgico continua sendo o mais empregado e com melhores resultados.[1-4]

Tratamento da lesão primária

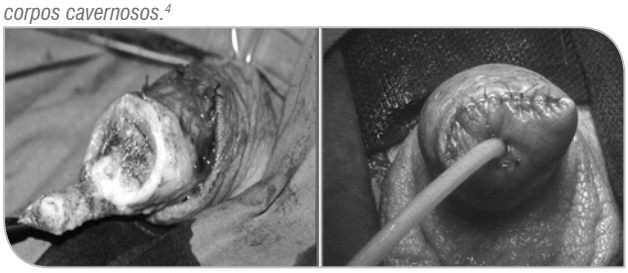
Está dirigido para a eliminação completa do tumor obtida pela excisão cirúrgica com margem de segurança entre 1 e 2 cm, avaliada por histologia negativa para tecido neoplásico (congelação). Agrawal, após estudar os limites cirúrgicos em 64 pacientes, recomenda margens negativas de 10 mm para tumores grau I e II e de 15 mm para tumores grau III.[2] A preservação de segmento peniano que permita vida sexual satisfatória é desejável, desde que não comprometa o êxito de uma operação oncológica. A extensão da excisão, portanto, depende da localização e dimensões do tumor. Lesões pequenas localizadas no prepúcio podem ser tratadas por circuncisão, embora os índices de recorrência sejam altos (20%-30%), o que significa que os pacientes assim tratados devem ter seguimento frequente.[1,4,5] Tumores pequenos, únicos, localizados na glande, têm como opção tratamento por procedimento conservador como a glandectomia parcial ou, ainda, com excisão tumoral + utilização de enxertos dérmicos, guardando-se sempre o princípio de margens livres[4-6] (Figuras 1 e 2).

Figura 1. *Glandectomia parcial – aspectos cirúrgicos.*

Figura 2*. Tratamento conservador. – técnica "resurfacing". Aspectos intraoperatório e resultado tardio.*[4]

A penectomia é o tratamento "padrão ouro" para a lesão primária do CEP. Quando parcial requer transecção dos corpos cavernosos, a uretra e o corpo esponjoso devem ser deixados com maior comprimento (1 cm), o que favorece espatulação uretral e diminuição dos riscos de estenose e retração (Figura 3).[1,4,5]

***Figura 3**. Penectomia parcial: uretra mais longa que o nível de secção dos corpos cavernosos.[4]*



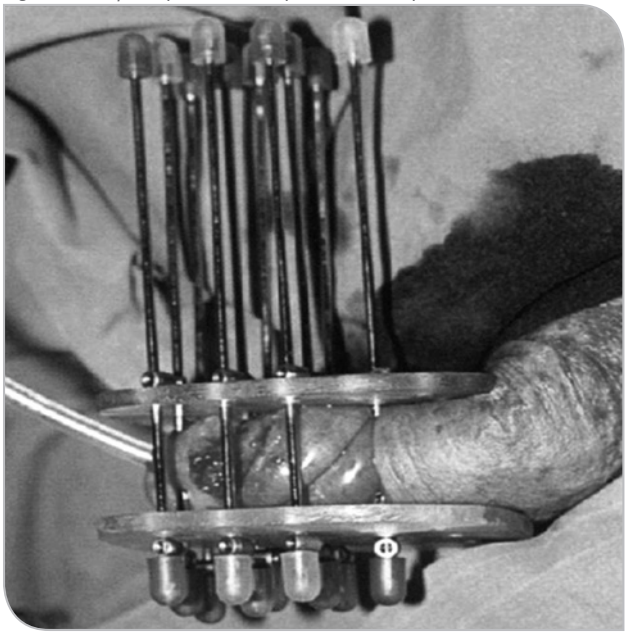
Como esses tumores são comumente ulcerados e infectados recomenda-se o uso de antibióticos de largo espectro por 3-5 dias no pré e no pós-operatório. Durante a operação deve-se envolver a lesão com luva ou condom estéril para diminuir a contaminação e disseminação de células neoplásicas. Para diminuir as perdas sanguíneas deve-se colocar um dreno de *Penrose* ao redor da base do pênis servindo como torniquete.[1,4]

Quanto à sexualidade, ao avaliarmos uma série de pacientes submetidos a penectomias parciais constatamos que, frequentemente, cotos de 4 cm ou mais de comprimento permitem a penetração vaginal e ato sexual satisfatórios. Buscando soluções menos mutiladoras, a técnica cirúrgica micrográfica proposta por Mohls tem sido empregada para tumores de pequenas dimensões e inclui remoção da lesão e estudo microscópico de cada camada retirada. Apesar de conservadora essa técnica tem como fator limitante o tamanho da lesão, pois aquelas ≥ 2 cm ou com histologia desfavorável têm alto índice de recidiva.[1,4]

A partir dos anos 80, uma opção ao tratamento cirúrgico para lesões pequenas e superficiais tem sido o uso da fotorradiação com laser (Nd YAG, 3 a 6 mm e CO_2 < 0,1 mm). A escolha da modalidade depende do tamanho da lesão, da disponibilidade do material e da preferência do cirurgião. O tecido necrótico produzido pela fotorradiação é eliminado gradativamente no período pós-operatório. Bons resultados têm sido relatados por alguns autores como Malek[7] (CO_2, Nd YAG, KTP) que o utilizou em 31 pacientes. Resultados similares são apresentados por Horenblas et al.[5] em 17 pacientes com lesões T1 e T2 com o uso do Nd YAG laser. Como se trata de método que preserva o corpo do pênis há maior tendência de aceitação por parte dos pacientes, porém faltam estudos comparativos com o tratamento convencional de longo prazo para melhor avaliação do método.

A radioterapia externa (Rdt) ou a braquiterapia podem ser oferecidas a um grupo restrito de pacientes que rejeitam o tratamento cirúrgico. Destaque-se, porém, que o CEP costuma ser radiorresistente e os casos com boa resposta inicial têm níveis significativos de recidiva local. Além disso, são frequentes as complicações secundárias a radiação, como estenoses uretrais, fístulas, fibrose de corpos cavernosos, edema e mesmo necroses, fatores que limitam sua indicação[1,4,8,9] (Figura 4).

***Figura 4**. Braquiterapia intersticial para câncer de pênis.[4]*



A crioterapia constitui opção válida para lesões pequenas, superficiais, ou para pacientes que não aceitam tratamento cirúrgico.[1,4]

Tumores que envolvem extensamente o pênis são tratados mais adequadamente por penectomia total com realização de uretrostomia perineal (Figura 5). Em tumores

***Figura 5.** Penectomia total com uretrostomia perineal.*

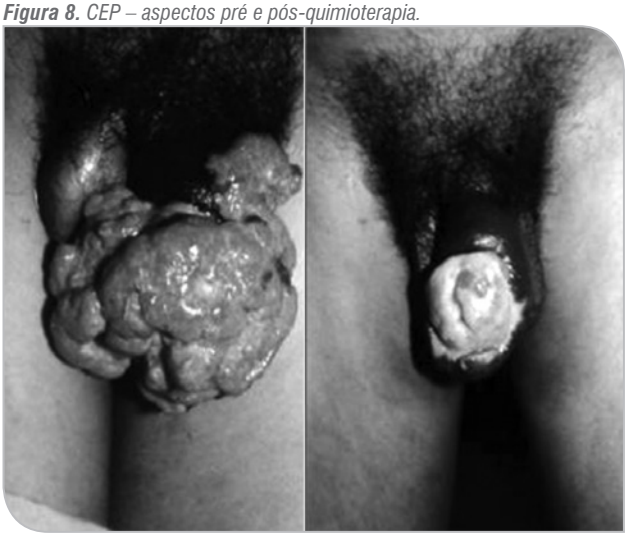
mais avançados (Figura 6), que invadem proximalmente os corpos cavernosos e o escroto, deve ser considerada a emasculacão, que consiste na penectomia total, escrotectomia e orquiectomia bilateral (Figura 7). Em casos extremos, o tratamento cirúrgico, como tentativa para controle da doença ou melhora da qualidade de vida, pode incluir a cistoprostatectomia, ressecção da parede abdominal ou mesmo hemipelvectomia.[1-6,9]

Figura 6. *CEP com comprometimento da glande, corpo do pênis e escroto.*

Figura 7. *Emasculação: aspecto pós-operatório; uretrostomia perineal.*

A quimioterapia sistêmica neoadjuvante pode ser empregada exepcionalmente em casos de lesões localmente avançadas com o objetivo da preservação peniana (Figura 8). Os resultados da literatura são controversos, principalmente a longo prazo.[4,10]

Figura 8. *CEP – aspectos pré e pós-quimioterapia.*



Tratamento cirúrgico dos linfonodos regionais

A probabilidade de cura dos pacientes com infiltração dos linfonodos inguinais torna-se significativamente comprometida, reconhecendo-se esta condição como fator prognóstico mais importante na evolução dos pacientes. Embora exista tendência para se preconizar o tratamento cirúrgico ou mesmo radioterápico dos linfonodos depois da excisão da lesão primária, este tema permanece controverso, principalmente pela dificuldade da avaliação clínica do envolvimento linfonodal de maneira não invasiva. As controvérsias referem-se à necessidade de realização de linfadenectomias sistematicamente, à técnica, lateralidade, extensão, momento e às complicações cirúrgicas de maior ou menor gravidade (necroses cutâneas, deiscências, infecções, drenagem linfática/linfocele) encontradas em 50% dos casos.

A imprecisão do estadiamento clínico desses tumores é fato reconhecido. Aproximadamente 20% dos pacientes com linfonodos clinicamente negativos têm metástases ocultas e 50% daqueles com linfonodos inguinais palpáveis não têm histologia positiva para neoplasia quando operados. Isto não teria grande importância se a maioria das técnicas cirúrgicas propostas para a linfadenectomia tivesse índices aceitáveis de complicações pós-operatórias. Por isso, embora a linfadenectomia inguinal seja reconhecida como de valor terapêutico, alguns autores não a recomendam em casos de linfonodos inguinais clinicamente negativos ou de baixo risco de disseminação, preferindo a conduta conservadora.[1,4,11]

Buscando soluções menos agressivas tem sido defendida a realização de linfadenectomias de extensões mais limitadas que, embora não tenham a radicalidade das operações oncológicas, têm índices reduzidos de complicações. Destas, destaca-se a dissecção dos linfonodos sentinelas (Cabanas)[12] (Figura 9), pequeno grupo situado na porção supramedial da junção da veia safena e femoral, que seriam os primeiros locais de comprometimento metastático e que, se não infiltrados, dispensariam dissecções complementares. Esta conduta é criticada por vários autores que descrevem casos com linfonodos sentinelas histologicamente negativos em pacientes que desenvolveram metástases inguinais alguns meses após o procedimento.[11,13]

Figura 9. *Linfadenectomia: linfonodos sentinelas (Cabanas) mediais à desembocadura da veia safena.*

A linfadenectomia inguinal modificada (Catalona)[14] é outra técnica que visa minimizar complicações com o objetivo de alcançar apenas as áreas linfáticas mais comumente acometidas, que correspondem superficialmente ao quadrante superomedial da classificação de Rouvière e, no plano profundo, aos linfonodos mediais e laterais à veia femoral. Propõe, ainda, manutenção da veia safena nos casos com infiltração tumoral limitada, visando diminuir o edema dos membros inferiores no pós-operatório.

Recentemente foi introduzido o método da linfocintilografia dinâmica com tecnécio marcado injetado na região perilesional. Sua detecção nas regiões inguinais seria indício de metástase, assim como da sua localização, o que orientaria a extensão da linfadenectomia. Ausência de detecção significaria regiões inguinais livres de comprometimento neoplásico aumentando, portanto, a possibilidade de conduta conservadora. Este exame, embora tenha potencial para ser indicado ainda necessita de validação clínica[4,15] (Figura 10).

Figura 10. *A: Linfocintilografia dinâmica. B: Avaliação intraoperatória. C: Dosagem radioisotópica intraoperatória.*

A linfadenectomia inguinal superficial mais ampla (Figura 11), embora com maior potencial de complicações locais, tem menores riscos de falso-negativos e é aceita por vários autores, dentre os quais nos incluímos.[11] Neste procedimento os limites da dissecção restringem-se ao triângulo formado medialmente pelo músculo adutor longo, lateralmente pelo músculo sartório, superiormente pelo ligamento inguinal e inferiormente pelo ângulo obtido pelos músculos sartório e adutor longo. Preconizamos a realização sistemática de linfadenectomias bilaterais em todos os casos de linfonodos palpáveis, ou mesmo naqueles não detectados ao exame clínico, porém com lesões primárias T2-T4 ou com grau de indiferenciação celular G2-G3, características reconhecidas como de mau prognóstico. Todo material que contenha linfonodos e tecido adiposo areolar deve ser examinado histologicamente (congelação). Não havendo comprometimento neoplásico a incisão é suturada com drenagem fechada. Caso contrário, procede-se também à dissecção dos linfonodos profundos que acompanham os vasos femorais. O comprometimento profundo define doença de pior prognóstico que, via de regra, deve ser tratada com quimioterapia sistêmica adjuvante[1,4,10] (Figura 12).

Figura 11*. CEP: linfadenectomia inguinal superficial.*

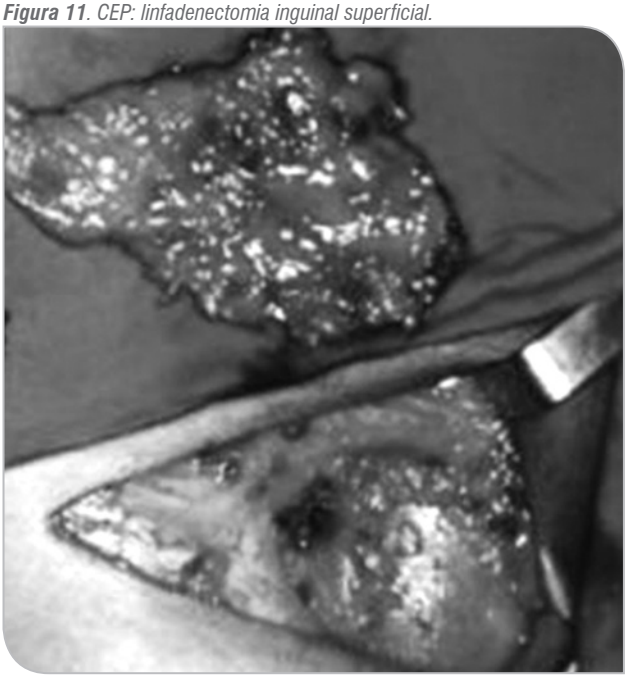
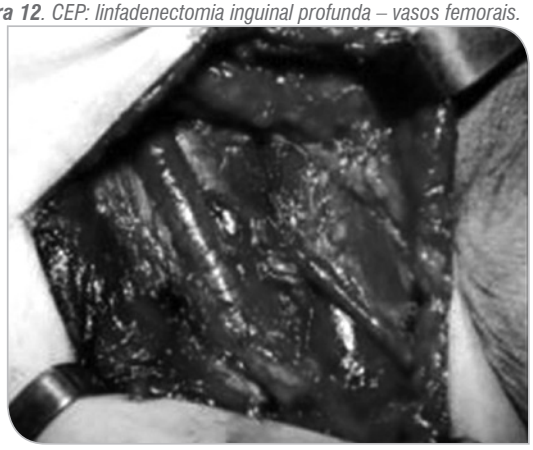
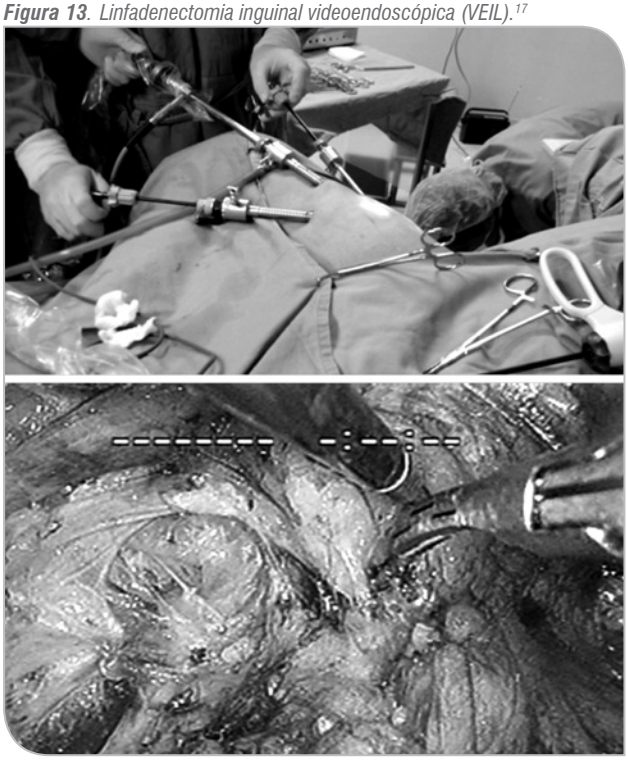


Figura 12. CEP: linfadenectomia inguinal profunda – vasos femorais.



Em casos selecionados são preconizadas próteses vasculares em substituição a segmentos dos vasos femorais quando existe acometimento maciço de linfonodos profundos, com o objetivo de diminuir os riscos de complicações hemorrágicas secundárias à infiltração vascular pelo tumor. Visando, ainda, diminuir as complicações cutâneas das linfadenectomias, alguns autores preconizam este procedimento por videoendoscopia (VEIL), técnica desenvolvida em nosso meio, cujos resultados iniciais mostram grande potencial deste método.[16,17] A análise comparativa dos resultados oncológicos (n = 20) mostrou-se semelhante entre a linfadenectomia convencional realizada de um lado e a técnica VEIL do outro, porém com menores índices de complicações cutâneas nesta última técnica[17] (Figura 13).

Figura 13. Linfadenectomia inguinal videoendoscópica (VEIL).[17]



Comprometimento significativo de linfonodos regionais associa-se a aproximadamente 1/3 de doença ganglionar pélvica e, nessas condições, existem controvérsias sobre a realização de linfadenectomia pélvica. Damos preferência, nessa situação, à poliquimioterapia sistêmica.[1,4,10,11]

O grupo de pacientes considerado ideal para seguimento clínico sem a realização de linfadenectomia é aquele com lesão primária que inclui tumores Tis ou T1G1 com linfonodos inguinais não palpáveis. Embora haja controvérsias, o momento da linfadenectomia mais comumente empregado é 4-6 semanas após o tratamento cirúrgico da lesão primária, período em que o paciente é submetido a antibioticoterapia, benéfica nos casos de lesões infectadas, visando diminuição das complicações cirúrgicas inguinais. Lesões pequenas e sem processos infecciosos significativos permitem tratamento concomitante da lesão primária e dos linfonodos inguinais sem acrescentar risco de complicações. Nesses casos preferimos iniciar a operação pela linfadenectomia inguinal previamente à abordagem da lesão peniana potencialmente infectada devidamente protegida por condom/luva cirúrgica[1 4,11,18] (Figuras 14 e 15).

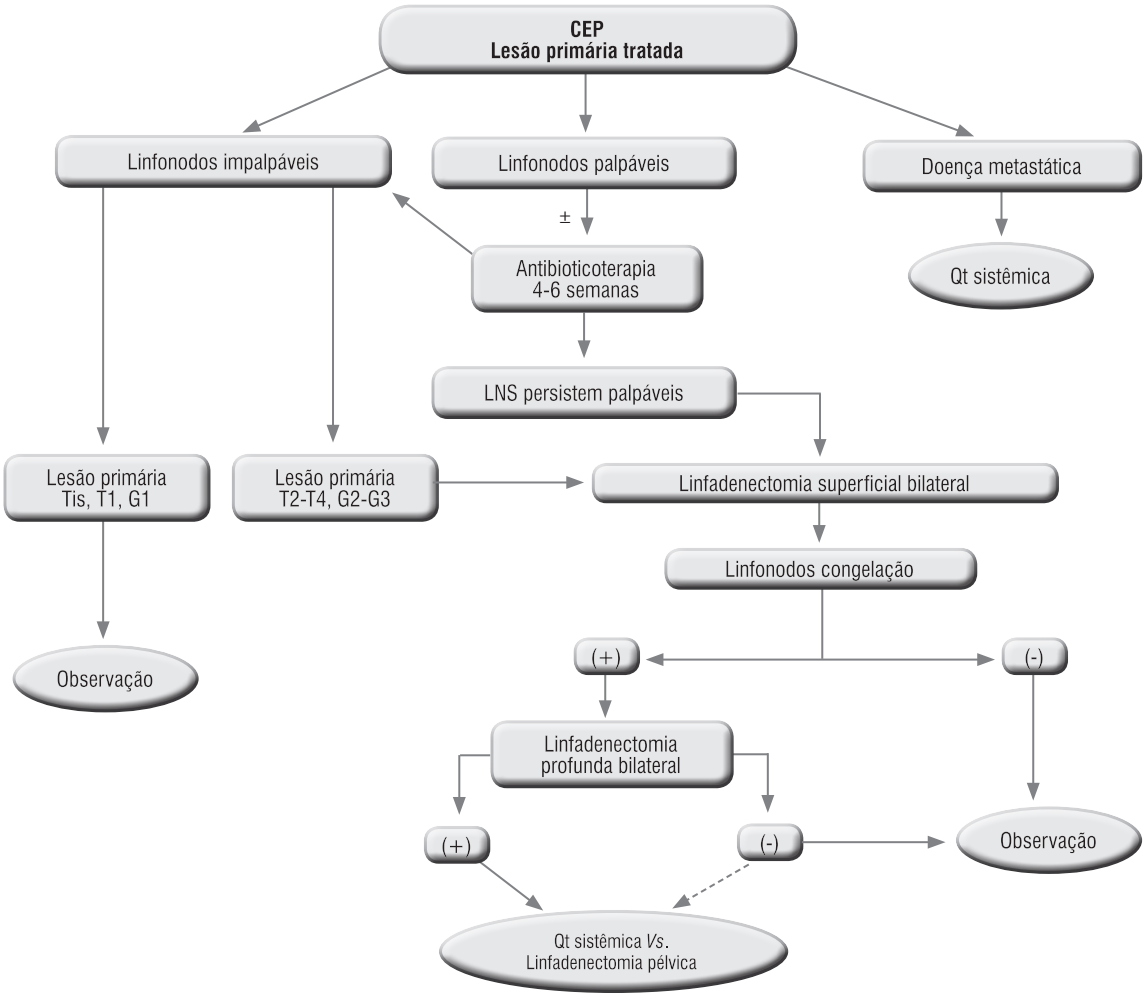
Figura 14. Linfadenectomia inguinal concomitante a penectomia.

A radioterapia das regiões inguinais, preconizada no passado, está praticamente em desuso visto que essas áreas toleram mal as doses necessárias, pelos riscos de linfedema, ulcerações e necrose. Seu uso de forma neoadjuvante ou adjuvante tem sido proposto, porém o pequeno número de pacientes tratados não permite conclusões e a morbidade decorrente torna sua indicação muito restrita.[1,4,11]

Tumores metastáticos

O tratamento cirúrgico da doença metastática tem indicações limitadas, em geral apenas com finalidade paliativa ou higiênica. Nesse estádio dá-se preferência a medidas sistêmicas (quimioterapia), embora os resultados sejam reservados. Os esquemas de quimioterapia são variados, não existindo, ainda, um que possa ser considerado como padrão.[1,4,10,19]

Figura 15. Algoritmo: conduta após tratamento da lesão primária.

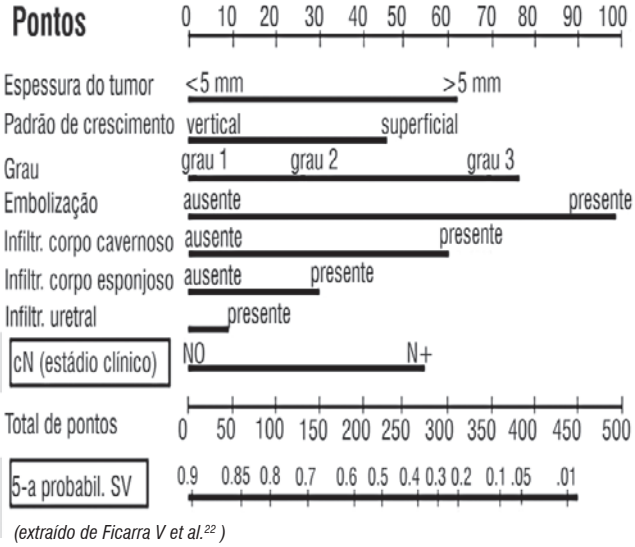


Prognóstico

O prognóstico nos estádios iniciais da doença é bom, obtendo-se cura na maioria dos casos. O fator prognóstico mais importante do CEP é o comprometimento linfonodal regional. A sobrevida de 5 anos em pacientes com infiltração linfática inguinal (N2) varia de 20 a 50%, porém 80% daqueles cuja linfadenectomia detecta moléstia mínima (N1) alcançam esta sobrevida. Pacientes com acometimento pélvico (N3) ou com metástases a distância (M1) raramente sobrevivem 5 anos.[20-22]

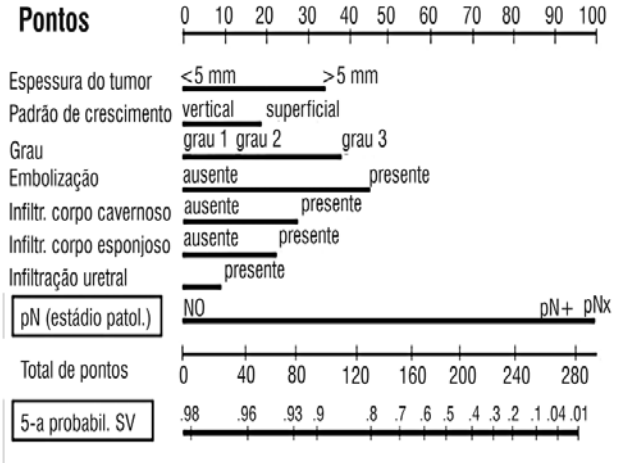
A presença de HPV ou de p53 mutado associa-se a maior agressividade biológica, e o seguimento clínico deve considerar esses fatores quando houver disponibilidade de testes para sua detecção.[21] Na atualidade a tendência é empregar-se nomogramas, ou seja, modelos matemáticos que integram as variáveis prognósticas mais importantes. Destes, os mais empregados são, segundo o *International Consultation Penile Cancer* (ICUD), os de Ficarra com objetivos de predizer a probabilidade de infiltração neoplásica dos linfonodos inguinais, assim como a sobrevida câncer-específica em cinco anos[21-23] (Figuras 16 e 17).

Figura 16. Nomograma predizendo a probabilidade de metástases nos linfonodos inguinais.



(extraído de Ficarra V et al.[22])

Figura 17. Nomograma predizendo sobrevida cancer-específica (5 anos) de acordo com os achados histopatológicos do tumor primário e estádio patológico dos linfonodos inguinais.



(extraído de Ficarra V et al. [22])

Seguimento

O seguimento dos pacientes tratados, apesar de seguir um padrão básico, deve ser individualizado, com base no estadiamento e no grau histológico do tumor[23] (Tabela 1).

Tabela 1. Seguimento recomendado para portadores de Ca epidermoide do pênis.[23]

	Conduta	Intervalo de tempo		
		1º - 2º ano 4/4 meses	2º - 5º ano 6/6 meses	> 5º ano anual
PROPEDÊUTICA	Exame Físico	+	+	+
	Laboratório	+	+	+
	US inguinal	Se suspeita clínica	Se suspeita clínica	Se suspeita clínica
	US abdomen	+	+	+
	CT abdomen	Se US suspeito	Se US suspeito	Se US suspeito
	RX tórax	Alternadamente	Alternadamente	+
	Cintilografia óssea	Se dor óssea	Se dor óssea	Se dor óssea

Propedêutica

Conduta Intervalo de tempo 1º - 2º ano 4/4 meses 2º - 5º ano 6/6 meses > 5º ano anual Exame Físico + + + Laboratório + + + US inguinal, se suspeita clínica US abdômen + + + CT abdômen, se US suspeito RX tórax Alternadamente + Cintilografia óssea, se dor óssea.

Referências

1. Lynch BF, Pettaway CA. Tumors of the penis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. Campbell's Urology, 8.ed. Philadelphia, Saunders, 2002:2945-82.
2. Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, et al.. The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. BJU Int 2000;85:299-301.
3. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol 1994;151:1244-9.
4. Pompeo ACL, Heyns CF, Abrams P (ed.) – Penile Cancer - International Consultation on Penile Cancer. Société Internationale d'Urologie (SIU). Urology 2010;1076 (2, Supplement):S1-S73.
5. Horenblas S, Van Tinteren H, Delemarre JFM, et al. Squamous cell carcinoma of the penis. Treatment of primary tumor. J Urol 1992;147:1533-8.
6. McDougal WS. Phallic preserving surgery in patients with invasive squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 2005;174:2218-20.
7. Malek RS. Laser treatment of premalignant and malignant squamous cell lesions of the penis. Laser's Surg Méd 1992;12:246
8. Azrif M, Logue JP, Swindell R, et al. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2006;18:320-5.
9. Hegarty PK, Kayes O, Freeman A, et al. A prospective study of 100 cases of penile cancer managed according to European Association of Urology guidelines. BJU Int 2006;98:526-31.
10. Malzyner A, Pompeo ACL, Caponero R, Alfer Jr. W, Donato EM, et al. Chemotherapy with cisplatinum, methotrexate, mitomycin C and bleomycin (PAMB) in penile carcinoma. Proceedings of American Society of Clinical Oncology 1994;13:191 (abst.551).
11. Pompeo AC. Extended lymphadenectomy in penile cancer. Can J Urol 2005;2:30-6.
12. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39:456-66.
13. Wespes E, Simon J, Schulman CC. Cabanas approach: is sentinel node biopsy reliable for staging penile carcinoma? Urology 1986;28:278-9.
14. Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous vein: technique and preliminary results. J Urol 1988;140:306-10.
15. Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W, et al. Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evaluation of 10 years experience. Eur Urol 2005;47:601-6.
16. Bishoff JA, Lackland AFB, Basler JW, et al. Endoscopic subcutaneous modified inguinal lymph node dissection (ESMIL) for squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 2003;169(4, Suppl):78.
17. Tobias-Machado M, Pompeo ACL. Video Endoscopic inguinal lymphadenectomy : is the future now? An international perspective of a new minimally invasive procedure. SIU Newsletter 2010: no. 6:1.
18. Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, et al. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy J Urol 1996;156:1637-42.
19. Pettaway C, Pagliaro L, Thedore C, Haas G. Treatment of visceral or Bulky/unresectable regional metastases of penile cancer. In: Pompeo ACL, Heyns CF, Abrams P (ed.) – Penile Cancer. Société Internationale d'Urologie (SIU). Montreal, QC, Canada, 2009:175-191.
20. Villavicencio H, Rubio-Briones J, Regalado R, et al: Grade, local stage and growth patter as prognostic factors, in carcinoma of the penis. Eur Urol 1997;32:442-7.
21. Gil AO, Pompeo ACL, Sarkis AS, Matsuo M, Motta THB, Arap S.: Evaluation of the influence of protein p53 in penile carcinoma. Braz J Urol 2002;28:33-9.
22. Ficarra V, Akduman B, Bouchot O, Palou J, Tobias-Machado M. Prognostic factors in penile cancer. In: Pompeo ACL, Heyns CF, Abrams P (ed.) – Penile Cancer. Société Internationale d'Urologie (SIU). Montreal, QC, Canada, 2009:193-2011.
23. Pompeo AC, Wroclawski R, Sadi M. Carcinoma epidermoide do pênis. In: Pompeo AC, Wroclawski R, Sadi M (ed.) – Algoritmos em Uro-Oncologia. São Paulo: Elsevier, 2007: 234-235.

Capítulo 80

Dr. Marcos Tobias-Machado
Dr. Luis Gustavo Toledo
Dr. Paulo Emilio Fuganti

Câncer de uretra

Palavras-chave: uretra, tumor de uretra, uretrectomia, exenteração pélvica, derivação urinária, radioterapia, quimioterapia

Introdução

As neoplasias malignas geniturinárias mais frequentes são atualmente contempladas com diretrizes, facilitando seu tratamento e a comunicação entre os urologistas e pacientes.[1] Por outro lado, neoplasias com menor incidência, como os tumores de uretra, que nem sempre figuram nas bases de dados nacionais de câncer[2,3], carecem dessa valiosa ferramenta. A raridade desses tumores e sua variação histopatológica de acordo com a localização e gênero impedem o acúmulo de experiência e a criação de protocolos de pesquisa. Tudo isso torna os tumores de uretra únicos, com diagnóstico muitas vezes tardio e manejo desafiador.

Epidemiologia e fatores de risco

Os tumores de uretra correspondem a menos de 1% das neoplasias geniturinárias. Tradicionalmente os tumores de uretra eram mais frequentes em mulheres, aumentando a incidência com a idade.[4] Entretanto, uma publicação da base de dados norte-americana SEER traçou dados epidemiológicos diversos dos descritos:[5] identificou 1.615 portadores de tumores de uretra primários no período de 1973 a 2002; a maioria destas neoplasias acometeu homens (66%), com incidência anual média de 4,3 casos/milhão de habitantes. Nas mulheres, a incidência anual média foi de 1,5 caso/milhão de habitantes. O pico de incidência manteve-se entre os idosos, na faixa dos 75 a 84 anos.

Os tumores de uretra não têm fatores de risco claramente definidos. Existe associação dessa neoplasia com processos inflamatórios crônicos (estenose de uretra, DSTs) e infecção por HPV (subtipo 16).[6,7] Processos como leucoplasia, carúnculas e papilomas também aumentam o seu risco.[8] Os divertículos de uretra feminina ocorrem em 1-6% das mulheres dependendo da série.[9,10] Eles também podem estar associados aos tumores de uretra, sendo que cerca de 100 casos de tumores de uretra em divertículos já foram descritos.[11]

Histopatologia

O revestimento da uretra varia de acordo com a sua porção e os tipos histológicos dos tumores acompanham essas variações (Tabela 1). O carcinoma de células escamosas tradicionalmente era o tipo histológico mais comum.[12]

Os dados do SEER[5] demonstraram uma mudança nesse aspecto, ao menos entre os norte-americanos. O tipo histológico mais comum foi o carcinoma de células transicionais (55%), seguido pelo carcinoma de células escamosas (21,5%), adenocarcinoma (16,4%) e outros tipos em 5,3%, incluindo 23 casos de melanoma uretral.

Os tumores associados aos divertículos de uretra feminina têm distribuição histológica diferente, sendo mais da metade deles adenocarcinomas, seguidos pelos carcinomas escamosos e depois os carcinomas de células de transição.[13]

Tabela 1. Histologia e patologia do tumor de uretra.

Sexo	Segmento	Histologia	Patologia
Uretra masculina	Peniano	Epitélio escamoso estratificado (fossa navicular) e epitélio estratificado ou colunar pseudoestratificado	Carcinoma de células escamosas
			Carcinoma de células transicionais
	Bulbar e membranosa	Epitélio estratificado ou colunar pseudoestratificado	Carcinoma de células escamosas
			Carcinoma de células transicionais
			Adenocarcinoma e carcinoma indiferenciado
	Prostático	Epitélio de transição	Carcinoma de células transicionais
			Carcinoma de células escamosas
Uretra feminina	1/3 proximal	Epitélio de transição*	Carcinoma urotelial
	2/3 distais	Epitélio escamoso estratificado	Carcinoma de células escamosas
	Áreas de malformações ou restos embriológicos		Adenocarcinoma

**Trígono vesical feminino pode sofrer metaplasia escamosa.*

Diagnóstico

Os tumores de uretra são geralmente sintomáticos.[14] A maioria se queixa de sintomas do trato urinário inferior de esvaziamento vesical, sangramento uretral/hematúria e massa palpável. Como os sintomas urinários relatados são inespecíficos e podem decorrer de várias patologias, os tumores de uretra são diagnosticados tardiamente e precisam de alto grau de suspeição diagnóstica.

Os exames complementares empregados no diagnóstico dos tumores de uretra incluem citologia urinária, uretrografia, ultrassom (endovaginal) e endoscopia urinária com biópsia. O estadiamento inclui a tomografia computadorizada (na pesquisa de metástases pélvicas e extra-abdominais) e a ressonância nuclear magnética.[15]

A RNM é o método de imagem que permite excelente definição de partes moles. Várias patologias como divertículos uretrais complexos, massas parauretrais e uretrais são visualizadas com grande detalhamento pela RNM.[16] Nos tumores de uretra, a RNM tem sido utilizada no estadiamento[17] e no controle após quimioterapia ou radioterapia neoadjuvante.[18] Usualmente os tumores uretrais são hipointensos em T1 e hiperintensos em T2.[19]

Estadiamento

Tabela 2. Estadiamento

Tumor-node-metastasis staging of urethral cancer
Primary Tumor (T)
Tx Primary tumor cannot be assessed
T0 No evidence of primary tumor
Ta Noninvasive papillary, polypoid, or verrucous carcinoma
Tis Carcinoma in situ
T1 Tumor invades subepithelial connective tissue
T2 Tumor invades corpus spongiosum, prostate, or periurethral muscle
T3 Tumor invades corpus cavernosum, beyond prostatic capsule, anterior vagina, or bladder neck
T4 Tumor invades other adjacent organs (eg, bladder)
Regional Lymph Nodes (N)
Nx Regional lymph nodes cannot be assessed
N0 No regional lymph node metastasis
N1 Metastases in a single lymph node, _2 cm in greatest dimension
N2 Metastases in a single node > 2 cm but _5 cm in greatest dimension, or in multiple nodes (5 cm)
N3 Metastases in lymph node > 5 cm in greatest dimension
Distant Metastases (M)
Mx Distant metastases cannot be assessed
M0 No distant metastases
M1 Distant metastases

Extraído de Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. American Joint Committee on Cancer staging manual. 7th edition. New York: Springer; 2010. p. 507.[20]

Tratamento

A decisão terapêutica do câncer de uretra deve levar em conta inúmeros parâmetros, sendo o mais importante o potencial de cura. O médico e o paciente devem considerar, juntamente com a cura, o impacto da intervenção sobre a função urinária e sexual, bem como a imagem corporal.[15]

As opções de tratamento do câncer de uretra masculina e feminina variam entre cirurgia, radioterapia e quimioterapia, exclusivos ou em combinação.[19,21] E os fatores a serem considerados incluem: idade, localização, grau de diferenciação, estadiamento, histologia e comorbidades.[15]

Tratamento cirúrgico conservador

A **técnica endoscópica** deve ser reservada para doenças localizadas, de baixo grau e em locais onde é possível visualização adequada a fim de evitar incontinência urinária iatrogênica nos pacientes submetidos a tal procedimen-

to.[15] Procedimentos econômicos com preservação peniana (fulguração, excisão local e ressecção endoscópica) foram relatados com razoável seguimento livre de doença.[22,23]

A **uretrectomia segmentar** pode ser aplicada em lesões distais, superficiais (T1 – T2), distantes do esfíncter e ressecadas com margem de segurança mínima de 2 cm (confirmada por biópsia de congelação).[24] A reconstrução uretral pode ser realizada por mobilização e avanço do meato uretral, reconstrução tardia com mucosa oral, reanastomose primária (reservada para casos com exérese segmentar inferior a 3 cm), e ainda, manter o meato hipospádico (uretrostomia peniana) ou uretrostomia perineal definitiva, tendo o paciente que urinar sentado nas duas últimas opções.[15,24,25] Em pacientes do sexo feminino deve ser realizada ressecção uretral em conjunto com a parede vaginal adjacente, e reconstrução uretral com neomeato hipospádico intravaginal.[24,26,27]

Tratamento cirúrgico radical

Os tumores invasivos (> T2) do **segmento uretral anterior** devem ser tratados, preferencialmente, por meio de penectomia parcial, cujo objetivo principal (similar ao câncer peniano) é preservar o comprimento adequado peniano para que o paciente urine em pé.[15,24] Nos casos em que o comprimento peniano não será adequado, a penectomia total com uretrostomia perineal é mandatória. Em casos selecionados, realiza-se a uretrectomia e exérese do tecido peniano envolvido, com preservação de segmento peniano, o que, mesmo com a necessidade de uretrostomia perineal, demonstra benefício funcional e psicológico.[15,28]

A maioria dos tumores de **uretra posterior**, em ambos os sexos, é de diagnóstico tardio e apresenta-se como doença localmente avançada.[15,24] Uma alternativa de tratamento é a uretrectomia total (incluindo penectomia em homens) com fechamento do colo vesical e derivação urinária à pele. Tal técnica deve ser considerada apenas nos casos em que há possibilidade de ressecção com margens livres.[15] As opções de derivação urinária incluem estoma continente (cateterizável) ou incontinente (vesicoileostomia-cutânea) (Iborra, Grivas). Na impossibilidade de margens cirúrgicas livres, falha após outras terapias (QT, radioterapia) ou por motivos paliativos mostra-se necessária a emasculação associada a cistoprostatectomia (homens) e a uretrectomia associada a ressecção da parede vaginal anterior e exanteração pélvica anterior (mulheres), juntamente com derivação urinária, em ambos os sexos.[15,24]

A **disseminação linfática** da uretra anterior ocorre predominantemente para a cadeia inguinal e a uretra posterior para cadeia hipogástrica, ilíaca interna e demais linfonodos pélvicos.[15] A linfadenectomia inguinal é idêntica à realizada no câncer peniano, e reserva-se aos casos de linfonodomegalia palpável persistente. Já a linfadenectomia pélvica deve ser realizada conjuntamente com a cistectomia, e aplica-se técnica igual à aplicada aos tumores vesicais.[15,23,24]

Radioterapia

Em pequenos tumores iniciais a radioterapia exclusiva pode oferecer boas chances de controle associado a menor morbidade.[29,30] Em tumores da uretra anterior, homens são preferencialmente tratados com excisão cirúrgica, enquanto mulheres, em função da morbidade (disfunção sexual/incontinência urinária) associada à cirurgia têm como boa opção a radioterapia.[15,30]

Nos tumores avançados o tratamento multidisciplinar é recomendado, já que demonstra melhor controle local e taxa de cura, quando comparado com tratamento cirúrgico isolado.[19,30,31]

De 16 a 20% dos pacientes sofrem com complicações associadas ao tratamento rádioterápico[30]: edema peniano, estenose uretral / meatal, cistite e retite actínica, sangramento, fístula, retração vaginal ou neoplasias secundárias.[15,24,30,31]

Quimioterapia

Dada a raridade da doença, inexistem estudos demonstrando níveis de evidência elevados; podendo-se afirmar, porém, que a quimioterapia possui seu papel reservado nas doenças localmente avançadas, associadas ou não à radioterapia. O tratamento multimodal tem demonstrado respostas clínica e patológica promissoras.[15,24,32]

As drogas utilizadas no tratamento do carcinoma epidermoide podem ser a associação de cisplatina / 5-fluorouracil ou mitomicina C / 5-fluorouracil, em semelhança aos tumores de cabeça e pescoço.[15,24,33,34] O tratamento quimioterápico do carcinoma urotelial de uretra é semelhante ao realizado em tumores vesicais, com uso de metotrexato / vimblastina / adriamicina / cisplatina (MVAC).[15,24,27,33] O uso de gencitabina / cisplatina mostrou ser equivalente ao esquema anterior, tornando-se tratamento de escolha em doença metastática.[15,35] Nos casos de adenocarcinoma, em analogia aos tumores colorretais, pode-se utilizar combinação de cisplatina /5-fluorouracil ou ainda metotrexato / vimblastina.[15,24]

Prognóstico

Estudos utilizando os registros de câncer de uretra do SEER identificaram fatores de prognóstico mediante análise retrospectiva de grande número de pacientes.[36,37] O estudo publicado em 2010 (2.065 homens)[36] demonstrou sobrevida câncer-específica de 68% e 60% em 5 e 10 anos, respectivamente. Os fatores prognósticos associados a aumento da mortalidade foram: **idade avançada, alto grau, estádio elevado, N+/M+, carcinoma urotelial e não intervenção cirúrgica**; mesmo

em pacientes com doença não metastática o tratamento cirúrgico mostrou-se superior quando comparado à radioterapia (p = 0,018). Apesar de não haver informações quanto ao uso da quimioterapia, em pacientes com doença localizada a cirurgia demonstrou maiores benefícios no controle da doença.[36] A avaliação retrospectiva de Champ[37] (722 mulheres) identificou maior taxa de doença invasiva (> T1) em comparação ao estudo anterior (50% *versus* 33%), o que pode ter influenciado uma menor taxa de sobrevida câncer-específica em 5 e 10 anos de 53% e 46% respectivamente.

A raça (afro-americanos), estádio avançado, N+ na ocasião da cirurgia, idade avançada e não carcinoma epidermoide na histologia foram associados a mau prognóstico em mulheres com doença não-metastática. Quimioterapia radiossensibilizante demonstrou benefício em relação à monoterapia, principalmente em doenças avançadas que necessitam tratamento com cirurgia, quimioterapia e radioterapia para controle tumoral (*champ*). Um registro global de todos os casos de câncer de uretra, futuramente, proporcionará informações sobre desfechos relacionados aos tratamentos iniciais, definindo, dessa forma, melhores protocolos de seguimento.

Referências

1. EAU Guidelines, edition presented at the 25th EAU Annual Congress, Barcelona 2010. ISBN 978-90-79754-70-0.
2. Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: Inca, 2011.
3. Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional, v.4 / Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. - Rio de Janeiro: Inca, 2010.
4. Mostofi FK, Davis CJ Jr, Sesterhenn IA. Carcinoma of the male and female urethra. Urol Clin North Am. 1992 May;19(2):347-58.
5. Swartz MA, Porter MP, Lin DW, et al. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. Urology 2006;68(6):1164-8.
6. Wiener JS, Walther PJ. A high association of oncogenic human papillomaviruses with carcinomas of the female urethra: polymerase chain reaction-based analysis of multiple histological types. J Urol. 1994 Jan;151(1):49-53.
7. Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, Espy MJ, Smith TF. Detection of human papillomavirus DNA in primary squamous cell carcinoma of the male urethra. Urology. 1996 Oct;48(4):551-5.
8. Grigsby PW. Carcinoma of the urethra in women. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Jun 1;41(3):535-41.
9. Burrows LJ, Howden NL, Meyn L, Weber AM. Surgical procedures for urethral diverticula in women in the United States, 1979-1997. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2005 Mar-Apr;16(2):158-61.
10. Lorenzo AJ, Zimmern P, Lemack GE, Nurenberg P. Endorectal coil magnetic resonance imaging for diagnosis of urethral and periurethral pathologic findings in women. Urology. 2003 Jun;61(6):1129-33.
11. Ahmed K, Dasgupta R, Vats A, Nagpal K, Ashrafian H, Kaj B, Athanasiou T, Dasgupta P, Khan MS. Urethral diverticular carcinoma: an overview of current trends in diagnosis and management. Int Urol Nephrol. 2010 Jun;42(2):331-41.
12. Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L, Herr HW. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. Urology. 1999 Jun;53(6):1126-32.
13. Rabbani F. Prognostic factors in male urethral cancer. Cancer. 2011 Jun; 117: 2426-2434.
14. Derksen JW, Visser O, de la Rivière GB, Meuleman EJ, Heldeweg EA, Lagerveld BW. Primary urethral carcinoma in females: an epidemiologic study on demographical factors, histological types, tumour stage and survival. World J Urol. 2012 May 22.
15. Grivas PD, Davenport M, Montie JE, Kunju LP, Feng F, Weizer AZ. Urethral cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2012 Dec;26(6):1291-314.
16. Kawashima A, Sandler CM, Wasserman NF, LeRoy AJ, King BF Jr, Goldman SM. Imaging of urethral disease: a pictorial review. Radiographics. 2004 Oct;24 Suppl 1:S195-216.
17. Ryu J, Kim B. MR imaging of the male and female urethra. Radiographics. 2001 Sep-Oct;21(5):1169-85.
18. Gourtsoyianni S, Hudolin T, Sala E, Goldman D, Bochner BH, Hricak H. MRI at the completion of chemoradiotherapy can accurately evaluate the extent of disease in women with advanced urethral carcinoma undergoing anterior pelvic exenteration. Clin Radiol. 2011 Nov;66(11):1072-8.
19. Wang X, Bai P, Su H, Luo G, Zhong Z, Zhao X. Management of primary adenocarcinoma of the female urethra: Report of two cases and review of the literature. Oncol Lett. 2012 Nov;4(5):951-954.
20. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. American Joint Committee on Cancer staging manual. 7th edition. New York: Springer; 2010. p. 507.
21. Miller J, Karnes RJ. Primary clear-cell adenocarcinoma of the proximal female urethra: case report and review of the literature. Clin Genitourin Cancer. 2008 Sep; 6(2):131-3.
22. Zeidman EJ, Desmond P, Thompson M. Surgical treatment of the male urethra. Urol Clin North Am 1992;19:359–72.34.
23. Karnes RJ, Breau RH, et al. Surgery for urethral cancer. Urol Clin N Am 37 (2010): 445-457.
24. Iborra F, Rigaud J, Bastide C, Mottet N. Treatment of primary urethral carcinoma. Guidelines from the French Urological Association. Cancer committee. Prog Urol. 2009 Mar; 19(3):170-5.
25. Salgado CJ, Monstrey S, Hoebeke P, et al. Reconstruction of the penis after surgery. Urol Clin North Am 2010;37(3):379–401.
26. Rajan N, Tucci P, Mallouh C, Choudhury M. Carcinoma in female urethral diverticulum: case reports and review of management. J Urol 1993; 150:1911-4.
27. Thibault F, Mouton A, et al. Cancer de lurètre feminine, à propos de trois cas revue de la lettérature. Progrès en urologie (2008) 18, 318-322.
28. Madeb R, Golijanin DJ, Messing E, et al. Urethral cancer in men. Amsterdam: Wolters Kluwer; 2012 [updated April 16, 2012; cited 2012 July 1, 2012].
29. Johnson DE, O'Connell JR. Primary carcinoma of female urethra. Urology 1983;21(1):42–5.
30. Koontz BF, Lee WR. Carcinoma of the urethra: Radiation Oncology. Urol Clin N Am 37 (2010) 459-466.
31. Milosevic MF, Warde PR, Banerjee D, et al. Urethral carcinoma in women: results of treatment with primary radiotherapy. Radiother Oncol 2000;56(1):29-35.
32. Eng TY, Naguib M, Galang T, et al. Retrospective study of the treatment of urethral cancer. Am J Clin Oncol 2003;26(6):558-62.
33. Trabulsi EJ, Hoffman-Censits J. Chemotherapy for Penile and Urethral Carcinoma. Urol Clin North Am. 2010 Aug;37(3):467-74.
34. Cohen MS, Triaca V, Billmeyer B, et al. Coordinated chemoradiation therapy with genital preservation for the treatment of primary invasive carcinoma of the male urethra. J Urol 2008;179(2):536-41.
35. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol 2011; 29(16):2171-7.
36. Rabbani F. Prognostic factors in male urethral cancer. Cancer 2010; 117(11): 2426-34.
37. Champ CE, Hegarty SE, Shen X, et al. Prognostic factors and outcomes after definitive treatment of female urethral cancer: a population -based analysis. Urology 2012; 80(2): 374-82.

Urologia Brasil

Seção X

Próstata

CAPÍTULO 81
Hiperplasia prostática benigna: epidemiologia, patologia, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico.....736
Dr. Hudson de Lima e Dr. Rogério Simonetti Alves

CAPÍTULO 82
Tratamento não cirúrgico dos sintomas do trato urinário inferior associados a hiperplasia prostática benigna.....746
Dr. Roberto Soler, Dr. Fabricio Beltrame e Dr. Juliano Offerni

CAPÍTULO 83
Tratamento cirúrgico da hiperplasia benigna da próstata 757
Dr. Marcos Paulo Freire, Dr. Roberto Soler e Dr. Rogério Simonetti Alves

CAPÍTULO 84
Câncer da próstata: epidemiologia, detecção precoce, diagnóstico, estadiamento e prevenção.....763
Dr. Marco Antonio Arap, Dr. Bruno Camargo Tiseo e Dr. Fábio César Miranda Torricelli

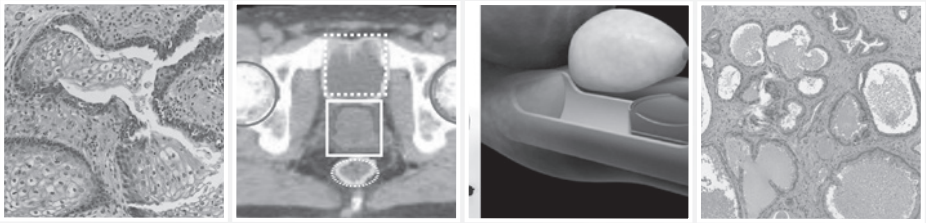
CAPÍTULO 85
Câncer da próstata: patologia.....770
Dra. Juliana Naves Ravanini e Dra. Maria Regina Vianna

CAPÍTULO 86
Biópsia da próstata.....787
Dr. José Pontes Jr e Dr. Luiz Carlos Neves de Oliveira

CAPÍTULO 87
Marcadores tumorais no câncer de próstata 794
Dr. Jean Felipe, Dr. Marcelo Bento Linhares e Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio

CAPÍTULO 88
Câncer da próstata: cirurgia para o câncer localizado.....798
Dr. Daniel Kanda Abe e Dr. Flávio Guilherme Moreira Arêas

CAPÍTULO 89
Câncer da próstata: radioterapia no câncer localizado.....803
Dr. Carlos Vita Abreu e Dra. Flavia Gabrielli



CAPÍTULO 90
Câncer da próstata: conduta expectante e vigilância ativa.....815
Dr. Gustavo Franco Carvalhal e Dr. Eduardo Franco Carvalhal

CAPÍTULO 91
Câncer de próstata localizado: tratamento das margens positivas e falhas locais.....820
Dr Giuliano Betoni Guglielmetti, Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio e Dr. Rafael Ferreira Coelho

CAPÍTULO 92
Câncer da próstata: tratamento da recidiva bioquímica.....827
Dr. Daher Cezar Chade

CAPÍTULO 93
Câncer da próstata: cirurgia para o câncer localmente avançado.....831
Dr. Eliney Ferreira Faria, Dr. Roberto Dias Machado e Dr. Surena F. Matin

CAPÍTULO 94
Câncer de próstata: radioterapia para o câncer localmente avançado.....836
Dr. Fernando Freire de Arruda e Dr. Gustavo Nader Marta

CAPÍTULO 95
Câncer da próstata: terapia focal – racional, indicações e resultados.....843
Dr. Stênio de Cássio Zequi, Dr. Gustavo Cardoso Guimarães, Dr. Pedro Rogério Neves e Dr. Marcelo L. Bendhack

CAPÍTULO 96
Câncer da próstata metastático: hormonioterapia.....855
Dr. Carlos Dzik, Dra. Caroline Chaul e Dr. Rodrigo Rodrigues Pessoa

CAPÍTULO 97
Câncer da próstata resistente à castração: diagnóstico e tratamento.....863
Dr. Rodrigo Rodrigues, Dra. Caroline Chaul e Dr. Maurício Dener Cordeiro

Capítulo 81

Dr. Hudson de Lima
Dr. Rogério Simonetti Alves

Hiperplasia prostática benigna: epidemiologia, patologia, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico

Palavras-chave: hiperplasia prostática, obstrução infravesical, sintomas do trato urinário inferior, PSA, zona de transição

Introdução

A hiperplasia prostática benigna (HPB) representa uma das doenças mais frequentes do homem. Altamente prevalente, é considerada por muitos pesquisadores uma condição natural e inexorável do envelhecimento masculino.

O termo HPB designa um diagnóstico histológico, o qual se refere à proliferação de elementos estromais, principalmente células musculares lisas e de células epiteliais glandulares da região periuretral e da zona de transição.

O aumento da glândula, que a HPB determina, gera em parcela significativa da população masculina, sintomas do trato urinário inferior (STUI) e determina forte impacto negativo econômico, social e na qualidade de vida dessa população por alterar o ritmo do sono e suas atividades diárias.

Estima-se que cerca de 30% dos homens, durante a vida, necessitem tratar os STUI e que, aproximadamente 30% destes, sejam submetidos a cirurgia.[1]

Epidemiologia

Epidemiologia descritiva

Incidência e prevalência

A prevalência da HPB pode ser avaliada por meio de critério histológico (número de casos de HPB em autópsias) ou por intermédio de critério clínico (avaliação do escore de sintomas).

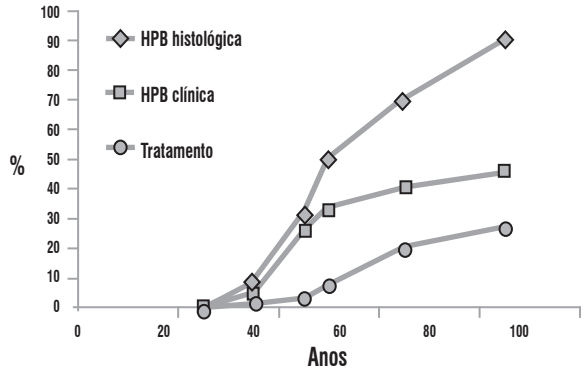
Há evidências consideráveis de que a prevalência da HPB histológica aumenta linearmente com a idade. Dados sobre a HPB histológica fundamentam-se em estudos de autópsia que demonstram a presença da HPB em 8% dos homens com idades entre 31-40 anos, e em até 50% dos homens com idades entre 51-60 anos, acometendo mais de 80% dos homens na nona década de vida.[2]

Um estudo retrospectivo utilizando as informações do banco de dados de mais de 30 planos de saúde americanos, o *Integrated Health Care Information Solutions (IHCIS)*, avaliou as 10 doenças mais prevalentes e diagnosticadas nos homens acima dos 50 anos de idade. Dos mais de 25 milhões de indivíduos estudados, a HPB foi a quarta condição mais comum, superada apenas por doença arterial coronariana (DAC) associada a dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e o diabetes *mellitus* do tipo 2.[3]

Contudo, a prevalência da HPB histológica é superior à prevalência da HPB clínica, pois nem todos os homens com HPB histológica apresentam sintomas clínicos, e uma parcela menor necessita de tratamento clínico ou cirúrgico (Figura 1 e Tabela 1).

Quando a prevalência da HPB é avaliada pelo exame digital da próstata, somente 20% dos homens com 60 anos e 43% dos homens na faixa dos 80 anos de idade apresentaram evidências de próstata aumentada.[4]

***Figura 1**. Prevalência etária da HPB (Histológica x Clínica x Tratamento).[2,5]*



Adaptado de Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984;132(3):474-9 e Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. J Urol 1993;150(1):85-9.

***Tabela 1.** Epidemiologia da HPB. Prevalência histológica e clínica.[1]*

Idade	Prevalência histológica (%)	Prevalência clínica (%)
30-39	0	5 – 10
50-59	50	45
70-79	80	62
História Natural		
Retenção urinária		0,6 - 1,8/100 pessoas-ano
ITU		1
Hematúria		2,5
Progressão sintomas		**3,6/100 pessoas-ano**
Incontinência paradoxal		0,3/100 pessoas-ano

Modificado de Paolone DR. Benign prostatic hyperplasia. Clin Geriatr Med 2012;26:223-39.

O *Olmsted County Study* foi um estudo populacional prospectivo transversal que avaliou a história natural da HPB não tratada em 2115 homens de idade entre 40 e 79 anos, principalmente a prevalência idade-específica dos sintomas urinários. O trabalho concluiu que a idade é um fator associado com a gravidade dos sintomas e que os volumes prostáticos elevaram-se com a idade em taxa média anual de 1,6%. Ocorreu variação individual considerável no aumento do volume prostático, porém os pacientes que apresentavam no início do estudo próstatas volumosas, foram os que tiveram maior taxa de crescimento até o final do estudo.[5]

Outro estudo de coorte retrospectivo para avaliar a incidência dos STUI sugestivos de HPB na população em geral foi realizado com base no banco de dados *Integrated Primary Care Information (IPCI)*, um banco de dados com informações de clínicos gerais dos Países Baixos, e o resultado mostrou que a incidência dos STUI em decorrência da HPB aumentava linearmente ($r^2 = 0,99$) com a idade na faixa etária de 45 a 79 anos. A prevalência da HPB foi menor entre os homens na faixa de 45-49 anos (2,7%) e apresentou um aumento em função da idade, atingindo um pico na idade de 80 anos (24%).[6]

Dois estudos avaliaram se região geográfica e etnia influenciaria o desenvolvimento da HPB e encontraram volumes prostáticos significativamente menores nos homens com etnia oriental (japoneses, chineses e indianos) comparados a homens ocidentais (americanos e australianos).[7,8]

Outro estudo importante, o Estudo Longitudinal do Envelhecimento de Baltimore, o BLSA (*Baltimore Longitudinal Study of Aging*), comparou a prevalência idade-específica da HPB em espécimes de autópsia com a prevalência clínica orientada na história clínica e exame de toque retal. Ocorreu boa concordância entre incidência e prevalência da autópsia com os parâmetros clínicos estudados em todas as idades. No mesmo estudo, cerca de 60% dos homens aos 60 anos, apresentavam queixas urinárias de moderadas a severas.[9]

De forma geral, todos os estudos mostram a elevada prevalência da HPB e dos STUI, correlacionados com o envelhecimento masculino. Sintomas moderados do trato urinário inferior, aferidos pelo escore de sintomas prostáticos internacional (I-PSS) são presentes em 26% dos homens na 5ª década de vida e atingem 46% dos homens, após os 80 anos.

Mortalidade

A HPB é uma doença de grande prevalência e moderada morbidade, principalmente em relação aos desfechos finais de sua evolução: retenção urinária aguda e necessidade de cirurgia, porém mortalidade diretamente relacionada à HPB é muito rara. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde, as taxas de mortalidade nos países desenvolvidos são de 0,5 a 1.5/100.000, e referem-se principalmente a complicações da HPB não tratada.

Estudo realizado no *Kaiser Permanent Medical Center* com 4708 homens submetidos a ressecção transuretral da próstata entre os anos de 1980 a 1990, não revelou mortalidade elevada quando comparada com a de homens na mesma faixa etária que não se submeteram à cirurgia.

Epidemiologia analítica

Os estudos epidemiológicos analíticos avaliam as causas determinantes da doença. Envelhecimento e presença de testículos funcionantes classicamente representam os elementos mais importantes para o desenvolvimento da HPB. Além disso, fatores demográficos e ambientais têm sido implicados como fatores de risco ou contribuintes para a evolução da doença.

Raça

A maioria dos estudos que avaliaram se o fator raça influenciaria na incidência da HPB não encontra tendência maior de desenvolvimento da doença para qualquer raça.

Entretanto, alguns estudos obtiveram dados diferentes. Estudos multicêntricos com indivíduos da raça amarela (japoneses) mostraram que os sintomas urinários foram mais exacerbados e severos, comparados aos resultados de estudos com população americana de raça branca. Fato encontrado e aparentemente sem resposta é que o volume prostático médio dos japoneses foi menor do que dos americanos.

A prevalência nos indivíduos da raça amarela aumentou de 18% nos homens da faixa etária dos 40 para 56% de sintomas severos aos 70 anos.[8,10,11]

O estudo NHANES-III (*National Health and Nutrition Examination Survey*), encontrou que nos indivíduos da raça negra, os STUI de armazenamento (urgência, frequência e noctúria) foram mais severos. Fato também encontrado na análise do braço placebo do estudo PCPT (*Prostate Cancer Prevent Trial*), no qual em 5667 participantes do estudo, o risco de HPB foi 41% maior em homens da raça negra e hispânica, comparados a indivíduos de raça branca. Nesse estudo também os sintomas severos, medidos pelo I-PSS foram mais prevalentes em negros e hispânicos.[12,13]

Nível socioeconômico

Estudo avaliando pacientes da raça branca (n = 2488) e negra (n = 4188), de acordo com grau de escolaridade e nível socioeconômico não encontrou maior risco de desenvolver HPB e com relação ao I-PSS, mas indivíduos que apresentaram maior grau de escolaridade e melhor *status* econômico, quando indicado algum tipo de terapia para a HPB, obtiveram melhora clínica mais rápida e queda mais acentuada no I-PSS, denotando talvez melhor compreensão e percepção da doença.[14]

Obesidade, síndrome metabólica e atividade física

As relações entre HPB e STUI com obesidade, IMC elevado, síndrome metabólica e falta de atividade física têm sido motivo de inúmeros estudos, principalmente pela crescente incidência da obesidade ao redor do mundo e pelas suas repercussões clínicas como hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e doença arterial coronariana, e econômicas pela onerosidade que causa nas políticas públicas de saúde.

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de anormalidades metabólicas que incluem obesidade visceral, resistência aumentada à insulina, dislipidemia, hiperuricemia e hipertensão, correlacionando-se a elevação de risco de eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio e derrame cerebral).[15]

A população idosa, por ter menor mobilidade e praticar menos exercícios, particularmente está mais sujeita à obesidade e síndrome metabólica. Vários estudos populacionais avaliaram a relação do peso corpóreo, IMC e circunferência da cintura abdominal com aumento do volume prostático e risco de desenvolvimento de STUI e a maioria mostrou uma forte correlação positiva. No Estudo Longitudinal do Envelhecimento de Baltimore (*BLSA*), para cada 1 kg/m^2 de aumento no IMC, o volume prostático aumentou 0,41 cc (IC 95% 0,15-0,84). O mesmo estudo também mostrou que indivíduos obesos com IMC superior a 35 kg/m^2 apresentaram chance 3,5 vezes maior de ter volume prostático igual ou maior que 40 cc, comparados a indivíduos com IMC inferior a 25 kg/m.[2,16]

Dos quase 26.000 participantes do Estudo de Seguimento dos Profissionais da Saúde (HPFS – *Health Professionals Follow-up Study*), aqueles que apresentaram obesidade visceral (circunferência abdominal superior a 109 cm), tiveram 38% maior probabilidade de se submeterem a cirurgia, se comparados aos que tinham medida abdominal inferior a 89 cm.[17]

Os dados obtidos do grupo placebo do estudo PCPT (*Prostate Cancer Prevent Trial*), são provavelmente a maior contribuição para a análise do binômio HPB e obesidade. Esse estudo acompanhou por 7 anos a evolução de homens com IMC entre 30 e 34 kg/m^2 e eles tiveram risco 30% maior de evoluir com STUI comparados àqueles que tinham IMC inferior a 25 kg/m.[2,13]

No estudo norueguês *II Nord-Trøndelag Health Study*, que avaliou e acompanhou aproximadamente 21.700 homens obesos, o IMC elevado e a relação cintura-quadril aumentada associaram-se com STUI mais severos medidos pelo I-PSS, comparados aos de IMC normal.[18]

Obesidade e síndrome metabólica estão associadas a inatividade física. Estudos avaliaram a influência da atividade física sobre a HPB. Meta-análise de 11 estudos publicados, com 35.675 participantes, mostrou que atividade física moderada e intensa reduziu em 25% o risco de desenvolvimento de HPB e dos STUI, comparados com indivíduos sedentários.[19]

Dessa forma, a análise desses estudos sugere que mudanças no estilo e hábito de vida poderiam alterar a história natural da HPB.

Os mecanismos fisiopatológicos de como a obesidade e a síndrome metabólica promoveriam o desenvolvimento da HPB são incertos, mas as teorias mais aceitas referem-se à hiperatividade autonômica, um componente da SM, com aumento do tônus simpático e desregulação do parassimpático, a teoria da inflamação crônica sistêmica e o estresse oxidativo.[20,21]

Processo inflamatório crônico e agudo são achados histológicos comuns em próstatas obtidas de autópsia de homens adultos. E a presença de inflamação, extensão e severidade do processo inflamatório correlacionou-se positivamente ao volume prostático.[22]

A origem da inflamação prostática parece ser multifatorial. Existe evidência de refluxo urinário para o interior

dos dutos prostáticos e colonização bacteriana em espécimes cirúrgicos de BPH parece ser comum. Trabalho realizado com pacientes submetidos a ressecção transuretral da próstata com urocultura estéril no pré-operatório, apresentou crescimento bacteriano em 38% na cultura dos tecidos triturados.[23]

O estudo NHANES-III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) mostrou relação direta entre STUI e níveis de PCR (Proteína C Reativa), e do estudo *Olmsted County Study*, pacientes com uso diário de anti-inflamatórios associaram-se com redução do risco de HPB, fluxo urinário reduzido e próstata volumosa em 27%, 49% e 47% respectivamente.[24,25]

No estudo prospectivo REDUCE (*Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events*), biópsias da próstata de 8.224 homens mostraram processo inflamatório em mais de três quartos deles, com processo inflamatório crônico mais frequente que o agudo (78% *versus* 15%).

Conforme dados obtidos a partir de biópsias prostáticas realizadas no estudo Terapia Médica dos Sintomas Prostáticos (MTOPS – *Medical Therapy of Prostatic Symptoms*), houve correlação positiva entre volume aumentado da próstata (41 *versus* 37 mL) e progressão dos sintomas (inclusive retenção urinária aguda e necessidade de cirurgia) nos casos em que havia inflamação apontada pela biópsia.[26]

Atividade sexual e vasectomia

Análise de subgrupos do *Olmsted County Study* e do Estudo Longitudinal do Envelhecimento de Baltimore (*BLSA*), tentaram correlacionar a influência da frequência de atividade sexual e da vasectomia no desenvolvimento da HPB, porém não houve maior risco para a doença, assim como para os demais parâmetros estudados como, STUI, fluxo urinário máximo ($Q_{máx}$) e o volume prostático.[27]

Ingesta de álcool e cirrose hepática

Inúmeros trabalhos estudaram se a quantidade de álcool consumido influenciaria o risco de desenvolver HPB. Estudo com o banco de dados do *Kaiser Permanent Hospital* encontrou redução no risco idade-ajustado para o desenvolvimento da HPB e para se submeter a procedimento cirúrgico, de 0,49 e 0,75, respectivamente. Dados do PCPT mostraram relação inversa entre a HPB e a ingesta alcoólica, demonstrando um efeito protetor do álcool na patogenia da doença.[26]

Estudo compilando material de outros cinco estudos com base em material proveniente de autópsia, avaliou a relação entre cirrose e HPB. Em quatro deles ocorreu prevalência menor de HPB em homens com cirrose, em que o peso prostático foi 20% menor, comparados com a população sem doença hepática. A explicação para esse achado seria a presença de níveis mais baixos de testosterona e de DHT (di-hidrotestosterona) que comumente são observados nessa população de indivíduos.[28]

Fatores familiares e genéticos

Existe evidência substancial de que a HPB apresenta componente de susceptibilidade hereditária. Esse papel do envolvimento de fatores genéticos foi avaliado em estudo retrospectivo de casos-controle, que analisou dados cirúrgicos e familiares de homens com idade inferior a 64 anos de idade que haviam sido submetidos a cirurgia para HPB, e no qual mais de 37 gramas de tecido havia sido ressecado. Os parentes de primeiro grau desses homens tiveram um risco quatro vezes maior de serem operados (RR = 4,4 IC 95% 1,9-9,9), se comparados a indíviduos que haviam sido operados sem história familiar preexistente.[29]

Dados do estudo *Olmsted County Study*, mostraram que 21 por cento dos 2.119 homens entre 40 e 70 anos de idade avaliados tinham história familiar de HPB. Concluíram que o risco de um homem, com antecedente familiar positivo de HPB ter STUI moderado a severo foi de 1,3 (IC 95% 1,1-1,7).[26]

A análise de segregação sugere um modo de transmissão de doença autossômico dominante, com penetrância estimada de 0,89 e frequência alélica de 3,4% na população. Dessa forma a HPB hereditária poderia ser responsável por 9% de todos os casos da doença operados, e por mais de 50% dos casos naqueles homens submetidos a cirurgia com menos de 60 anos de idade. Do mesmo estudo, gêmeos monozigóticos apresentaram risco 3,3 vezes maior de ter HPB em comparação com gêmeos dizigóticos.[30]

Finalmente, homens com três ou mais membros da família afetados apresentaram-se com glândulas prostáticas maiores, concentrações séricas de andrógenos acima do normal e uma resposta normal aos inibidores da 5-α-redutase.[31]

Polimorfismos na enzima 5-a-redutase do tipo 2 (SRD5A2) foram relatados, mas sua ligação direta à HPB não foi provada. O gene SRD5A2 localizado no cromossomo 2p23 mostrou frequentes substituições nos alelos A49T e V89L, e um polimorfismo repetitivo do dinucleotídeo AT. O alelo 89L tem sido associado a menor atividade enzimática, enquanto o alelo 49T tem sido associado a maior atividade. Maior repetição do dinucleotídeo AT está associada com instabilidade no mRNA levando assim, a diminuição da atividade da enzima 5-a-redutase. Dados publicados do estudo *Olmsted County Study*, não mostraram associações entre o genótipo SRD5A2 e a HPB, apesar da fraca correlação entre os polimorfismos V89L e o volume prostático.[32]

Patologia

A HPB consiste de alterações histológicas representadas por proliferação de nódulos epiteliais glandulares e estromais que se desenvolvem no interior ou imediatamente adjacentes ao esfíncter pré-prostático.

O esfíncter pré-prostático é uma estrutura cilíndrica composta por músculo liso, que circunda o segmento proximal da uretra do colo vesical ao *verumontanum*. Sua

atribuída função é contrair-se no momento da ejaculação, levando a oclusão da uretra e impedindo a ejaculação retrógrada.

Os nódulos de HPB se desenvolvem na zona de transição, imediatamente adjacente ao esfíncter pré-prostático e na região periuretral, internamente aos limites do esfíncter pré-prostático.

Os nódulos periuretrais são predominantemente compostos de estroma, com deposição de colágeno, proliferação de miofibroblastos e modesta quantidade de pequenas glândulas, determinando a chamada HPB do tipo estromal, mais comum em homens jovens, com próstatas não volumosas e mais fibrosas ao toque. Já os nódulos que crescem na área adjacente ao esfíncter pré-prostático ou zona transicional apresentam grande proliferação glandular, estroma escasso com poucas células musculares lisas; são denominadas HPB do tipo glandular e são mais comuns nos indivíduos mais idosos, com próstatas de grande volume e caracterizam-se ao toque pela consistência elástica e macia.

A proporção estroma/epitélio glandular que na próstata normal é de 2:1, pode atingir, na HPB, a proporção de 5:1 e em decorrência dessa relação a favor do tecido estromal, a HPB recebe nomes como hiperplasia fibromiomatosa ou fibromioadenomatosa[4,30] (Tabela 2).

***Tabela 2**. Composição celular prostática em homens com HPB clínica.[4]*

Tipo de tecido	Área %	
	Média	Variação
Tecido conectivo	38,6	16,1 – 56,1
Músculo liso	38,8	20,2 – 59,3
Epitélio	11,9	4,3 – 24,8
Lúmen	11,3	5,3 – 21,9

Adaptado de Lepor H. Pathophysiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. Rev Urol 2004;6(9 Suppl):3-10.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da HPB é complexa e resultada de dois fenômenos distintos: da obstrução uretral propriamente dita e da resposta do músculo detrusor na presença da obstrução.

Essas condições interagem de forma combinada ou independente, e conhecer como esses mecanismos acontecem, tem importância fundamental na conduta terapêutica dos pacientes com hiperplasia prostática.

Obstrução uretral propriamente dita

O desenvolvimento da HPB gera obstrução ao fluxo urinário a partir de dois componentes: um componente mecânico, também chamado de estático e um componente dinâmico ou funcional. Na verdade, os dois mecanismos atuam, quase sempre, conjuntamente, prevalecendo um mecanismo ou outro na dependência de qual tipo de crescimento prostático é o mais usual: o estromal ou o glandular?

A obstrução pelo componente mecânico é causada pelo aumento volumétrico da próstata, agindo como efeito massa sobre a uretra prostática e o colo vesical, reduzindo seu calibre e elevando a resistência ao fluxo urinário.

A obstrução funcional ou dinâmica ocorre em consequência da presença de grande quantidade de receptores alfa-1-adrenérgicos na superfície das células musculares lisas existentes no colo vesical, cápsula prostática e estroma fibromuscular da zona transicional da próstata, que estimulados pelo sistema nervoso autônomo simpático geram contração da glândula e redução do calibre uretral e aumento da resistência ao fluxo urinário.

A presença da cápsula prostática também colabora de forma importante no desenvolvimento dos sintomas de esvaziamento prostático. Somente duas espécies animais que desenvolvem a HPB micro e macroscópica, apresentam cápsula prostática: o homem e o cachorro.

A principal evidência da importância clínica que a cápsula prostática exerce sobre os STUI pode ser dada por meio dos resultados que obtemos partir da cirurgia de incisão transuretral da próstata (ITUP). Essa cirurgia causa grande melhora nos sintomas de esvaziamento e no fluxo urinário, sem que haja ressecção de qualquer tecido.[33]

Resposta do músculo detrusor na presença da obstrução

A obstrução infravesical (OIV) causada pela HPB induz alterações morfológicas e funcionais na musculatura detrusora da bexiga, determinando um papel importante no desenvolvimento dos sintomas urinários do trato inferior.

Na fase inicial da obstrução infravesical, a resposta vesical é dada com hipertrofia detrusora compensatória na tentativa de manutenção do fluxo urinário. Nessa fase, entre 20 a 40% dos pacientes mantêm $Q_{máx}$ normal (acima de 15 mL/s), à custa de pressão vesical elevada.

As mudanças morfológicas são caracterizadas pelo aumento da espessura e do peso da parede vesical, que podem ser aferidas com auxílio de ultrassom e estão correlacionadas com grau de severidade dos sintomas urinários e com a gravidade da obstrução, respectivamente mensurados pelo escore de sintomas prostáticos (I-PSS), e pelo exame urodinâmico.[34,35]

Estudos com microscopia eletrônica demonstram alterações na ultraestrutura da musculatura lisa detrusora com aumento na quantidade de tecido conjuntivo, especialmente do colágeno tipo III, e diminuição de fibras elásticas o que acarreta diminuição da complacência vesical.[36] Também foi demonstrado que em nível intracelular alterações ocorrem na função mitocondrial, na

expressão de proteínas contráteis como actina e miosina, no citoesqueleto e nos mecanismos de sinalização celular, como canais iônicos. Por fim, essas alterações contribuem para o desenvolvimento da instabilidade vesical, com o aparecimento de contrações involuntárias que determinam sintomas de armazenamento como urgência e frequência.

Na persistência da obstrução infravesical, um fenômeno à parede vesical pode ocorrer, a instalação de fibrose progressiva tornando a bexiga inelástica, com força contrátil reduzida, gerando elevado resíduo urinário pós-miccional. A progressão do quadro costuma levar a falência detrusora que se expressa com retenção urinária crônica e incontinência por transbordamento.

Trabalhos com modelos animais de obstrução parcial mostraram que a bexiga pode apresentar resposta a obstrução tanto na forma hipertrófica compensatória como em descompensação da bexiga, caracterizando os quadros de hipocontratilidade, resíduo pós-miccional elevado e baixas pressões intravesicais.[37]

Diagnóstico

A avaliação do paciente com HPB e STUI começa com a anamnese focada em queixas de jato urinário fraco, esforço para urinar, polaciúria, urgência urinária, incontinência urinária, noctúria, disúria e hematúria.

Esses sintomas não são específicos de obstrução infravesical causada pela HPB, e outras doenças devem ser pensadas no momento da anamnese como estenose de uretra, câncer de próstata, infecção urinária, câncer de bexiga e bexiga neurogênica. A noctúria pode ser desencadeada por insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência vascular e edema dos membros inferiores, além de polidipsia e bexiga hiperativa. O diabetes *mellitus* pode levar a poliúria e aumento da frequência miccional.

Medicamentos como anticolinérgicos e alfa agonistas podem desencadear STUI por diminuição da contração do detrusor e aumento da resistência uretral, respectivamente.

A história clínica pode ser complementada com instrumentos que auxiliam a esclarecer a queixa de STUI, principalmente questionários específicos validados e o diário miccional.

Os questionários são úteis para graduar sintomas e correlacioná-los com o impacto sobre a qualidade de vida. Permitem acompanhar a evolução, os sintomas ou avaliar os resultados após a instituição de um tratamento clínico ou cirúrgico.

O Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (I-PSS) (Figura 2), proposto pela Associação Americana de Urologia há mais de duas décadas, é o questionário mais difundido no mundo. Contudo, como outros questionários, ele não permite diferenciar os sintomas derivados da OIV por HPB de outras causas de disfunção miccional.[38] Ele é composto por sete perguntas que abrangem sintomas de armazenamento e esvaziamento. Uma oitava pergunta questiona a qualidade de vida frente aos sintomas. As sete questões permitem graduação de zero a cinco, de modo que o escore total varia entre 0 e 35. Costuma-se dividir a intensidade dos sintomas de acordo com a pontuação do escore: sintomas leves (até 7), moderados (de 8 a 19) e intensos (20 a 35). Estudos populacionais mostraram que escores elevados (intensos) se relacionaram com maior risco de evolução da doença.[39] A pergunta sobre qualidade de vida questiona como o paciente se sente com a atual condição urinária e vai de 0 (feliz) até 6 (terrível). Essa questão é preponderante para a decisão de iniciar ou reavaliar um tratamento.

O IPSS foi desenvolvido de maneira a ser autoaplicável eliminando a interferência do entrevistador. Várias situações podem interferir na confiabilidade dos dados, como o estado cognitivo e o grau de instrução do paciente.

O Diário Miccional é composto por horário e volume de cada micção, volume de líquido ingerido e registro de episódios de urgência e incontinência. As informações da anamnese podem variar substancialmente das obtidas no diário. Ao ter que fazer anotações em papel o paciente passa a ficar mais atento aos sintomas. Cada instituição costuma aplicar um formulário mais adequado às características da sua população de pacientes e do tipo de informação mais relevante para um determinado estudo. O período de preenchimento varia de dois a sete dias, mas na prática clínica um diário de 24 horas é suficiente. As anotações noturnas são de grande valia para diferenciar poliúria noturna de noctúria.[40] Ao preencher o diário miccional o paciente precisa estar motivado e esclarecido sobre sua importância e para obter um diário adequadamente preenchido o urologista deve orientá-lo previamente.

Exame digital da próstata: o toque retal permite estimar o volume e a consistência da próstata. O volume prostático em pacientes com STUI é um dos indicativos da modalidade de tratamento a ser instituído. Ainda no exame físico, é recomendável estar atento aos achados de globo vesical distendido e palpável no hipogástrio, estenose do meato uretral e alterações neurológicas.

Dosagem do PSA: o antígeno prostático específico guarda correlação com o volume da glândula e níveis acima de 1,6 ng/mL indicam maior risco de progressão da HPB. Homens com PSA elevado mostraram maior risco de crescimento da próstata, evolução dos sintomas, retenção urinária aguda (RUA) e necessidade de cirurgia.[39,41]

Creatinina sérica: o risco de perda de função renal não é significativamente maior em portadores de HPB em comparação com a população geral na mesma faixa etária, entretanto a relação custo-benefício compensa a solicitação desse exame.

Figura 2. Escore internacional de sintomas prostáticos (OMS-AUA).

Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (I-PSS)

Nome: _____ Data de nascimento: ___/___/_____ Data do exame: ___/___/_____	Nunca	Menos de 1 vez em 5	Menos que metade das vezes	Metade das vezes	Mais da metade das vezes	Quase sempre
Esvaziamento incompleto No último mês, quantas vezes você ficou com a sensação de não esvaziar completamente a bexiga após urinar?	0	1	2	3	4	5
Frequência No último mês, com que frequência você teve que urinar de novo em menos de 2 horas após ter terminado de urinar?	0	1	2	3	4	5
Intermitência No último mês, com que frequência você parou e começou a urinar?	0	1	2	3	4	5
Urgência No último mês, com que frequência você encontrou dificuldade em controlar o desejo de urinar?	0	1	2	3	4	5
Esforço No último mês, com que frequência você teve que fazer força para iniciar a micção?	0	1	2	3	4	5
Jato fraco No último mês, com que frequência você teve o jato urinário fraco?	0	1	2	3	4	5
	Nenhuma	Uma vez	Duas vezes	Três vezes	Quatro vezes	Cinco vezes ou mais
Nócturia No último mês, quantas vezes você teve que se levantar para urinar a partir do momento em que se deitou até o momento de se levantar?	0	1	2	3	4	5

Total do escore (S) = _____

Qualidade de Vida relacionada aos sintomas urinários (QoL)	Ótimo	Muito satisfeito	Satisfeito	Regular	Insatisfeito	Infeliz	Péssimo
Se você ficasse o resto da sua vida urinando da forma como está hoje, como você se sentiria?	0	1	2	3	4	5	6

QoL = _____

Exame de urina: a análise microscópica do sedimento e elementos anormais em amostra da urina é teste simples que pode indicar infecção urinária ou outras alterações do trato urinário. A citologia urinária está indicada para homens com disúria e polaciúria e com hábito de tabagismo para descartar o câncer de bexiga.

Ultrassonografia: permite avaliação do trato urinário superior, da espessura da parede vesical, do resíduo miccional e do volume da próstata. Muitos cirurgiões se baseiam no volume prostático mensurado pela US para optar pelo tratamento endoscópico ou a céu aberto da HPB. As informações da US não são consideradas essenciais no diagnóstico da OIV pela HPB, mas ela deve ser realizada quando houver elevação de creatinina, suspeita de litíase ou na presença de hematúria. Em nosso meio é exame rotineiramente solicitado.

Urofluxometria: a Associação Americana de Urologia recomenda a realização desse teste em pacientes que serão submetidos a cirurgia.[42] É uma avaliação urodinâmica não invasiva que documenta de forma objetiva a queixa referente ao jato urinário. O teste não permite diferenciar a OIV da hipocontratilidade do detrusor em casos de fluxo diminuído, mas pode selecionar casos que necessitarão de maior investigação. Pacientes sintomáticos, mas com fluxo máximo normal (> 15 mL/s) devem ser avaliados com estudo urodinâmico completo.

Estudo fluxo/pressão: consiste da fase miccional do estudo urodinâmico que registra simultaneamente a pressão detrusora durante o fluxo urinário. A pressão elevada e o fluxo baixo indicam OIV. É um exame invasivo e tem indicação específica a pacientes candidatos a cirurgia, quando os dados da urofluxometria forem insuficientes e naqueles considerados como falha do tratamento clínico.

A cistometria na fase de enchimento é considerada um teste que pouco contribui para o diagnóstico de OIV e seria dispensável, mas na prática é realizada durante a fase de infusão da bexiga precedendo o estudo miccional (estudo fluxo/pressão).

Resíduo pós-miccional: a estimativa do volume restante na bexiga após a micção pode ser obtida com acurácia pela ultrassonografia suprapúbica. O valor do teste é questionável, pois a variabilidade individual desse volume é muito grande, o que obrigaria a vários testes para obtenção de resultado mais confiável. Além disso, não se demonstrou relação forte do resíduo miccional com os sintomas. Em pacientes sob vigilância clínica o aumento progressivo do resíduo pode indicar deterioração vesical pela obstrução infravesical.

Quadro clínico

Os sintomas do trato urinário inferior (STUI) compõem um conjunto de queixas urinárias que podem estar relacionadas a várias etiologias e a obstrução infravesical pela hiperplasia prostática é a mais comum nos homens acima dos 40 anos. Os STUI podem ser divididos em sintomas de esvaziamento (jato fraco, jato interrompido, esforço para urinar, gotejamento terminal, sensação de esvaziamento incompleto e hesitância) e sintomas de armazenamento (urgência, incontinência de urgência, polaciúria e noctúria) (Tabela 3).

Tabela 3. *Sintomas do trato urinário inferior.*

Armazenamento	STUI masculino	
	Esvaziamento	Pós-miccional
Urgência	Hesitância	Esvaziamento incompleto
Frequência	Jato fraco	Gotejamento pós-miccional
Noctúria	Intermitência	
Urgeincontinência	Jato afilado	
Incontinência por transbordamento	Gotejamento terminal	

Adaptado de Roehrborn CG. Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, and Natural History. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell's-Walsh Urology - 10th Ed. 2012. pg 2570-610.

As queixas de esvaziamento refletem o aumento da resistência uretral decorrente do crescimento prostático e as queixas de armazenamento representam a reação do detrusor à obstrução infravesical. Desse modo, os STUI desencadeados pela HPB podem ser motivados tanto por um aumento do componente glandular, ou estático, quanto por um aumento da atividade de um componente dinâmico, associado ao tônus da musculatura lisa do colo vesical e do estroma prostático mediado por receptores alfa-adrenérgicos, ou a ação conjunta dos dois componentes.

Embora não exista relação direta entre o volume da próstata e a obstrução uretral, o estudo Olmsted mostrou que pacientes com próstatas maiores do que 50 cc têm 3,5 vezes mais chance de apresentar STUI moderado a severo. O mesmo estudo mostrou ainda que a diminuição do fluxo máximo, o crescimento prostático e os STUI guardam relação com o envelhecimento.[43]

Essa condição afeta de 15-60% dos homens acima dos 40 anos de idade, e compromete 70% da população de idosos mais longevos, acima dos 80 anos, com prevalência uniforme ao redor do mundo, sem variações culturais.[44]

Complicações

Uma parcela de pacientes com HPB e STUI apresentam sintomas leves e mantém-se nessa condição por toda a vida. Todavia, outro grupo pode evoluir progressivamente até culminar em complicações da obstrução urinária crônica.

Retenção urinária aguda (RUA)

Representa a incapacidade abrupta de esvaziamento vesical. Dor progressiva no hipogástrio e globo vesical

palpável caracterizam essa condição que é motivo de atendimento de urgência.

O estudo *Olmsted County Study* listou fatores como idade, intensidade do STUI, volume da próstata, PSA elevado, resíduo miccional elevado e fluxo máximo menor do que 12 mL/s como relacionados com maior risco de RUA. A incidência dessa complicação foi de 2,6% em período de acompanhamento de quatro anos.[43,45]

Estudo posterior, o MTOPS (*Medical Therapy of Prostatic Symptoms*), enfatizou que o volume prostático acima de 40 cc e o nível do PSA acima de 1,6 ng/mL como parâmetros de risco mais destacados.[39]

Infecção do trato urinário (ITU)

A obstrução infravesical e a estase urinária são fatores que favorecem a ITU. Estudos experimentais mostraram que bactérias inoculadas por via transuretral são eliminadas sem causar danos quando o trato urinário está normal e que na presença de obstrução infravesical desencadeiam cistite, pielonefrite e bacteremia.[46]

No Estudo MTOPS a incidência de ITU observada nos pacientes do grupo placebo foi de apenas 1% ao ano.[47]

Litíase vesical

Cálculos vesicais são observados em 1 a 3% dos homens com HPB, e durante muito tempo foi indicação absoluta de cirurgia.

O esvaziamento vesical incompleto e a estase urinária predispõem a formação de cálculos na bexiga, que são compostos principalmente por ácido úrico, oxalato de cálcio ou fosfato amoniacal magnesiano, este último na presença de infecção. Cerca de 25 a 33% dos cálculos vesicais estão associados com ITU, frequentemente causados por organismos produtores de urease (*Proteus*, *Pseudomonas*, *Ureaplasma urealyticum*, *Providencia* e *Klebsiella*).

Outra origem dos cálculos vesicais é conhecida como cálculo migrante, e representa cálculos oriundos dos rins que apresentam dificuldade de eliminação. Nessa situação o cálculo ao chegar à bexiga aumenta de volume na presença de estase urinária e pH urinário elevado.[48]

O paciente com cálculo vesical pode apresentar em sua clínica, jato interrompido, disúria, polaciúria, hematúria, podendo mesmo chegar a ter retenção urinária aguda.

Hematúria

Pacientes com STUI e HPB podem apresentar episódios de hematúria macroscópica mesmo sem infecção urinária ou cálculos vesicais. Acredita-se que o tecido prostático hiperplásico possua maior densidade de microvasos sujeitos a ruptura, atribuídos a uma angiogênese provocada pela produção elevada de fator de crescimento de fibroblasto básico (*bFGF*).[49]

Descompensação vesical

Também chamada de falência do detrusor, representa o espessamento da parede vesical, trabeculação e surgimento de divertículos. Essas alterações são consideradas como resposta evolutiva da obstrução infra vesical (OIV), mas podem também ser observadas em indivíduos idosos sem evidência de OIV. A trabeculação exuberante com divertículos pode comprometer o resultado da desobstrução cirúrgica quanto à melhora dos sintomas e do fluxo urinário.[50,51]

Hidronefrose e uremia

O risco de insuficiência renal em portadores de HPB não parece ser superior ao da população geral na mesma faixa de idade. No estudo MTOPS não houve nenhum caso em mais de 3000 homens seguidos por quatro anos.

A hidronefrose é uma complicação tardia do estágio final da OIV e o melhor cuidado com a saúde nos dias de hoje pode explicar a raridade desse achado.

Os achados dos estudos populacionais com grupo placebo nos permitem agora identificar homens com HPB sob maior risco de evolução da doença e suas complicações.

Os parâmetros de risco incluem sintomas moderados ou intensos, aumento prostático (> 30 cc), PSA elevado (> 1,4 ng/mL) e fluxo reduzido (< 12 mL/s). A idade, como há muito se sabia, é fator de risco para a evolução da HPB e guarda correlação com a necessidade de tratamento cirúrgico. Devemos utilizar os meios diagnósticos para detectar a OIV provocada pela HPB e identificar os homens com maior possibilidade de evolução da doença intervindo precocemente para melhorar a qualidade de vida e prevenir as complicações.[43-45]

Referências

1. Paolone DR. Benign prostatic hyperplasia. Clin Geriatr Med 2010; 26:223-39.
2. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984;132(3): 474-9.
3. Issa MM, Fenter TC, Black L, Grogg AL, Kruep EJ. An assessment of the diagnosed prevalence of diseases in men 50 Years of age or older. Am J Manag Care 2006;12(4 Suppl):83-9.
4. Lepor H. Pathophysiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. Rev Urol 2004;6(9 Suppl):3-10.
5. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. J Urol 1993;150(1):85-9.
6. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, van der Lei J, Sturkenboom MC, Artibani W et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care - the TRIUMPH project. Eur Urol 2002;42(2):323-8.
7. Ganpule AP, Desai MR, Desai MM, Wani KD, Bapat SD. Natural history of lower urinary tract symptoms: preliminary report from a community-based Indian study. BJU Int 2004;94(3):332–4.
8. Homma Y, Kawabe K, Tsukamoto T, Yamanaka H, Okada K, Okajima E et al. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Asia and Australia using the international prostate symptom score. Int Urol 1997;4(1):40-6.
9. Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy, the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Urology 1991;38 (1 Suppl):4-8.
10. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Masumori N, Miyakr H, Rhodes T, Girman GJ et al. Prevalence of prostatism in Japanese men in a population based study with comparison to a similar American study. J Urol 1995; 154: 391-395.
11. Masumori N, Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyake H, Rhodes T, Girman CJ et al. Japanese men have smaller prostate volumes but compa-

rable urinary flow rates relative to American men: results of community based studies in 2 countries. J Urol 1996; 155(4):1324-7.

12. Platz EA, Smit E, Curhan GC, Nyberg LM, Giovannucci E. Prevalence of and racial/ethnic variation in lower urinary tract symptoms and noncancer prostate surgery in U.S. men. Urology 2002;59:877-83.
13. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhouser ML, Weiss N, Goodman P et al. Race/ethnicity, obesity, health related behaviors and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevent trial. J Urol 2007;177(4):1395-00.
14. Fowke JH, Munro H, Signorello LB, Blot WJ, Penson DF; Urologic Diseases of America Project. Association between socioeconomic status (SES) and lower urinary tract symptoms (LUTS) severity among black and white men. J Gen Intern Med 2011;26(11):1305-10.
15. Moul S, McVary KT. Lower urinary tract symptoms, obesity and the metabolic syndrome. Curr Opin Urol 2010;20:7-12.
16. Parsons JK. Modifiable risk factors for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new approaches to old problems. J Urol 2007; 178:395.
17. Parsons JK, Arma AV, McVary K, Wei JT. Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions. J Urol 2013;189(Suppl 1):102-6.
18. Seim A, Hoyo C, Ostbye T, Vatten L. The prevalence and correlates of urinary tract symptoms in Norwegian men: the HUNT study. BJU Int 2005;96(1):88-92.
19. Rohrmann S, Crespo CJ, Weber JR, Smit E, Giovanucci E, Platz EA. Association of cigarette smoking, alcohol consumption and physical activity with lower urinary tract symptoms in older American men: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. BJU Int 2005;96(1):77-82.
20. Mazur DJ, Helfand BT, McVAry K. Influences of neuroregulatory factors on the development of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction in aging men. Urol Clin N Am 2012;39:77-88.
21. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest 2004;114(12):1752-61.
22. Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, mariotti G, Giuseppe V, Luigi PA et al. Distribution of inflamation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. Eur Urol 2003;43(2):164-75.
23. Delongchamps NB, de la Roza G, Chandan V, Jones R, Sunheimer R, Threattle G et al. Evaluation of prostatitis in autopsied prostates—is chronic inflammation more associated with benign prostatic hyperplasia or cancer? J Urol 2008;179(5):1736–40.
24. Rohrmann S, De Marzo AM, Smit E, Giovanucci E, Platz EA. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Prostate 2005;62(1):27-33.
25. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Lieber MM, Jacobsen SJ. Protective association between nonsteroidal antiinflamatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia. Am J Epidemiol 2006;164(8):760-8.
26. Bushman W. Etiology, epidemiology, and natural history. Urol Clin N Am 2009;36:403-15.
27. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, et al: Frequency of sexual activity and prostatic healthy: facto or fairy tale? Urology 2003;61(2):348-53.
28. Meigs JB, Mohr B, Barry MJ, Collins MM, McKinlay JB. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. J Clin Epidemiol. 2001;54(9): 935-44.
29. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1994;152(1):115-9.
30. Roehrborn CG. Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, and Natural History. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell's-Walsh Urology - 10th Ed. 2012. pg 2570-610.
31. Partin AW, Page WF, Lee BR, Sanda MG, Miller RN, Walsh PC. Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence. Urology 1994;44(5): 646-50.
32. Roberts RO, Bergstralh EJ, Farmer SA, Jacobson DJ, McGree ME, Hebbring SJ et al. Polymorphisms in the 5alpha reductase type 2 gene and urologic measures of BPH. Prostate 2005;62(4):380-7.
33. Tkocz M, Prajsner A. Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy. Neurourol Urodyn 2002;21(2):112-6.
34. Hakenberg OW, Linne C, Manseck A, Wirth MP. Bladder wall thickness in normal adults and men with mild lower urinary tract symptoms and benign prostatic enlargement. Neurourol Urodyn 2000;19(5):585–93.
35. Kojima M, Inui E, Ochiai A, Naya Y, Ukimura O, Watanabe H. Noninvasive quantitative estimation of infravesical obstruction using ultrasonic measurement of bladder weight. J Urol 1997;157(2):476-9.
36. Andersson KE. Storage and voiding symptoms: pathophysiologic aspects. Urology 2003;62:3–10.
37. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basic of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. J Urol 1993;150:1681.
38. Kaplan SA, Olsson CA, Te AE. The American Urological Association symptom score in the evaluation of men with lower urinary tract symptoms: at 2 years of followup, does it work? J Urol 1996;155(6):1971-4.
39. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003;349(25):2387-98.
40. Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Resnick NM, Engleman K, Anzalone D et al. Noninvasive outcome measures of urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: a multicenter study of micturition diary and pad tests. J Urol. 2000; 164(3 Pt1):698-701.
41. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of four-year randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. Urology 1999;54(4):662-9.
42. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol 2011;185(5):1793-803.
43. Sarma AV, Jacobson DJ, McGree ME, Roberts RO, Lieber MM, Jacobsen SJ. A population based study of incidence and treatment of benign prostatic hyperplasia among residents of Olmsted County, Minnesota: 1987 to 1997. J Urol 2005;173(6):2048-53.
44. Parsons JK, Wilt TJ, Wang PY, Barrett-Connor E, Bauer DC, Marshall LM, et al. Progression of lower urinary tract symptoms in older men: A community based study. J Urol 2010;183(5):1915-20.
45. Roehrborn CG. The epidemiology of acute urinary retention in benign prostatic hyperplasia. Rev Urol 2001; 3(4):187–92.
46. Heyns CF. Urinary tract infection associated with conditions causing urinary tract obstruction and stasis, excluding urolithiasis and neuropathic bladder. World J Urol 2012;30(1):77-83.
47. Kaplan SA, Lee JY, Meehan AG, Kusek JW; MTOPS Research Group. Long-term treatment with finasteride improves clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men an enlarged versus a smaller prostate: data from the MTOPS trial. J Urol 2011;185(4):1369-73.
48. Phillipou P, Moraitis K, Masood J, Junaid I, Buscholz N. The management of bladder lithiasis in the modern era of endourology Urology 2012;79(5):980-6.
49. Puchner PJ, Miller MI. The effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a preliminary report. J Urol 1995;154(5):1779-82.
50. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RC. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. J Urol 1998 Jul;160(1):12-6
51. Ou R, Pan C, Chen H, Wu S, Wei X, Deng X, et al. Urodinamically diagnosed detrusor hypocontractility: should transurethral resection of the prostate be contraindicated? Int Urol nephrol 2012;44(1):35-9.

Capítulo 82

Dr. Roberto Soler
Dr. Fabricio Beltrame
Dr. Juliano Offerni

Tratamento não cirúrgico dos sintomas do trato urinário inferior associados a hiperplasia prostática benigna

Palavras-chave: alfabloqueador antimuscarínico, farmacoterapia, hiperplasia prostática benigna, inibidor da 5 alfa-redutase, sintomas do trato urinário inferior

Os sintomas do trato urinário inferior associados a hiperplasia prostática benigna (STUI-HPB) são condição prevalente com o avançar da idade, que impacta negativamente a qualidade de vida e pode progredir para complicações significativas.[1] Historicamente, acreditava-se que os STUI em homens originavam-se exclusivamente da próstata, em função do seu aumento volumétrico e consequente aumento da resistência uretral, e o termo HPB tornou-se clássico para descrever essa condição. No entanto, uma variedade de estudos experimentais, epidemiológicos e clínicos vem mostrando que essa equação não é tão simples.[2,3] Portanto, atualmente propõe-se uma nova terminologia, focada nos sintomas, em contrapartida ao foco para um órgão específico. Assim, os STUI foram categorizados em esvaziamento, armazenamento e pós-miccionais, a fim de refletir a fase do ciclo miccional em que eles ocorrem.[4] Dessa forma, a denominação STUI -HPB combina o termo clássico à nova terminologia.

Embora a HPB histopatológica seja extremamente comum, com sua incidência aumentando de 42% em homens de 50 a 59 anos para 88% em homens acima de 80 anos[5], aproximadamente 50% dos homens com HPB desenvolverão aumento volumétrico prostático e apenas 25 a 50% apresentam STUI.[2,6,7] O inverso é também verdadeiro, pois a presença de STUI em homens não necessariamente leva ao diagnóstico de obstrução infravesical. Em séries de pacientes com STUI, obstrução vesical foi urodinamicamente comprovada em aproximadamente 50% deles.[8-10] Adicionalmente, homens apresentam sintomas de armazenamento, independentemente da presença de obstrução. O estudo epidemiológico EPIC mostrou que o tipo mais comum de STUI em homens é de armazenamento (51,3%), seguido de esvaziamento (25,7%) e de pós-miccionais (16,9%).[11]

Esses dados mostram que os STUI não são específicos de um órgão. Sintomas de esvaziamento nem sempre predizem a patologia vesicouretral e sintomas de armazenamento podem ser ou não acompanhados de obstrução vesical.[12] Portanto, STUI em homens devem ser manejados de uma forma mais abrangente e não com o foco em um órgão específico. Desde os anos 80, quando a cirurgia era a principal modalidade terapêutica, até atualmente, quando o tratamento farmacológico é a principal terapia, o modo de se tratar STUI em homens definitivamente mudou, no entanto, essa mudança de paradigma não foi acompanhada de inovações significativas nas classes de fármacos.[13,14]

Atualmente, as farmacoterapias de primeira linha para o tratamento dos STUI-HPB são os antagonistas α-adrenérgicos (α-bloqueadores) e os inibidores de 5α-redutase (I5AR). Os α-bloqueadores são as drogas mais frequentemente prescritas e, simplisticamente, atuam promovendo o relaxamento da musculatura lisa prostática e colo vesical (componente dinâmico). Os I5AR, por outro lado, reduzem o volume prostático, atuando no componente estático da obstrução prostática.[1,6] Para o manejo dos sintomas de armazenamento, a terapia de primeira linha são os antimuscarínicos, que possuem, definitivamente papel importante no controle dos STUI em homens.[15,16] Recentemente, estudos clínicos têm focado nas combinações das drogas disponíveis para o tratamento dos STUI-HPB: α-bloqueadores + I5AR; α-bloqueadores + antimuscarínicos, e I5AR + antimuscarínicos.[17-19] Neste capítulo, serão discutidas drogas

e combinações atualmente disponíveis, assim como novas farmacoterapias desenvolvidas, porém em fase de aprovação para o tratamento dos STUI-HPB.

Antagonistas α-adrenérgicos

Os antagonistas α-adrenérgicos, também conhecidos como α-bloqueadores, são considerados medicações de primeira linha para o tratamento dos STUI-HPB.[20] Desde sua primeira descrição por Caine et al.[21], em 1976, diversos estudos clínicos randomizados consistentemente comprovaram sua efetividade e segurança no tratamento da obstrução infravesical (OIV) por HPB.[22] Estudos morfológicos reforçam a importância do efeito dinâmico na fisiopatologia da HPB ao demostrar que a musculatura lisa pode corresponder a até 40% da densidade prostática.[23] A próstata apresenta altos índices de receptores α-adrenérgicos e 98% dos receptores α1A estão localizados no estroma prostático.[24] A ativação desses receptores é considerada um mecanismo importante na fisiopatologia dos sintomas do STUI-HPB. Entretanto, estudos sugerem que tais sintomas não são decorrentes de uma maior densidade ou responsividade desses receptores, ou mesmo de uma maior inervação adrenérgica em pacientes sintomáticos. Já a composição celular prostática, por sua vez, contribui para a fisiopatologia da HPB, visto que a relação entre o estroma e o epitélio é maior nos homens sintomáticos. Além disso, evidências sugerem que os STUI também sejam mediados por receptores adrenérgicos no sistema nervoso central e bexiga.[22]

O entendimento da localização e dos subtipos de receptores adrenérgicos orienta a eficácia e possíveis efeitos colaterais do tratamento com α-bloqueadores. O bloqueio dos receptores α1A, predominantemente prostáticos, melhora a micção ao reduzir o tônus da musculatura lisa estromal.[25] Existe grande discussão a respeito do papel de receptores adrenérgicos α1 localizados fora da próstata e de outros subtipos de receptores (α1B e α 1D) como mediadores dos efeitos dos α-bloqueadores.[20] Apesar de presentes na próstata, os receptores α1B são localizados predominantemente na musculatura lisa vascular, inclusive a microvasculatura prostática.[26] O bloqueio desses receptores promove vasodilatação que pode levar a tontura e hipotensão.[25] Já os receptores α1D estão presentes no corpo e cúpula vesical[27], além da medula espinhal, onde se presume que desempenhem um papel na modulação simpática da atividade parassimpática.[28] O estímulo desses receptores pode desencadear hiperatividade detrusora e seu bloqueio parece reduzir sintomas urinários irritativos em modelos animais.[25]

Os α-bloqueadores podem ser classificados de acordo com sua seletividade ao receptor adrenérgico e sua meia vida. A fenoxibenzamida, α-bloqueador não seletivo, apesar de efetivo no tratamento dos STUI-HPB, apresenta altas taxas de efeitos colaterais graves.[21] A fim de otimizar a eficácia e minimizar os efeitos colaterais, o desenvolvimento dos α-bloqueadores tem sido direcionado para antagonistas adrenérgicos mais seletivos. No entanto, ainda é preciso determinar se a seletividade é o único e principal fator determinante da boa tolerabilidade.[20] A segunda geração dos α-bloqueadores apresenta seletividade para os receptores α1, e de acordo com sua meia-vida, podem ser de curta duração (prazosina, indometacina e alfuzosina) ou de longa duração (terazosina, doxazosina e alfuzosina de liberação lenta). A fenoxibenzamida e os antagonistas adrenérgicos α1 seletivos de curta duração são pouco usados na prática clínica por sua baixa tolerabilidade e dose diária fracionada, respectivamente. Além disso, não apresentam evidência científica suficiente para suportar sua recomendação no tratamento dos STUI-HPB, segundo as diretrizes da *American Urological Association* (AUA) de 2010.[25] Mais recentemente, foi introduzida a tansulosina, representante da terceira geração dos α-bloqueadores, antagonista adrenérgico mais seletivo para o subtipo de receptores α1A. É importante entender que a especificidade ao receptor *in vitro* não implica necessariamente em melhor eficácia ou redução de efeitos colaterais.[25]

A eficácia e segurança dos antagonistas adrenérgicos seletivos de longa duração (terazosina, doxazosina, alfuzosina e tansulosina) foram avaliadas por estudos clínicos multicêntricos, duplos-cegos e controlados por placebo. Essas drogas são consideradas alternativas terapêuticas efetivas para o tratamento dos STUI moderados a graves, segundo as últimas diretrizes das associações urológicas americana e europeia.[20,25] Esses medicamentos produzem melhora significativa dos sintomas e do fluxo urinário quando comparados ao placebo, e apresentam eficácia semelhante entre si. Ainda não existe evidência científica relevante comparando esses agentes diretamente, mas as mínimas diferenças em eficácia notadas entre eles não parecem ser clinicamente relevantes.[25] Em outubro de 2008, a silodosina, o mais recente α-bloqueador com seletividade para o subtipo de receptores α1A, foi aprovada pelo FDA para o tratamento dos STUI-HPB, embora com evidência científica ainda limitada.[20,25,29] Estudos clínicos multicêntricos, duplos-cegos e controlados por placebo, demonstram inequivocamente a eficácia e segurança dos bloqueadores α-adrenérgicos para o tratamento da HPB. Apesar de levarem semanas para se desenvolver plenamente seu efeito, eficácia estatisticamente significativa sobre o placebo foi demonstrada em horas ou dias. Esse rápido efeito torna-os excelente opção no tratamento intermitente de pacientes com intensidade de sintomas flutuante. A resposta clínica é dose-dependente, e sua durabilidade foi comprovada por pelo menos 4 anos em estudos abertos de longo prazo. Esses estudos mostram reduções de 35-40% no escore de sintomas e aumentos de 20-25% no fluxo máximo, apesar de também ter sido observada melhora considerável nos placebos; ao passo que, em estudos abertos, o benefício observado para esses fatores foi de até 50% e 40%, respectivamente.[20,25,29]

Como os α-bloqueadores seletivos apresentam maior benefício com menor ocorrência de efeitos colaterais, são a base do tratamento dessa condição, e portanto, serão discutidos individualmente.

Terazosina

A terazosina foi o primeiro e mais estudado antagonista adrenérgico α1 seletivo de longa duração para o tratamento dos STUI-HPB.[29] Lepor et al.[30] relataram o primeiro estudo clínico multicêntrico, controlado com placebo com terazosina nas doses de 2, 5 e 10 mg; com eficácia dose-dependente (Tabela 1). A terazosina 10 mg apresentou maior percentual de melhora dos sintomas e fluxo quando comparada ao placebo. Nessa dose, uma melhora de 30% do fluxo urinário e dos sintomas foi observada em até 52% e 69% dos pacientes, respectivamente. A dúvida se esses resultados poderiam ser extrapolados para a população geral foi sanada por Roehrborn et al.[31], ao publicar um estudo populacional randomizado com 2084 homens comparando a eficácia e segurança da terazosina 10 mg em relação ao placebo (Tabela 1). Em 1995, Leporet al.[32] publicaram um estudo aberto comprovando a durabilidade da resposta clínica da terazosina em um seguimento de até 42 meses. Ao final do seguimento, uma melhora de 30% do fluxo urinário e dos sintomas foi observada em até 59% e 77% dos pacientes, respectivamente. A taxa de abandono por efeitos colaterais nesse seguimento foi de 19%.[32] Os principais efeitos colaterais relacionados ao uso de terazosina são: tontura (9,1%), fadiga (7,4%), hipotensão postural, (3,9%), sonolência (3,6%), congestão nasal (1,9%) e impotência sexual (1,6%). A redução da pressão arterial é maior e clinicamente significativa apenas nos pacientes hipertensos sem tratamento.[29]

Tabela 1. Eficácia dos α-bloqueadores para STUI por HPB.

Estudos clínicos randomizados	Amostra (n)	Dose (mg/d)	Diferença em relação ao placebo	
			Qmáx (mL/s)	Escore de sintomas
Terazosina				
Lepor et al., 1992	285	2	+1,1	-1,0
		5	+0,6	-1,3*
		10	+1,9*	-2,3*
Roehrborn et al., 1996	2084	≤ 10#	+1,4*	-4,0*
Doxazosina				
Guillenwater et al., 1995	248	2	+1,4*	-2,5
		4	+2,2*	-4,7*
		8	+3,2*	-3,9*
		12	+3,5*	-2,1
Tansulosina				
Lepor et al., 1998	756	0,4	+1,3*	-2,8*
		0,8	+1,7*	-3,2*
Narayan et al., 1998	735	0,4	+0,6	-1,5*
		0,8	+0,9*	-2,2*
Alfuzosina				
Van Kerrebroeck et al., 2000	447	10	+0,9*	-2,0*
Silodosina				
Marks et al., 2009	823	8	+1,3*	-1,9*

** p < 0,05 - # Titulação de dose até resposta - Qmáx: fluxo máximo*

Doxazosina

A doxazosina foi o segundo antagonista adrenérgico α1 seletivo de longa duração aprovado para o tratamento dos STUI por HPB. Sua meia-vida é maior que a da terazosina (22 h *versus* 12 h), o que parece não conferir nenhuma vantagem clínica de eficácia ou tolerabilidade.[29] Guillenwater et al.[33] realizaram um estudo clínico multicêntrico controlado por placebo com doxazosina nas doses de 2, 4, 8 e 12 mg. O aumento do fluxo urinário foi dose-dependente e estatisticamente significativo em relação ao placebo para todas as doses, enquanto a melhora do escore de sintomas em relação ao placebo foi significativa apenas para as doses de 4 e 8 mg (Tabela 1). Um estudo aberto conduzido por Leporet al.[34] comprovou a durabilidade da resposta clínica da dozaxosina em um seguimento de até 48 meses. Estudos comparando segurança e eficácia da doxazosina com a tansulosina[35] e a alfuzosina[36] apresentam diferenças discretas e clinicamente insignificantes entre essas drogas. A taxa de abandono por efeitos colaterais relatada por Guillenwater et al. foi 11,1%.[33] Os principais efeitos colaterais relacionados ao uso de doxazosina são: tontura (15,6%), fadiga (8%), edema (2,7%), dispneia (2,6%) e hipotensão postural (1,7%).[29] Assim como para a terazosina, a redução da pressão arterial é maior e clinicamente significativa apenas nos pacientes hipertensos sem tratamento.[29,37] Estudos recentes sugerem um benefício da doxazosina na função sexual de homens com HPB. Embora o mecanismo desse efeito ainda não esteja esclarecido, especula-se que resulte de sua ação vasodilatadora nos corpos cavernosos.[29,37]

Tansulosina

A tansulosina foi o primeiro antagonista adrenérgico α1 subtipo seletivo aprovado para o tratamento dos STUI-HPB.[29] Ela apresenta seletividade comprovada *in vitro* 9,55 vezes maior para receptores humanos α1A em relação aos α1B, embora não tenha demonstrado seletividade em relação aos α1D.[29,38] Essa modesta seletividade não é suficiente para resultar em uma vantagem clínica significativa.[29] Dois estudos clínicos principais multicêntricos e controlados por placebo realizados com tansulosina nas doses diárias de 0,4 e 0,8 mg alcançaram melhoras clinicamente significativas para escore de sintomas e fluxo máximo (Tabela 1).[39,40] Embora a dose diária de 0,8 mg apresente maior eficácia que a dose de 0,4 mg, ela não apresenta grande popularidade na prática clínica, visto que requer titulação e fragmentação da dose diária.[29,39,40] Apesar da tansulosina na dose de 0,4 mg/dia não apresentar eficácia ou tolerabilidade superior à terazosina ou à doxazosina, apresenta a vantagem de atingir efeito clínico sem necessidade de titulação de dose. Além disso, a tansulosina apresenta mínimos efeitos na pressão arterial.[29] Uma revisão sistemática com 14 estudos clínicos e 4122 pacientes mostrou uma melhora dos sintomas em 1,1 pontos (12%) para a dose de 0,4 mg/dia e em 1,6 pontos (16%) para a de 0,8 mg/dia, com um incremento do fluxo máximo em 1,1 mL/s para ambas as doses.[41] A taxa de abandono por efeitos colaterais foi similar ao placebo para dose de 0,2 mg/dia e atingiu 16% para a de

0,8 mg/dia.[41] Os principais efeitos colaterais relacionados ao uso de tansulosina na dose de 0,4 mg/dia são: tontura (14,9%), disfunção ejaculatória (8,4%) e fadiga (7,8%).[29] A disfunção ejaculatória, que se pensava ser ejaculação retrógrada por relaxamento do colo vesical, foi demostrada em estudos recentes que se trata de anejaculação decorrente de sua afinidade por receptores dopaminérgicos entre outros receptores do sistema nervoso central.[42]

A tansulosina com sistema de absorção oral controlada (OCAS) é uma nova formulação para o tratamento dos STUI-HPB. Esse sistema foi desenvolvido para melhorar o perfil farmacocinético da formulação convencional. Os objetivos foram: 1. menor concentração plasmática máxima, 2. liberação mais constante de tansulosina em 24 horas e 3. farmacocinética independentemente da ingestão de alimentos, proporcionando, portanto, uma melhor relação eficácia/segurança. Em um estudo de comparação da tansulosina OCAS com placebo e com a tansulosina de formulação convencional, a eficácia da OCAS foi similar à convencional e ambas foram superiores ao placebo. Em relação aos eventos adversos mais comumente relatados, não houve diferença entre as formulações na incidência de tontura. No entanto, a incidência de alteração da ejaculação com o uso de tansulosina convencional 0,4 mg foi estatisticamente maior que com o uso de placebo, enquanto essa diferença entre tansulosina OCAS 0,4 mg e placebo não alcançou níveis estatisticamente significativos. A tansulosina OCAS 0,4 mg teve a menor incidência de eventos adversos atribuídos ao antagonismo de adrenoceptores α1e foi também associada à menor redução da pressão sanguínea. Portanto, a tansulosina OCAS 0,4 mg apresenta tendência a uma melhor relação eficácia/tolerabilidade comparada à tansulosina convencional 0,4 mg.[43]

Alfuzosina

A alfuzosina é um antagonista adrenérgico α1 seletivo que não apresenta seletividade para qualquer um dos subtipos de receptores.[29,38] Jardin et al.[44], em um estudo clínico multicêntrico controlado por placebo, demonstraram sua eficácia e segurança no tratamento dos STUI-HPB. Posteriormente, esses autores comprovaram a durabilidade de sua resposta clínica em um estudo aberto com seguimento de até 30 meses.[45] A principal limitação dessa droga é o fracionamento da dose diária (2,5 mg 3x/dia ou 5 mg 2x/dia). A alfuzosina de longa duração permite uma dose única diária sem titulação, com excelente tolerância em função de sua formulação de liberação lenta. Um estudo clínico multicêntrico controlado por placebo com alfuzosina de liberação lenta mostrou melhoras clinicamente significativas na dose de 10 mg/d sem titulação de dose (Tabela 1). Além disso, houve mínimos efeitos na pressão arterial tanto em pacientes normotensos quanto nos hipertensos.[46] Segundo as diretrizes da AUA, a alfuzosina apresenta eficácia comparável à da tansulosina ou à de outros α-bloqueadores seletivos, sem promover disfunções ejaculatórias.[25] Os principais efeitos colaterais relacionados ao uso de alfuzosina são: tontura (5,7%), cefaleia (3%) e fadiga (2,7%).[29] Um estudo aberto mostrou melhora de 35% na qualidade de vida dos pacientes tratados com alfuzosina[47], e parte desse resultado pode ser decorrente de um discreto benefício na função sexual promovido por esse medicamento.[48]

Silodosina

A silodosina é o mais recente α-bloqueador com seletividade para o subtipo de receptores α1A para tratamento dos STUI-HPB.[29] Ela apresenta seletividade 162 vezes maior para receptores humanos α1A em relação aos α1B, e 55 vezes maior em relação aos α1D.[29,49] A silodosina apresenta um excelente perfil de segurança relacionada ao sistema cardiovascular e pressão arterial.[29] Um estudo clínico controlado por placebo demonstrou melhoras clinicamente significativas para escore de sintomas e fluxo máximo (Tabela 1).[50] Entretanto, quase um terço dos pacientes apresentou disfunção ejaculatória, que pode ser causada por falta de emissão seminal decorrente da inibição da contração da musculatura lisa genital.[29,50] Os principais efeitos colaterais relacionados ao uso de silodosina são: disfunção ejaculatória (28,1%), tontura (3,2%), hipotensão postural (2,6%) e cefaleia (2,4%).[29]

Inibidores da 5 alfa-redutase

A di-hidrotestosterona (DHT) tem ação importante no desenvolvimento HPB.[51,52] A 5 alfa-redutase (5AR) é uma enzima altamente lipofílica encontrada em membranas intracelulares[51], responsável pela conversão da testosterona em DHT. São conhecidos dois isotipos, denominados tipo 1 e tipo 2. A 5aR do tipo 2 é predominantemente encontrada na próstata e em outros tecidos genitais enquanto a de tipo 1 é encontrada em todo o organismo inclusive na próstata e na pele.[51,53] No estroma e no epitélio prostáticos encontram-se as enzimas 5AR e receptores androgênicos. A presença da DHT nesses locais leva a produção de fatores de crescimento, modulando a proliferação celular. A DHT age também sobre a atividade do fator de crescimento de transformação (TGF), ocasionando aumento da proliferação celular prostática e diminuição da morte celular.[53] Acredita-se que um desequilíbrio entre a hiperplasia e a morte celular desencadeado pela ação da DHT atue na gênese da HPB, uma vez que pacientes com deficiência da 5AR, em consequência de uma mutação genética, apresentam alteração do desenvolvimento da próstata no período fetal e da genitália externa.[51,54]

A partir do conhecimento da ação da DHT é que foram desenvolvidos drogas inibidoras da 5 alfa-redutase (I5AR). Sabe-se que esses medicamentos interferem no desenvolvimento da HPB[51] em decorrência do bloqueio na produção de DHT, que é o primeiro metabólito ativo produzido pela ação da 5AR sobre a testosterona.[55] As medicações desenvolvidas para inibir a conversão de testosterona em DHT comportam-se de maneiras diferentes diante dos subtipos de enzima; a finasterida inibe seletivamente a 5AR tipo 2[51],enquanto a dutasterida inibe ambas as isoenzimas.[51,53]

Segundo Gormley et al.[56] a produção da DHT é inibida em cerca de 70% quando se utiliza finasterida na dose de

5 mg/dia, enquanto a utilização da dutasterida na dose de 0,5 mg/dia impede cerca de 94% da formação da DHT.[55] De forma global espera-se uma redução de 15-32% no volume prostático com a utilização dos I5AR.[57,58]

Finasterida

A finasterida foi o primeiro medicamento da classe dos I5AR a agir seletivamente na isoenzima tipo 2. De forma competitiva, a droga inibe a produção intraprostática de DHT.[59] Como ainda se mantém a ação da isoenzima tipo I em pele e fígado, não se atingem níveis de castração.

No primeiro estudo randomizado**,** multicêntrico, duplo-cego**,** controlado com placebo em pacientes utilizando 5 mg de finasterida ao dia, houve uma melhora na escala de sintomas de 21% contra 2% do placebo, e um aumento do fluxo urinário de 22% contra 8% do placebo. Em relação ao volume prostático, a comparação entre doses de 1 e 5 mg/dia não resultou em diferença estatística.[56]

Outros importantes estudos avaliaram a eficácia da finasterida. O estudo de McConnell et al.[60] seguiu por 4 anos homens com STUI moderados a severos randomizados em dois grupos de tratamento com 5 mg de finasterida ou placebo. Nos homens que chegaram ao fim do protocolo houve um aumento médio de 1,9 mL/s do fluxo urinário no grupo da finasterida e de 0,2 mL/s, no placebo. Em relação à escala de sintomas houve redução média de 3,3 pontos no grupo da finasterida contra 1,3 no grupo placebo e, por fim, houve redução no volume prostático médio de 18% no grupo finasterida e um aumento do volume de 14% no grupo placebo. Outros dois dados importantes deste estudo referem-se ao risco de RUA e à necessidade de tratamento cirúrgico. Observou-se redução de 57% de chance de RUA no grupo finasterida em comparação ao grupo placebo e também diminuição de 55% na chance de necessitar de tratamento cirúrgico do grupo finasterida em comparação ao placebo. Sabe-se ainda que a maior mudança nos sintomas urinários, redução do volume prostático e melhora do fluxo urinário ocorre entre 12 a 18 meses após início de tratamento.[61]

Em publicação recente Parsons et al.[62] mostraram a utilização da finasterida com finalidade de reduzir a incidência de HPB com resultados significativos de redução de 40% de desenvolvimento da doença. Ainda há necessidade de estudos prospectivos de longo prazo para se concluir se realmente a utilização desta classe de medicamentos poderá ter poder para prevenção tanto do câncer de próstata quanto da HPB.

A finasterida é geralmente bem tolerada, porém os efeitos colaterais mais importantes são sintomas de disfunção sexual. Perda da libido, disfunção erétil e distúrbios ejaculatórios são relatados nos estudos, podendo variar entre 1-18% de incidência.[60,63] Entretanto, quando comparado com o placebo em estudos randomizados houve pequena diferença na incidência dos sintomas no grupo com finasterida.[57,64]

Dutasterida

Estudos multicêntricos demonstraram a eficácia de ação da dutasterida em reduzir em mais de 90% a DHT circulante em um período de 2 semanas, além de reduzir em média 25% do volume prostático. A droga promove melhora dos STUI avaliados por meio de questionários específicos a partir de 3 meses de uso, mas com melhores resultados após 6 meses e permanecendo esses efeitos por até 24 meses.[65] Além de melhorar a qualidade de vida de pacientes com HPB, a dutasterida reduz também a chance de RUA em 57% e a necessidade de tratamento cirúrgico em 47% em comparação ao placebo.[65]

A tolerabilidade da dutasterida foi comparável ao grupo placebo nos estudos controlados (protocolos ARIA3001, ARIA3002, ARIB3003 da GlaxoSmithKline), sendo que 67% e 70% respectivamente dos grupos placebo e dutasterida chegaram ao fim do estudo.[66]

Quanto aos efeitos adversos, os únicos correlacionados com a droga foram os sintomas sexuais, incluindo disfunção erétil, distúrbios ejaculatórios, perda da libido e ginecomastia. A incidência destes sintomas em 48 meses foi de menos de 1% no grupo da dutasterida, porém foram maiores no grupo da dutasterida em comparação ao grupo placebo nos primeiros 12 meses do estudo.[67]

Também foi demonstrado nos estudos controlados com placebo que não houve alterações laboratoriais significativas em ambos os grupos.[66] Após 6 meses de uso da dutasterida houve redução do PSA em 50%, que se manteve pelos 2 anos de duração do estudo. A partir daí, houve recomendação de solicitar nova dosagem do PSA após 6 meses de tratamento, devendo-se duplicar o valor do resultado para obtenção do valor real.

Finasterida *versus* dutasterida

Conhecendo-se a capacidade da dutasterida de inibir ambas as isoenzimas esperavam-se, teoricamente, melhores resultados em comparação à finasterida. No entanto, o estudo recentemente publicado, EPICS[63], demonstrou que não há diferença estatística entre as drogas. Ambas similarmente reduziram o volume prostático, melhoraram o fluxo urinário e a escala de sintomas. Em relação aos efeitos adversos na fase randomizada não houve diferença entre as drogas, porém após a fase em que houve conversão do uso de finasterida para dutasterida houve ocorrência de mais efeitos adversos no grupo que permaneceu com dutasterida, sendo esses dados confirmados por Kaplan et al.[68]

A meia-vida longa da dutasterida, aproximadamente de 5 semanas contra apenas 6 horas da finasterida poderia ser um fator importante para se utilizar a dutasterida como a droga de escolha no tratamento de pacientes com má adesão.[63]

A decisão sobre a terapia com os I5AR para o tratamento dos STUI-HPB deve ser baseada em critérios clínicos, no exame físico e em exames laboratoriais, portanto a presença de sintomas urinários, assim como o volume prostático, PSA e a idade são fatores determinantes para se utilizar essa classe de medicamentos, sendo importante ressaltar que os pacientes que apresentarem risco de progressão da HPB e, consequentemente, maior risco de desenvolverem complica-

ções como RUA e necessidade de tratamento cirúrgico terão a indicação apropriadamente ratificada de tratamento com I5AR de acordo com as diretrizes americanas.[69]

Uma segunda indicação para utilização dos I5aR seria em casos de hematúria refratária e supostamente correlacionada com a HPB[69], onde apenas a finasterida comprovadamente se mostrou eficaz.[70,71]

Combinações de drogas

Combinação α-bloqueador + inibidor de 5-α redutase

Os primeiros estudos que avaliaram a combinação α-bloqueador + I5AR tiveram seguimento inferior a um ano, e o benefício da combinação sobre o α-bloqueador isolado não foi demonstrado. Terazosina e finasterida foram avaliadas no estudo VA-COOP[72], alfuzosina e finasterida, no estudo ALFIN[73], e doxazosina e finasterida, no estudo PREDICT.[74] Os estudos que sucederam os anteriores avaliaram o efeito da combinação α-bloqueador + I5AR por períodos mais longos, explorando o conceito de que a HPB é uma doença progressiva.

O estudo MTOPS[18] teve como desfecho primário a progressão clínica da HPB (ao menos um dos seguintes critérios: aumento ≥ 4 pontos no índice de sintomas da AUA; aumento da creatinina atribuído a HPB; episódio de RUA; infecção do trato urinário (ITU) recorrente (≥ 2 episódios/ano) ou episódio de urossepse; ou incontinência urinária). Nele, a combinação doxazosina + finasterida foi comparada às monoterapias e ao placebo por um período maior do que quatro anos, em um total de 3.047 pacientes com STUI -HPB. Doxazosina, finasterida e a combinação reduziram o risco de progressão clínica da HPB (redução do risco relativo (RRR): 39%, 34% e 66%, respectivamente). A combinação foi significativamente mais efetiva que as monoterapias. A combinação e a finasterida foram igualmente efetivas na redução do risco de RUA e da necessidade de tratamento invasivo para HPB (RRR RUA: 68% e 81%, respectivamente; RRR cirurgia para HPB: 64% e 67%, respectivamente). A doxazosina isoladamente retardou o tempo para a ocorrência de RUA e tratamento invasivo, mas não reduziu o risco para esses eventos na duração total do estudo (RRR: 35% e 3%, respectivamente). Esse achado sugere que o crescimento progressivo da próstata no grupo doxazosina eventualmente superou o efeito da redução da obstrução uretral prostática, adquirido pelo relaxamento do músculo liso prostático pelo α-bloqueador. Por outro lado, a redução do risco de RUA e necessidade de cirurgia pode ser atribuída à redução do volume prostático, pelo I5AR. Em quatro anos, doxazosina, finasterida e a combinação obtiveram melhora significativa do escore de sintomas (-6,6; -5,6 e -7,4 pontos, respectivamente) e fluxo urinário máximo (4; 3,2 e 5,1 mL/s, respectivamente), comparadas ao placebo, porém a combinação foi significativamente superior. Os efeitos colaterais observados foram os comuns às classes farmacológicas. Comparado ao placebo, o uso de doxazosina foi associado à maior incidência de tontura, hipotensão postural e astenia; o uso de finasterida, à disfunção erétil, alteração da ejaculação e redução da libido; enquanto com o uso da combinação, os efeitos adversos se somaram.[18]

Com base nesses resultados, outro estudo de longo prazo (quatro anos) foi desenvolvido, o estudo CombAT.[75] Este foi dividido em duas fases, a primeira (dois anos) teve como desfecho primário a melhora do IPSS e a segunda (quatro anos), o tempo para evento e proporção de pacientes com RUA ou necessidade de tratamento cirúrgico para HPB. Com o objetivo de avaliar o efeito da combinação tansulosina + dutasterida, comparada às monoterapias na progressão da HPB, o estudo incluiu homens com sintomas moderados a severos, com volume prostático acima de 30 mL e PSA acima de 1,5 ng/mL. O estudo CombAT, diferentemente do MTOPS, não incluiu um grupo placebo. O uso da combinação levou a redução significativa do IPSS superior à dutasterida a partir de três meses e à tansulosina a partir de nove meses. Em contraste com o MTOPS, o CombAT mostrou que a combinação foi superior às monoterapias já no primeiro ano. No MTOPS, a redução do escore de sintomas com o uso da combinação foi significativamente maior que com o uso do I5AR (finasterida), mas não com o uso do α-bloqueador (doxazosina).[76] Em relação à progressão clínica da HPB, o uso da combinação reduziu significativamente o risco, comparado à dutasterida e à tansulosina (RR: 12,6%; 17,8% e 21,5%, respectivamente). O risco de RUA nos grupos foi respectivamente, 2,2%; 2,7% e 6,8% e o risco de cirurgia para HPB foi respectivamente 2,4%; 3,5% e 7,8%. Não houve diferença estatística entre a combinação e a dutasterida na redução do risco desses dois desfechos. O perfil de eventos adversos em cada grupo foi semelhante a do MTOPS e a taxa global foi significativamente maior no grupo que usou a combinação.[75,76] Como aproximadamente 60 a 80% dos homens com STUI-HPB são sexualmente ativos[77], a possibilidade de efeitos adversos sexuais aditivos na combinação (disfunção erétil, redução da libido e alteração da ejaculação, devido o I5AR e ejaculação retrógrada, devido ao α-bloqueador) deve ser discutida previamente com os pacientes.

Análises *post hoc* desses estudos foram realizadas, a fim de se obter mais informações sobre subgrupos de pacientes que se beneficiariam do uso da combinação α-bloqueador + I5AR. No estudo MTOPS o número necessário para tratar (NTT) global com a combinação para se prevenir um paciente de ser submetido a procedimento cirúrgico foi 25,9. Em pacientes com um PSA inicial maior que 4 ng/mL ou volume prostático maior que 40 mL, o NTT foi 23,1 e 15,9, respectivamente.[18] No estudo CombAT, a redução do risco relativo de RUA ou necessidade de cirurgia com o uso da combinação foi significativo apenas em homens com volume prostático maior que 42 mL. O risco relativo de RUA e necessidade de cirurgia com o uso da combinação, comparada à tansulosina foi 69,3% para homens com próstatas entre 42 e 57,8 mL e 72,6% para pacientes com próstatas maiores que 57,8 mL.[78] O tempo para se atingir superioridade estatística

na redução do IPSS com o uso da combinação também foi dependente do volume prostático basal. Em homens com próstatas menores que 42 mL, a combinação foi mai eficaz que a tansulosina a partir do mês 21, enquanto em homens com próstatas entre 42 e 58 mL e maiores do que 58 mL essa diferença ocorreu a partir de seis e três meses, respectivamente.[79] A dutasterida foi significativamente superior à tansulosina na redução do IPSS apenas em pacientes com próstatas maiores que 49 mL.[79]

As diferenças em alguns desfechos nos estudos MTOPS e CombAT são atribuídas a diferentes populações (volume prostático basal, PSA basal, idade, severidade dos sintomas). O estudo MTOPS não teve volume prostático mínimo como critério de inclusão e sua população apresentou em média próstatas com 36 mL, enquanto no estudo CombAT, o volume prostático médio foi 55 mL. Se por um lado, no estudo MTOPS a vantagem da combinação sobre as monoterapias foi moderada, no estudo CombAT esta foi mais pronunciada, o que provavelmente reflete o risco global de progressão da doença diferentemente nas populações dos dois estudos.

Combinação α-bloqueador + antimuscarínico

Homens com STUI mistos podem apresentar sintomas de armazenamento residuais com o tratamento direcionado apenas aos sintomas de esvaziamento. No entanto, há a questão de que o efeito inibitório dos antimuscarínicos sobre a contração detrusora possa teoricamente agravar a dificuldade de esvaziamento ou precipitar a RUA. Para esclarecer essa questão e avaliar a utilidade da combinação das drogas em homens com STUI mistos, estudos foram desenvolvidos. A maioria dos estudos sobre a combinação α-bloqueadores + antimuscarínicos utilizou a estratégia de adicionar o antimuscarínico ao tratamento em andamento com o α-bloqueador. Todos os estudos estabeleceram como critérios de inclusão pacientes com resíduo pós-miccional (RPM) menor do que 200 mL e Qmáx maior que 5 mL/s. O seguimento foi relativamente curto, 12 semanas, portanto dados de longo prazo não estão ainda disponíveis.[80-83]

O estudo TIMES[83] avaliou a eficácia e segurança do tratamento com tolterodina de liberação prolongada (LP), tansulosina, ou a combinação em homens com STUI mistos (esvaziamento e armazenamento). O estudo foi multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Os pacientes foram randomizados para o uso de placebo, tolterodina LP 4 mg, tansulosina 0,4 mg ou tolterodina LP + tansulosina, por 12 semanas. No grupo que usou a combinação, 80% dos pacientes relatou benefício com o tratamento, contra 62% que usaram placebo ($p < 0,001$), enquanto no grupo que usou tansulosina, 71% ($p = 0,06$ *versus* placebo) e no grupo que usou tolterodina LP, 65% relataram benefício ($p = 0,48$ *versus* placebo). O uso da combinação foi significativamente superior nesse desfecho comparado a todos os outros grupos. O uso da combinação tansulosina + tolterodina LP gerou melhora significativa em comparação com o placebo de todos os sintomas de armazenamento, avaliados por diário miccional. Após 12 semanas houve redução dos episódios de urgência, frequência miccional, urgeincontinência e número de micções noturnas. O uso de tolterodina LP levou a melhora significativa em relação ao placebo da urgeincontinência, enquanto com o uso de tansulosina, após 12 semanas, não houve melhora significativa de nenhuma variável. O IPSS total e o item qualidade de vida melhoraram significativamente no grupo combinação em relação ao placebo. O IPSS total também melhorou significativamente no grupo tansulosina, porém sem o mesmo efeito na qualidade de vida. O uso de tolterodina LP não obteve melhora significativa do IPSS total. O subescore de armazenamento do IPSS foi reduzido apenas no grupo combinação.[84] Em análises estratificadas, observou-se que em homens com PSA < 1,3 ng/dL ou volume prostático < 29 mL, o uso isolado de tolterodina LP foi capaz de melhorar os sintomas de armazenamento.[85,86] Todos os tratamentos foram, em geral, bem tolerados. A incidência de RUA, com necessidade de cateterismo foi baixa (combinação: 0,4%; tolterodina LP: 0,5%; tansulosina: 0% e placebo: 0%). Não houve alteração significativa do fluxo urinário máximo ou RPM em qualquer dos grupos.[83]

O estudo ASSIST[87] foi um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego que avaliou a eficácia e segurança da adição do uso da solifenacina em homens usando tansulosina para o tratamento de STUI e sintomas de armazenamento residuais. Os pacientes foram randomizados em três grupos: tansulosina + placebo, tansulosina + solifenacina 2,5 mg e tansulosina + solifenacina 5 mg. Em relação ao placebo, houve melhora significativa da urgência no grupo 5 mg e do número de micções em ambos os grupos. O subescore de armazenamento do IPSS e o questionário OABSS melhoraram significativamente nos dois grupos tansulosina + solifenacina, comparados ao grupo tansulosina + placebo. Não houve diferença entre os grupos quanto ao subescore de esvaziamento do IPSS ou fluxo urinário máximo. Houve aumento estatisticamente, mas não clinicamente (aproximadamente 20 mL), significativo do RPM nos grupos com adição da solifenacina. RUA ocorreu em quatro pacientes (1,9%) no grupo tansulosina + solifenacina 5 mg, que foi resolvida após cateterismo e interrupção da medicação.[87]

Em estudo clínico com avaliação urodinâmica, a segurança da combinação solifenacina e tansulosina com sistema controlado de absorção oral (OCAS) foi investigada em homens com obstrução infravesical. O estudo foi randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos e controlado com placebo. Os pacientes utilizaram tansulosina OCAS 0,4 mg + solifenacina 6 mg, tansulosina OCAS 0,4 mg + solifenacina 9 mg, ou placebo, por 12 semanas e foram avaliados urodinamicamente. Ambos os tratamentos foram não inferiores ao placebo ao final do tratamento em relação aos desfechos primários: pressão detrusora no fluxo máximo (pdet Qmáx) e Qmáx. A mudança média do RPM do basal ao fim do estudo foi significativamente maior nos grupos de tratamento em comparação ao placebo, no entanto esse valor não foi

clinicamente significativo (por volta de 20 mL). Ambos os tratamentos foram similares ao placebo em relação ao índice de contratilidade vesical e eficiência de esvaziamento vesical. RUA ocorreu em apenas um paciente do grupo OCAS 0,4 mg + solifenacina 6 mg. Esses resultados sugerem que a combinação não teve efeito negativo na função detrusora durante a micção em pacientes obstruídos.

A maioria dos estudos sobre a combinação de α-bloqueador e antimuscarínico não demonstrou aumento significativo na incidência de RUA.[80,82,83,88-90] Nos estudos em que a taxa de RUA foi maior nos grupos com adição do antimuscarínico comparado aos com adição de placebo, esta variou de 1,9 a 3%.[81,91] No entanto, estudos que incluíram grupos com apenas o placebo reportaram incidência de RUA ao redor de 1,8% e, portanto, considerando-se a incidência natural de RUA em pacientes com STUI, a taxa com o uso de antimuscarínicos torna-se ainda mais irrelevante. É importante ressaltar que todos esses estudos incluíram pacientes com limite máximo de RPM de 200 mL e Qmáx acima de 5 mL/s e, portanto, os dados não podem ser extrapolados para populações com possível maior risco de RUA.

Novas drogas

Inibidores da fosfodiesterase-5

Com base no efeito de relaxamento da musculatura lisa de drogas que estimulam a geração de AMPc e GMPc e na associação entre STUI e disfunção erétil (DE), o uso de inibidores da fosfodiesterase-5 (IFDE-5) parece ser uma alternativa lógica para o tratamento dos STUI-HPB. A observação de pacientes que apresentaram melhora dos STUI com o uso de IFDE-5 para DE, deu origem a diversos estudos clínicos.[92] O mecanismo de ação dos IFDE-5 nos STUI ainda precisa ser elucidado, mas há diversos possíveis mecanismos apontados, que incluem a estimulação da atividade do óxido nítrico/GMPc, a inibição da atividade da Rho-quinase, a modulação da hiperatividade do sistema autonômico e de nervos aferentes prostáticos e vesicais, o aumento da perfusão sanguínea pélvica e a redução da inflamação.[93]

Vários estudos clínicos foram publicados. Nestes, diferentes IFDE-5 (sildenafila, vardenafila e tadalafila) e a combinação de α-bloqueadores (alfuzosina ou tansulosina) e IFDE-5 foram comparados ao placebo ou a α-bloqueadores isolados. De acordo com revisões recentes, o uso isolado de IFDE-5 foi associado a melhora significativa do IPSS comparado ao placebo. A droga mais estudada e atualmente, com formulação de uso diário, é a tadalafila. A publicação mais recente avaliou tadalafila 5 mg, dose única diária ou tansulosina 0,4 mg, dose única diária, *versus* placebo em pacientes com STUI-HPB em um estudo clínico internacional randomizado, controlado com placebo, de 12 semanas de duração. O estudo não foi desenhado para mostrar não inferioridade ou superioridade da tadalafila sobre a tansulosina; portanto não houve comparação direta entre as duas drogas, apenas *versus* placebo. Ambas as drogas melhoraram o IPSS e o índice de impacto da HPB comparado ao placebo. A tadalafila foi a única a melhorar o índice de qualidade de vida do IPSS e a escala de satisfação com o tratamento, assim como o índice internacional de função erétil. Houve melhora do Qmáx nos dois grupos comparados ao placebo, o que é contrário a estudos prévios com a tadalafila.

A associação IFDE-5 e α-bloqueador melhorou significativamente o IPSS e o Qmáx comparado a α-bloqueadores isolados, porém os estudos são prelimiares e possuem amostras pequenas.[92,94]

Agonistas beta-3 adrenérgicos

Com base no efeito relaxante mediado por β-3 adrenoceptores na bexiga, agonistas β-3 seletivos estão sendo avaliados em estudos clínicos para o tratamento de sintomas de armazenamento. Mirabegron e solabegron são as drogas atualmente em avaliação. Até o momento, estudos com solabegron incluíram apenas mulheres.

A eficácia de mirabegron no alívio dos sintomas de armazenamento foi comprovada em estudos multicêntricos. O uso da droga promoveu melhora significativa da incontinência, frequência miccional, noctúria e urgência. A droga foi bem tolerada, com taxas de eventos adversos associados ao tratamento similares às do grupo placebo.[95,96]

A segurança do uso de mirabegron em 200 homens com STUI e obstrução infravesical foi avaliada por meio de estudo urodinâmico em um estudo randomizado controlado com placebo de não inferioridade. Os pacientes foram randomizados para o uso de mirabegron 50 mg, 100 mg ou placebo, por 12 semanas. As duas doses de mirabegron foram não inferiores ao placebo em relação ao Qmáx e pdet Qmáx. Da mesma forma, o índice de contratilidade vesical foi similar entre os grupos, o que sugere que a droga não influencia negativamente a contração miccional. No entanto, o RPM foi significativamente maior com o uso de mirabegron 100 mg comparado com placebo.[97]

NX-1207

A NX-1207 é uma droga em investigação clínica para o tratamento dos STUI-HPB, atualmente em fase 3. Ela consiste em uma nova proteína com propriedades pró-apoptóticas. A droga é injetada na zona transicional prostática guiada por ultrassom transretal. A injeção intraprostática de NX-1207 em ratos levou a redução de 40 a 47% do volume da glândula, o que se iniciou após 72 horas e se manteve por 12 meses. Resultados similares foram observados em cachorros. A droga produz morte celular focal por apoptose, o que leva a redução prostática e melhora sintomática em curto e longo prazo. No primeiro estudo clínico fase II controlado, multicêntrico, randomizado, duplo-cego nos EUA, três doses de NX-1207 (2,5; 5,0 e 10 mg) foram avaliadas em 175 homens. A dose de 2,5 mg foi selecionada por sua melhor relação dose-benefício (melhora média do escore de sintomas da AUA: 11,0). O segundo estudo foi de não inferioridade e avaliou duas doses (2,5 e 0,125 mg) e um comparador ativo aberto (finasterida).

A melhora média do escore de sintomas da AUA após 90 dias foi 9,71 pontos para NX-1207 2,5 mg (estatisticamente significativo) contra 4,13 pontos para finasterida e 4,29 para NX-1207 0,125 mg. Em 180 dias os resultados foram ainda positivos (NX-1207 2,5 mg não inferior à finasterida). Nenhum dos estudos clínicos avaliou desfechos de segurança ou eventos adversos sexuais. A droga está atualmente em investigação em estudos clínicos de fase 3 nos EUA. Os resultados desses estudos serão fundamentais para avaliar a viabilidade da NX-1207 como alternativa para o tratamento dos STUI-HPB.[98]

PRX302

A PRX302 é uma pró-toxina ativada por PSA, produzida por meio de uma proaerolisina modificada, a qual é o precursor inativo de uma proteína de uma bactéria citolítica formadora de poros. Portanto, a pró-toxina requer a ação proteolítica do PSA para sua ativação. Quando a droga foi injetada na próstata de cachorros, que não produz PSA, ela permaneceu inativa, enquanto em próstatas de macacos, que produzem PSA, houve ablação do tecido prostático.[99]

A eficácia e segurança da PRX302 foram avaliadas em estudos clínicos de fase 1 e 2 para o tratamento dos STUI-HPB. A droga foi injetada via perineal, sob controle ultrassonográfico em ambos os lados da zona transicional em pacientes refratários, intolerantes ou que recusavam tratamento farmacológico para STUI-HPB.[100] Na fase 1 (n = 15), os pacientes receberam concentrações crescentes, com volume constante de PRX302. Na fase 2 (n = 18), a concentração foi fixa e os volumes variaram. Em ambas as fases houve redução do IPSS total em todos os grupos. Na fase 1, não houve relação entre dose e resposta. Na fase 1 e 2, respectivamente, uma redução no IPSS ≥ 30% foi observada em 73% e 67% dos pacientes, após 90 dias e em 64% e 67% dos pacientes, após um ano. Os pacientes também relataram melhora na qualidade de vida e redução do volume prostático foi observado em um ano. A maioria dos pacientes apresentou redução ≥ 20% no volume prostático. As injeções de volumes maiores que 1 mL obtiveram os melhores resultados. O tratamento não alterou a função erétil e os eventos adversos foram leves a moderados e transitórios. As pequenas amostras de pacientes nos estudos são limitações importantes, no entanto, os resultados preliminares de eficácia e segurança com o uso de PRX302 como um tratamento minimamente invasivo para STUI-HPB são promissores. Estudos com maior número de pacientes são necessários para avaliar esses resultados iniciais e testar a segurança de doses repetidas da medicação, já que existe a possibilidade de resposta imunológica contra a toxina.[100]

Conclusões

O tratamento farmacológico é, geralmente, a primeira alternativa para o tratamento de pacientes com STUI-HPB. Os α-bloqueadores e os I5AR são terapias consagradas na prática clínica e na literatura, com diversos estudos de curto e longo prazo, e são, nesta ordem, as classes de drogas mais prescritas. Recentemente, com base no conceito de que a HPB é uma doença progressiva e que existem grupos de pacientes com maior propensão à progressão, estudos destacaram o benefício da associação dessas duas classes.

As diferentes categorias de STUI em homens geralmente se sobrepõem, o que gera a necessidade de um tratamento mais abrangente, direcionado ao tipo de sintoma. A adição de medicações indicadas para os STUI de armazenamento, como os antimuscarínicos, às clássicas drogas utilizadas para os STUI de esvaziamento, indica essa tendência.

Novos fármacos têm sido introduzidos no armamentário terapêutico dos STUI-HPB. Alguns, como os IFDE5 estão atualmente em uso, porém ainda com resultados de curto prazo na literatura. Outras drogas estão em fase de estudo clínico e, portanto, sem aprovação para prática clínica. Embora alguns agentes possam ser alternativas promissoras, estudos de longo prazo e com amostra relevante de pacientes são necessários para que se possa avaliar seu possível benefício.

Referências

1. Roehrborn CG. Male lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). Med Clin North Am. 2011 Jan;95(1):87-100.
2. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. Eur Urol. 2006 Apr;49(4):651-8.
3. Roosen A, Chapple CR, Dmochowski RR, Fowler CJ, Gratzke C, Roehrborn CG, et al. A refocus on the bladder as the originator of storage lower urinary tract symptoms: a systematic review of the latest literature. Eur Urol. 2009 Nov;56(5):810-9.
4. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn. 2002;21(2):167-78.
5. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol. 1984 Sep;132(3):474-9.
6. Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: an overview. Rev Urol. 2005;7 Suppl 9:S3-S14.
7. Abrams P. Benign prostatic hyperplasia has precise meaning. BMJ. 2001 Jan 13;322(7278):106.
8. Laniado ME, Ockrim JL, Marronaro A, Tubaro A, Carter SS. Serum prostate-specific antigen to predict the presence of bladder outlet obstruction in men with urinary symptoms. BJU Int. 2004 Dec;94(9):1283-6.
9. Eckhardt MD, van Venrooij GE, Boon TA. Symptoms, prostate volume, and urodynamic findings in elderly male volunteers without and with LUTS and in patients with LUTS suggestive of benign prostatic hyperplasia. Urology. 2001 Dec;58(6):966-71.
10. Rodrigues P, Hering F, Meller A, D'Imperio M. Outline of 3,830 male patients referred to urodynamic evaluation for lower urinary tract symptoms: how common is infravesical outlet obstruction? Urol Int. 2009;83(4):404-9.
11. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Eur Urol. 2006 Dec;50(6):1306-14; discussion 14-5.
12. Abdel-Aziz KF, Lemack GE. Overactive bladder in the male patient: bladder, outlet, or both? Curr Urol Rep. 2002 Dec;3(6):445-51.
13. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in america project: benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2008 May;179(5 Suppl):S75-80.
14. Andersson KE. LUTS treatment: future treatment options. Neurourol Urodyn. 2007 Oct;26(6 Suppl):934-47.
15. Appell RA. Male lower urinary tract symptoms: treatment with a-blockers, 5-a-reductase inhibitors, antimuscarinics, or a combination. Curr Urol Rep. 2007 Sep;8(5):370-2.
16. Chapple C. Systematic review of therapy for men with overactive bladder. Can Urol Assoc J. 2011 Oct;5(5 Suppl 2):S143-5.
17. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol. 2010 Jan;57(1):123-31.

18. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med. 2003 Dec 18;349(25):2387-98.
19. Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, Chapple CR, Bavendam T, Guan Z. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. Int J Clin Pract. 2011 Apr;65(4):487-507.
20. M. Oelke AB, A. Descazeaud, M. Emberton, S. Gravas, M.C. Michel, J. N'Dow, J. Nordling, J.J. de la Rosette. EAU Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU Guidelines [serial on the Internet]. 2012: Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_LUTS_LR%20May%209th%202012.pdf.
21. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. Br J Urol. 1976 Aug;48(4):255-63.
22. Lepor H. The pathophysiology of lower urinary tract symptoms in the ageing male population. British Journal of Urology. 1998 Mar;81.
23. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Anti-desmin vs. anti-actin for quantifying the area density of prostate smooth. Prostate. 1992;20(4):259-67.
24. Kobayashi S, Tang R, Shapiro E, Lepor H. characterization and localization of prostatic-alpha(1) adrenoceptors using radioligand receptor-binding on slide-mounted tissue section. Journal of Urology. 1993 Dec;150(6).
25. AUA Clinical Guidance on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). American Urological Assossiation Guidelines [serial on the Internet]. 2010: Available from: http://www.auanet.org/content/clinical-practice-guidelines/clinical-guidelines.cfm?sub=bph.
26. Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, Allen LF, Caron MG, Lefkowitz rj. identification, quantification, and localization of messenger-rna for 3 distinct alpha1 adrenergic-receptor subtypes in human prostate. Journal of Urology. 1993 Aug;150(2).
27. Malloy BJ, Price DT, Price RR, Bienstock AM, Dole MK, Funk BL, et al. Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. J Urol. 1998 Sep;160(3 Pt 1):937-43.
28. Smith MS, Schambra UB, Wilson KH, Page SO, Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptors in human spinal cord: specific localized expression. Brain Res Mol Brain Res. 1999 Jan 8;63(2):254-61.
29. Lepor H, Kazzazi A, Djavan B. alpha-Blockers for benign prostatic hyperplasia: the new era. Current Opinion in Urology. 2012 Jan;22(1).
30. Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A, Narayan P, Soloway M, Lowe F, et al. A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of. J Urol. 1992 Nov;148(5):1467-74.
31. Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, Kaplan SA, Lloyd LK, Milam DE, et al. The Hytrin Community Assessment Trial study: a one-year study of terazosin versus. Urology. 1996 Feb;47(2):159-68.
32. Lepor H. Long-term efficacy and safety of terazosin in patients with benign prostatic. Urology. 1995 Mar;45(3):406-13.
33. Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG, Roy J, Gaffney M, Ice K, et al. doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild-to-moderate essential-hypertension - a double-blind, placebo-controlled dose-response multicenter study. Journal of Urology. 1995 Jul;154(1).
34. Lepor H, Kaplan SA, Klimberg I, Mobley DF, Fawzy A, Gaffney M, et al. Doxazosin for benign prostatic hyperplasia: Long-term efficacy and safety in hypertensive and normotensive patients. Journal of Urology. 1997 Feb;157(2).
35. Kirby RS, Quinn S, Mallen S, Jensen D. Doxazosin controlled release vs tamsulosin in the management of benign prostatic hyperplasia: an efficacy analysis. International Journal of Clinical Practice. 2004 Jan;58(1).
36. de Reijke TM, Klarskov P. Comparative efficacy of two alpha-adrenoreceptor antagonists, doxazosin and. BJU Int. 2004 Apr;93(6):757-62.
37. Kirby RS. doxazosin in benign prostatic hyperplasia - effects on blood -pressure and urinary flow in normotensive and hypertensive men. Urology. 1995 Aug;46(2).
38. Kenny BA, Miller AM, Williamson IJR, Oconnell J, Chalmers DH, Naylor AM. Evaluation of the pharmacological selectivity profile of alpha 1 adrenoceptor antagonists at prostatic alpha 1 adrenoceptors: Binding, functional and in vivo studies. British Journal of Pharmacology. 1996 Jun;118(4).
39. Lepor H, Tamsulosin Investigator G. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Urology. 1998 Jun;51(6).
40. Narayan P, Tewari A, Grp USS. A second phase III multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. Journal of Urology. 1998 Nov;160(5).
41. Wilt TJ, Macdonald R, Rutks I. WITHDRAWN: Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2011(9):Cd002081.
42. Wolters JP, Hellstrom WJ. Current concepts in ejaculatory dysfunction. Rev Urol. 2006;8 Suppl 4:S18-25.
43. Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B, Holmes S, Martínez-Sagarra JM, Scarpa RM, et al. Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia (LUTS/BPH): Efficacy and Tolerability in a Placebo and Active Comparator Controlled Phase 3a Study. Eur Urol Suppl. 2005;4(2):33-44.
44. Jardin A, Bensadoun H, Delauchecavallier MC, Attali p. alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. Lancet. 1991 Jun 15;337(8755).
45. Jardin A, Bensadoun H, Delauchecavallier MC, Stallabourdillon A, Attali P, Sulher A, et al. long-term treatment of benign prostatic hyperplasia with alfuzosin - a 24-30-month survey. British Journal of Urology. 1994 Nov;74(5).
46. van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, van Cangh P, Grp AS. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. European Urology. 2000 Mar;37(3).
47. van Kerrebroeck P, Jardin A, van Cangh P, Laval KU, Grp AS. Long-term safety and efficacy of a once-daily formulation of alfuzosin 10 mg in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: Open-label extension study. European Urology. 2002 Jan;41(1).
48. Van Moorselaar RJA, Hartung R, Emberton M, Harving N, Matzkin H, Elhilali M, et al. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. Bju International. 2005 Mar;95(4).
49. Tatemichi S, Kobayashi K, Maezawa A, Kobayashi M, Yamazaki Y, Shibata N. alpha(1)-adrenoceptor subtype selectivity and organ specificity of silodosin (KMD-3213). Yakugaku Zasshi-Journal of the Pharmaceutical Society of Japan. 2006 Mar;126.
50. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid Efficacy of the Highly Selective alpha(1A)-Adrenoceptor Antagonist Silodosin in Men With Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia: Pooled Results of 2 Phase 3 Studies. Journal of Urology. 2009 Jun;181(6).
51. Carson C, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. Urology. 2003 Apr;61(4).
52. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. the development of human benign prostatic hyperplasia with age. Journal of Urology. 1984;132(3):474-9.
53. Habib FK, Ross M, Bayne CW, Grigor K, Buck AC, Bollina P, et al. The localisation and expression of 5 alpha-reductase Types I and II mRNAs in human hyperplastic prostate and in prostate primary cultures. Journal of Endocrinology. 1998 Mar;156(3).
54. Foster CS. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Prostate. 2000 2000.
55. Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 alpha-reductase inhibitor. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004 May;89(5).
56. Gormley GJ, Stoner E, Rittmaster RS, Gregg H, Thompson DL, Lasseter KC, et al. effects of finasteride (mk-906), a 5-alpha-reductase inhibitor, on circulating androgens in male-volunteers. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1990 Apr;70(4).
57. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperatomcginley J, Walsh PC, McConnell JD, et al. the effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. New England Journal of Medicine. 1992 Oct 22;327(17).
58. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, et al. Efficacy and safety off finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: Results of a 2-year randomized controlled trial (the prospect Study). Canadian Medical Association Journal. 1996 Nov 1;155(9).
59. Norman RW, Coakes KE, Wright AS, Rittmaster rs. androgen metabolism in men receiving finasteride before prostatectomy. Journal of Urology. 1993 Nov;150(5).
60. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. New England Journal of Medicine. 1998;338(9):557-63.
61. Stoner E, Andriole GL, Boake R, Bracken BR, Brannan W, Fuselier H, et al. 3-year safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urology. 1994 Mar;43(3).
62. Parsons JK, Schenk JM, Arnold KB, Messer K, Till C, Thompson IM, et al. Finasteride Reduces the Risk of Incident Clinical Benign Prostatic Hyperplasia. European Urology. 2012 Aug;62(2).
63. 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 International. 2011 Aug;108(3).

64. Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, Johansson JE, Kontturi M, et al. can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia - a 2-year placebo-controlled study. Urology. 1995 Nov;46(5).
65. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G, Investigators AS. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology. 2002 Sep;60(3).
66. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European Urology. 2003 Jul;44(1).
67. Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, Siami P, Ramsdell J, Zinner N. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. Bju International. 2005 Sep;96(4).
68. Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, Scofield S, Te AE. A 5-year retrospective analysis of 5α-reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. Int J Clin Pract. 2012 Nov;66(11):1052-5.
69. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Journal of Urology. 2011 May;185(5).
70. Miller MI, Puchner PJ. Effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up. Urology. 1998 Feb;51(2):237-40.
71. Foley SJ, Soloman LZ, Wedderburn AW, Kashif KM, Summerton D, Basketter V, et al. A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. J Urol. 2000 Feb;163(2):496-8.
72. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. N Engl J Med. 1996 Aug 22;335(8):533-9.
73. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavallier MC, et al. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. Eur Urol. 1998 Sep;34(3):169-75.
74. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. Urology. 2003 Jan;61(1):119-26.
75. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol. Jan;57(1):123-31.
76. 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 Feb;179(2):616-21; discussion 21.
77. Rosen RC, Wei JT, Althof SE, Seftel AD, Miner M, Perelman MA. Association of sexual dysfunction with lower urinary tract symptoms of BPH and BPH medical therapies: results from the BPH Registry. Urology. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Mar;73(3):562-6.
78. 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. Mar;107(6):946-54.
79. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Becher E, Minana B, et al. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. Eur Urol. 2009 Feb;55(2):461-71.
80. Chapple C, Herschorn S, Abrams P, Sun F, Brodsky M, Guan Z. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. Eur Urol. 2009 Sep;56(3):534-41.
81. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, et al. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms--ASSIST, randomized controlled study. Urology. Jul;78(1):126-33.
82. Nishizawa O, Yamaguchi O, Takeda M, Yokoyama O. Randomized Controlled Trial to Treat Benign Prostatic Hyperplasia with Overactive Bladder Using an Alpha-blocker Combined with Anticholinergics. LUTS. 2011;3:29 - 35.
83. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. JAMA. 2006 Nov 15;296(19):2319-28.
84. Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score. BJU Int. 2008 Nov;102(9):1133-9.
85. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. Urology. 2008 Nov;72(5):1061-7; discussion 7.
86. Roehrborn CG, Kaplan SA, Jones JS, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms including overactive bladder symptoms: effects of prostate size. Eur Urol. 2009 Feb;55(2):472-9.
87. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, et al. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms--ASSIST, randomized controlled study. Urology. 2011 Jul;78(1):126-33.
88. Lee KS, Choo MS, Kim DY, Kim JC, Kim HJ, Min KS, et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. J Urol. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1334-8.
89. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, Armstrong RB, Orman C, Aquilina JW, et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mayo Clin Proc. 2008 Sep;83(9):1002-10.
90. Oelke M, Murgas S, Baumann I, Schnabel F, Michel MC. Efficacy of propiverine ER with or without alpha-blockers related to maximum urinary flow rate in adult men with OAB: results of a 12-week, multicenter, non-interventional study. World J Urol. Apr;29(2):217-23.
91. Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. J Urol. 2009 Dec;182(6):2825-30.
92. Martinez-Salamanca JI, Carballido J, Eardley I, Giuliano F, Gratzke C, Rosen R, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms: critical analysis of current evidence. Eur Urol. 2011 Sep;60(3):527-35.
93. Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG, et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. Neurourol Urodyn. 2011 Mar;30(3):292-301.
94. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2012 May;61(5):994-1003.
95. Khullar V, Cambronero J, Stroberg P, Angulo J, Boerrigter P, Blauwet MB, et al. The efficacy and tolerability of mirabegron in patients with overactive bladder-results from a European-Australian Phase III trial.Eur Urol Suppl 2011;10(2):278-9.
96. Nitti VW, Herschorn S, Auerbach S, Ayers M, Lee M, Martin N. The efficacy and safety of mirabegron in patients with overactive bladder syndrome - results from a North-American Phase III trial. Eur Urol Suppl. 2011;10(2):278.
97. Nitti V, Rosenberg S, Mitcheson HD, H W, Fakhoury A, Martin N. Randomized, multicenter phase II study evaluating the urodynamic safety of Mirabegron in males with lower urinary tract symptoms (LUTS) and bladder outlet obstruction (BOO). J Urol Suppl 2012;187(4S):756.
98. Shore N. NX-1207: a novel investigational drug for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Expert Opin Investig Drugs. 2010 Feb;19(2):305-10.
99. Williams SA, Merchant RF, Garrett-Mayer E, Isaacs JT, Buckley JT, Denmeade SR. A prostate-specific antigen-activated channel-forming toxin as therapy for prostatic disease. J Natl Cancer Inst. 2007 Mar 7;99(5):376-85.
100. Denmeade SR, Egerdie B, Steinhoff G, Merchant R, Abi-Habib R, Pommerville P. Phase 1 and 2 studies demonstrate the safety and efficacy of intraprostatic injection of PRX302 for the targeted treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2011 May;59(5):747-54.

Capítulo 83

Dr. Marcos Paulo Freire
Dr. Roberto Soler
Dr. Rogério Simonetti Alves

Tratamento cirúrgico da hiperplasia benigna da próstata

Palavras-chave: hiperplasia benigna da próstata, tratamento cirúrgico, ressecção transuretral de próstata, cirurgia minimamente invasiva, sintomas do trato urinário inferior

Introdução

Os sintomas do trato urinário inferior (STUI) secundários à hiperplasia benigna da próstata (HPB) são muito prevalentes na população masculina. Estima-se que 20% dos homens entre 50 e 70 anos apresentam sintomas moderados ou graves. Esta porcentagem sobe para 40%, quando avaliados pacientes com idades acima de 70 anos.[1]

Classicamente, o tratamento cirúrgico para a obstrução infravesical (OIV) secundária à HPB compreende técnicas de cirurgia convencional a céu aberto, como a prostatectomia transvesical ou a prostatectomia suprapúbica (Millin), e técnicas transuretrais como a ressecção transuretral da próstata (RTUp) ou a incisão transuretral da próstata (iTUP).[2,3]

Com a missão de diminuir a ocorrência de efeitos adversos e manter as mesmas taxas de sucesso clínico, novas técnicas vêm sendo desenvolvidas. Nesse cenário, o maior desafio das novas ténicas é comprovar eficácia e segurança em longo prazo, com resultados que sejam pelo menos similares ao da RTUp convencional.

Para glândulas com aumento de volume leve a moderado (< 80g), a RTUp é considerada há anos o procedimento "padrão ouro" para o tratamento da OIV secundária à HBP, enquanto a cirurgia a céu aberto é destinada ao tratamento de pacientes com glândulas mais volumosas.[3]

De forma geral, o tratamento cirúrgico da HBP está indicado nos casos em que há sintomas do trato urinário inferior moderados a graves, apresentando falha no tratamento clínico com alfabloqueadores e/ou inibidores da 5-alfa-redutase, história de retenção urinária aguda, infecções urinárias de repetição, hematúria recorrente, lesão do trato urinário superior secundária à obstrução infra-vesical ou litíase vesical.

O objetivo deste capítulo é discurtir as técnicas disponíveis para o tratamento das OIV secundárias à HBP disponíveis atualmente no arsenal urológico.

Ressecção Transuretral de Próstata (RTUp) e Incisão Transuretral da Próstata (ITUp)

A RTUp foi desenvolvida nos EUA entre as décadas de 20 e 30. Ao longo dos anos, foi se desenvolvendo e ganhando popularidade na comunidade urológica e apesar do desenvolvimento de novas técnicas para abordagem das OIV (incluindo as técnicas a laser) a RTUp ainda representa o "padrão ouro" para o tratamento cirúrgico da Hiperplasia Benigna da Próstata.

As indicações para a realização da RTUp são as mesmas descritas anteriormente, devendo-se ressaltar que a introdução das terapias medicamentosas alterou o padrão de indicação do procedimento cirúrgico ao longo dos anos.

Atualmente, a terapia medicamentosa atua como primeira linha no tratamento cirúrgico das OIV, deixando o tratamento cirúrgico reservado para os casos em que há falha do tratamento clínico ou quando há alguma complicação secundária à obstrução.

Dessa forma, a tendência atual é que a terapia cirúrgica esteja sendo indicada para próstatas maiores e para pacientes com maiores complicações secundárias à OIV. Mayer realizou estudo comparativo entre pacientes submetidos à RTUp nas últimas três décadas e demonstrou que nesse período

houve aumento no volume prostático médio dos pacientes submetidos a RTUp. Além disso, houve aumento no volume prostático ressecado com menor tempo de cirurgia, provável reflexo do aprimoramento tecnológico obtido introduzido nesse período. No entanto, demontrou-se um aumento nos casos de retenção urinária pós-operatória, o que em última análise pode refletir a indicação cirúrgica mais tardia, aumentando os índices de disfunção detrusora secundária à OIV.[4]

O volume prostático limite para a realização da RTUp é objeto de discussão dentro da comunidade urológica. Esta questão é importante pelo fato de que próstatas com grande volume requerem maior tempo de ressecção para o alívio da OIV, o que leva a um maior risco de desenvolvimento da síndrome de absorção hídrica (ou síndrome pós-RTU).

Ocorrendo em cerca de 2% dos pacientes submetidos a RTUp, a síndrome de absorção hídrica acomete com maior frequência os pacientes cuja próstata possui mais que 45 cm^3 de volume e quando o tempo de ressecção supera 90 minutos, sendo a sua principal causa a hiponatermia dilucional. Os sintomas caractetrísticos são confusão mental, náuseas, vômitos, hipertensão, braquicardia e distúrbios visuais. [2,5,6]

Obviamente, o risco para o desenvolvimento dessas síndrome aumenta em decorrência do volume prostático e do tempo de ressecção cirúrgica. Em última análise, o risco depende basicamente do volume ressecado pelo tempo de cirurgia, variável afetada diretamente pela experiência do cirurgião. Notoriamente, cirurgiões mais experientes ressecam maior volume prostático em menor tempo, enquanto cirurgiões menos experientes ressecam menor volume prostático em maior tempo. Dessa forma, o limite de volume prostático a ser ressecado por meio da RTUp varia de acordo com a experiência do cirurgião e do serviço onde esse profissional atua. De forma geral, a literatura recomenda que a RTUp seja realizada em próstatas com volume entre 30 e 80 cm^3.[7] Com relação à técnica anestésica, várias modalidades foram descritas, desde a realização do procedimento sob anestesia local até sob anestesia geral. De forma geral, as técnicas envolvendo anestesia espinhal são as mais indicadas, pois dessa forma pode-se monitorar a evolução do paciente durante o procedimento cirúrgico, identificando-se a presença de sintomas relacionados à absorção hídrica excessiva.

Tendo-se em mente o risco de infecções do trato urinário, deve-se administrar antibioticoterapia profilática em todos os pacientes submetidos a RTUp. As recomendações da *Associação Americana de Urologia (AUA)* sugerem a administração de fluoroquinolonas ou sulfametoxazol-trimetropim, como anitbióticos de escolha para profilaxia antimicrobiana por um período máximo de 24 horas. Como alternativas, sugere-se a associação de um aminoglicosídeo com ampicilina; cefalosporinas de primeira ou segunda geração; e associação de amoxicilina com clavulanato.[8]

Apesar de permanecer como "padrão ouro" para o tratamento das OIV, a RTUp não é um procedimento cirúrgico isento de complicações. Em recente estudo multicêntrico, houve uma taxa de 11,1% de complicações relacionadas ao procedimento.[9] Recentemente, Mandal descreveu as complicações cirúrgicas utilizando o Sistema Clavien de Classificação Modificado, observando que a grande maioria das complicações pós-RTUp (90%) são classificadas como complicações graus I,II e III, ou seja, limitadas a desvios do curso normal pós-operatório, requerendo terapias medicamentosas, antibioticoterapia para infecções de sítio cirúrgico, transfusões sanguíneas e pequenas intervenções cirúrgicas. Apenas 10% das complicações foram classificadas como grau IV – disfunção de orgãos, incluindo diálise (8%) e grau V – morte (1%). Nesse estudo, a taxa global de complicações perioperatórias foi de 20%, sendo as mais comuns: retenção urinária (6,7%), hematúria intermitente (4,5%), febre (3%), infecções do trato urinário (3%), sangramento com necessidade de transfusão sanguínea (2,2%) e obstrução do cateter por coágulos (5%). Além disso, homens com índice de comorbidades de Charlson elevados, apresentaram maior taxa de complicações.[10]

A incisão transuretral da próstata consiste em técnica descrita por Orandi em 1969 que promove resolução do quadro de OIV sem remoção tecidual. A cirurgia descrita inicialmente foi modificada ao longo dos anos. Atualmente a técnica mais popular consiste na realização de 2 incisões prostáticas às 5 e às 7 horas, interessando parenquima e cápsula da próstata, tendo como pontos de referência os óstios ureterais e o *veromontanum*. Uma variação dessa técnica é a realização de uma única incisão às 6 horas.

A incisão transuretral da próstata é técnica recomendada especialmente para próstatas com volumes menores do que 30 cm^3 e que não possuam lobo mediano potencialmente obstrutivo.

Ressecção transuretral de próstata bipolar e plasmavaporização

Com a introdução da RTUP com eletrocautério bipolar, algumas vantagens em termos de segurança com o método de ressecção convencional foram atingidas. Na RTUP bipolar, ambos os eletrodos, ativo e de retorno, são incorporados no mesmo eixo. Dessa forma, a energia completa o circuito entre os dois eletrodos localmente, não sendo dissipada. A grande vantagem desse método reside no fato de que o procedimento pode ser realizado em meio fluido condutivo (solução salina). Portanto, os riscos de hiponatremia dilucional e síndrome da RTU são eliminados.[11]

A partir dessa tecnologia, um sistema de vaporização plasmacinética bipolar foi desenvolvido. A plasmavaporização da próstata é realizada com o eletrodo em direto contato com o tecido (técnica de "aspirador"). A técnica é similar à empregada na RTUP, com início no colo vesical, progredindo para os lobos laterais e anterior e, finalmente, para a porção apical da próstata. Após finalizada a vaporização, no nível das fibras da cápsula, uma cavidade similar à da RTUP é obtida.[12]

O primeiro sistema desenvolvido foi o *Gyrus® Plas-*

maKinectic® Tissue Management System (plasma V®), que mostrou eficácia similar em longo prazo à RTUP monopolar, com menor sangramento intraoperatório e tempo de internação.[13] No entanto, a melhor eficácia em longo prazo não foi constatada em outro estudo comparativo com RTUP monopolar.[14]

Recentemente, um avanço da técnica foi introduzido na prática clínica, o TURis®-PVP (*Transurethral Resection of the Prostate in Saline-Plasmavaporization* – RTUP em salina-plasmavaporização), que utiliza um eletrodo de vaporressecção em forma de cogumelo (*plasma button*).

Um estudo prospectivo, randomizado comparou o TURis -PVP com a RTU monopolar e RTU bipolar, em 510 pacientes com OIV/HPB, em seguimento de 18 meses. O uso do TURis-PVP foi associado a redução significativa das taxas de perfuração de cápsula prostática, sangramento intraoperatório e queda da hemoglobina. No grupo tratado com RTUP monopolar houve maior incidência de hematúria pós-operatória, transfusão sanguínea e retenção por coágulos. O tempo cirúrgico foi significativamente menor no grupo TURis-PVP e o tempo de cateterismo e internação foram mais curtos nesse grupo, seguido do grupo RTU bipolar, comparado ao grupo RTU monopolar. As taxas de retratamento, esclerose de colo vesical e re-cateterização foram menores nos pacientes tratados com TURis-PVP. As taxas de estenose de uretra e sintomas irritativos foram similares nos três grupos. Em todos os períodos avaliados, o IPSS e Qmax foram significativamente melhores no grupo TURis-PVP comparado a RTU bipolar e RTU monopolar (média em 18 meses: 5,0 *versus* 7,9 *versus* 8,3 e 23,7 mL/s *versus* 20,6 mL/s *versus* 20,2 mL/s, respectivamente).[15] Em outro estudo prospectivo randomizado, o TURis-PVP foi comparado a RTUP monopolar em 155 pacientes com OIV/HPB por até seis meses. Resultados de eficácia e taxas de complicações foram similares aos obtidos no estudo acima.[16]

Os bons resultados inicias em termos de eficácia e segurança da plasmavaporização de próstata são promissores. No entanto, assim como com qualquer nova técnica cirúrgica, estudos com seguimento longo e de prática clínica são essenciais para seu estabelecimento como técnica operatória padrão para o tratamento da OIV/HPB.

Prostatectomia a laser

Diferentes técnicas podem ser empregadas com o uso dos laseres no tratamento dos STUI-HPB: coagulação, vaporização, ressecção e enucleação. Os fatores que conferem a possibilidade de se utilizar um ou outro tipo de técnica são o comprimento de onda, a potência e o modo de emissão (contínua ou pulsada) de cada laser.

A interação do feixe do laser com o tecido é uma característica extremamente importante e depende da reflexão, dispersão e absorção. A luz é convertida em energia térmica dependendo da absorção do tecido, acarretando elevação da temperatura do tecido, produzindo coagulação ou vaporização. Para ocorrer a absorção é necessário um cromóforo, como oxiemoglobina e água. Outra importante característica do laser é a profundidade da penetracão óptica no tecido, para cada comprimento de onda específico. Essa propriedade confere ação mais focada na superfície (desejada) ou maior extensão de necrose profunda (indesejada).[17]

As primeiras descrições de uso de laser em próstata datam de 1992, com a utilização de um Nd:YAG (neodimium: ytrium-alluminum-garnet) para ablação prostática em 3 pacientes com OIV por HBP.[18,19]

Em 1994, Gilling descreveu o uso do Ho:YAG (*Holmium: ytrium-alluminum-garnet)* em associação com o Nd:YAG laser para coagulação prostática.[20] Tais estudos culminaram com as técnicas de ablação prostática com Ho:YAG laser (*HoLAP – Holmium Laser Ablation of the Prostate*) e enucleação prostática (*HoLEP – Holmium Enucleation of the Prostate)*.[21]

Nos últimos anos, técnicas de vaporização fotosseletiva prostática (*PVP – photoselective vaporization of the prostate*) vêm ganhando espaço significativo na comunidade científica urológica. Essas técnicas envolvem o uso do KTP *(potassium-titanyl-phosphate)* de 60W e, mais recentemente, de 80W, além de sistemas de *lithium triborate* de 120W.

Esses sistemas permitem a realização de ablação prostática com alta eficiência, bons resultados funcionais e baixa morbidade.

Mais recentemente, houve o desenvolvimento dos sistemas de diodo para vaporização prostática e técnicas de enucleação por *Thulium Laser*, que ainda precisam de estudos em longo prazo para que possam se firmar como alternativas confiáveis para o tratamento da OIV/HBP.

Algumas das tecnologias iniciais de laser foram abandonadas em função der altas taxas de complicações e resultados imprevisíveis. Avanços na tecnologia dos laser, um melhor entendimento das interações físicas com o tecido, melhorias técnicas (potência, fibras) e expansão da experiência clínica levaram a técnicas mais refinadas e aparelhos que passaram a competir com a RTUp convencional.

Tipos de laser mais utilizados para o tratamento das OIVs/HBP

O **KTP Laser** emite luz em um comprimento de onda de 532 nm gerando uma luz verde. Tem intensa afinidade por hemoglobina e pouca absorção pela água. Produz um nível intermediário de coagulação e vaporização. Sua penetração tecidual é 50% menor em comparação ao Nd:YAG Laser, sendo mensurada em 8 mm.

Bouchier-Hayes comparou a eficácia do KTP Laser 80W com a RTUp, obtendo resultados semelhantes em termos de tempo de cirurgia, melhora de IPSS e Qmáx após 12 meses. O tempo de cateterização (TC) e o tempo de internação (TI) foram significativamente menores no grupo KTP (TC: 44,2 h *versus* 13,8 h; TI: 3,28 dias *versus* 1,1 dia). Os autores concluiram que o procedimento é seguro, tem boas taxas de resposta clínica com pouca morbidade e resultados semelhantes aos obtidos com a RTUp convencional.[22]

A última geração, o *Green Light 180-W XPS*, utiliza uma nova fibra para melhorar a eficácia, especialmente para próstatas mais volumosas. Uma série de pacientes foi prospectivamente seguida em média por 5,8 meses. O estudo revelou melhora significativa dos parâmetros clínicos e baixa taxa de complicações perioperatórias. O estudo não foi comparativo com outras técnicas e tem seguimento curto e, portanto, os resultados ainda precisam ser comprovados em estudos mais criteriosos.[23]

Os pontos desfavoráveis das técnicas ablativas, são a impossibilidade de recuperação tecidual para avaliação anatomopatológica e a impossibilidade de reutilização das fibras, o que gera custos adicionais ao procedimento.

O **Holmium-YAG laser** emite luz num comprimento de onda de 2100 nm de forma pulsada. É quase completamente absorvido pela água; logo a penetração tecidual é mínima, estimada em 5 mm. Produz vaporização tecidual de forma intensa, sendo sua utilização viável para ablação e dissecção prostática com subsequente enucleação. Tem menor propriedade hemostática do que os tipos de laser com ondas contínuas.

Dentre as técnicas ablativas, a vaporização prostática com uso de Ho:YAG laser é o procedimento que apresenta maior tempo de seguimento. As primeiras séries de casos publicados datam de 1995.[20,21] Gilling publicou os resultados após 7 anos de seguimento em pacientes submetidos a ablação prostática com Holmium Laser. Os resultados foram bastante satisfatórios, com Qmax médio de 16,8 mL/s, índice de qualidade de vida médio de 2,1 (0-5), ausência de incontinência no grupo avaliado e taxa de reoperação de 15%.[21] Somente 35 pacientes foram avaliados nesse estudo, diminuindo seu impacto como resposta definitiva para a questão de durabilidade dos efeitos do procedimento em longo prazo.

Diversos estudos comprovaram a segurança da técnica em pacientes anticoagulados, uma óbvia vantagem sobre as técnicas convencionais.[24,25]

Apesar de apresentar bons resultados com a técnica ablativa, as técnicas de enucleação prostática com o Ho:YAG laser têm sido a preferência entre os usuários desse sistema, apresentando excelentes resultados em comparação com a RTUp[26], porém com curva de aprendizado longa[27] e custos elevados em relação à cirurgia convencional.[28]

O **diodo laser** tem melhor aproveitamento da energia para a emissão da luz; consequentemente menor geração de calor pelo equipamento. A radiação emitida pelo diodo pode ter diferentes propriedades, atribuída a diferentes comprimentos de onda utilizados. Seu feixe de luz é absorvido simultaneamente pela hemoglobina e pela água, culminando em rápida ablação tecidual com boas propriedades hemostáticas.[2,29]

Há poucos estudos sobre o uso do laser diodo para o tratamento da HPB, com seguimento pós-operatório curto; no entanto, esse sistema parece oferecer bom controle intraoperatório de sangramento, especialmente importante para pacientes anticoagulados. Avaliação dos resultados em longo prazo e estudos com o laser diodo em diferentes comprimentos de onda, como por exemplo, o recém-introduzido laser diodo 940 nm[30], são necessários para conclusões mais definitivas.

O comprimento de onda do **Thulium:YAG laser** é de aproximadamente 2013 nm em emissão contínua. As características de absorção na água e tecido são similares às do Ho:YAG laser, porém, em função da emissão contínua, a vaporização é mais efetiva. Diferentes técnicas cirúrgicas podem ser utilizadas com o emprego desse laser: vaporização, vaporressecção, vapoenucleação e enucleação da próstata.

Em um estudo clínico prospectivo randomizado de curto prazo (3 meses), a ressecção de próstata com Tm:YAG laser foi comparada à RTUP bipolar. A melhora nas variáveis de eficácia, como IPSS, fluxo máximo, resíduo pós-miccional e qualidade de vida foi similar nos dois grupos. Enquanto o tempo operatório foi significativamente maior com o uso do Tm:YAG, os tempos de cateterismo, de internação e de irrigação vesical e perda sanguínea foram significativamente menores.[31]

Outros estudos mostraram eficácia clínica e urodinâmica similar a RTUp convencional em seguimento de 12 meses. O uso do Tm:YAG levou a menor taxa de sangramento e transfusão sanguínea, com menor tempo de internação e cateterização.[32,33]

A enucleação do adenoma prostático com o Tm:YAG laser pode ser realizada de duas formas: com a vaporização ou com dissecção romba. A primeira técnica foi comparada à enucleação com Ho:YAG laser em um estudo randomizado com três meses de seguimento, que mostrou superioridade do Tm:YAG em relação a tempo operatório e perda sanguínea. As variáveis de eficácia foram similares nos dois grupos.[34] Outros estudos prospectivos não comparativos mostraram resultados clínicos e urodinâmicos comparáveis ao anterior, com manutenção da melhora clínica por períodos de até 18 meses.[35-37] A enucleação por dissecção romba, comparada pelos autores àquela realizada com o dedo na adenomectomia aberta, não possui estudos clínicos, apenas a técnica cirúrgica está descrita.[37]

Termoterapia

As técnicas de terapia por microondas incluem a hipertermia (aquecimento do tecido prostático a 42-44º C), a termoterapia (45-60º C) e termoablação (60-75º C). Os resultados iniciais sugeriam que as prostatectomias por microondas eram seguras e eficazes.

A **termoterapia por microondas transuretral (TUMT)** se tornou a técnica preferida, pois o tratamento pode ser realizado em uma única sessão. Os equipamentos de TUMT aplicam energia de microondas relativamente alta à próstata, aquecendo o tecido prostático e produzindo necrose de coagulação. A uretra é protegida por uma bainha resfriada que envolve o transdutor. As vantagens propostas da técnica são menores taxas de complicações e

menor tempo de hospitalização comparado à RTUp e possibilidade de realização ambulatorial.[38]

Uma revisão sistemática incluiu apenas estudos randomizados controlados sobre a TUMT. Os autores concluíram que a TUMT é um tratamento eficaz para a OIV-HPB, que pode ser aplicado ambulatorialmente e que possui menor taxa de eventos adversos em comparação à RTUp. Por outro lado, a RTUp produz melhores resultados clínicos e apresenta menor taxa de retratamento. Os estudos disponíveis para esta revisão sistemática não permitiram conclusões sobre a eficácia em relação aos diferentes aparelhos disponíveis ou a parâmetros de energia.[39]

Recentemente, uma revisão sistemática da Cochrane concluiu que o método é uma alternativa eficaz à RTUP e à farmacoterapia em homens com STUI e HPB, sem história de retenção urinária ou procedimentos prostáticos prévios, e próstatas com volume entre 30 e 100 mL. A melhora dos sintomas e fluxo urinário é superior e a necessidade de tratamentos subsequentes é menor com a RTUP.[40]

A **ablação transuretral da próstata por agulha (TUNA - *Trans-Utrethral Needle Ablation of the prostate*)** é uma modalidade de termoterapia que se utiliza de radiofrequência de baixa intensidade como indutor de necrose tecidual. Um óbvio atrativo desta técnica é que ela pode ser realizada em regime ambulatorial, sem necessidade de anestesias espinhais. Tem sido utilizada para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata há cerca de 20 anos. Foi aprovada pelo FDA (*Food and Drugs Administration*) em 1996 e mais de 20.000 casos por ano são realizados em todo o mundo.[41] Apesar da longa data desde a sua introdução, são poucos os estudos que comprovam sua eficácia em longo prazo. Ostrem publicou uma série de 188 pacientes submetidos a TUNA com 5 anos de seguimento. Houve diferença estatística significativa no fluxo urinário máximo (de 8,6 mL/s para 12,1 mL/s), IPSS (de 20,9 para 8,7) e resíduo pós-miccional (de 179 mL para 122 mL). Os autores concluiram que a técnica é efetiva e produz bons resultados clínicos em longo prazo, entretanto, houve cerca de 25% de necessidade de terapia adicional para o tratamento da HBP no período estudado.[42]

Hill realizou estudo prospectivo, randomizado comparando TUNA e RTUp, envolvendo um total de 121 pacientes nas duas técnicas. Os pacientes submetidos a TUNA apresentaram menor taxa de efeitos adversos, incluindo disfunção erétil, incontinência urinária e formação de estenoses uretrais. Além disso, a taxa de ejaculação retrógrada nos pacientes submetidos a RTUp foi de cerca de 41% e nula nos paciente submetidos a TUNA. Dessa forma, concluiram que a técnica é atrativa e possui resultados duradouros em longo prazo.[43]

Bouza publicou revisão sistemática incluindo 35 estudos ressaltando as menores chances de efeitos adversos, menor necessidade de drogas anestésicas, menor tempo de internação e cateterização, contudo, a técnica demonstrou perda da eficácia ao longo do tempo com maiores taxas de reoperação e menores taxas de sucesso que a RTUp. Além disso, os estudos apresentaram baixo nível de evidência.[44]

Prostatectomia a céu aberto

Nas últimas décadas, houve uma nítida diminuição nas indicações para cirurgia convencional para alívio da OIV. Isto se deve basicamente à introdução da terapia medicamentosa e aos avanços tenológicos obtidos nas cirurgias endoscópicas. Além disso, alguns fatores têm contribuído para que os urologistas indiquem cada vez mais cirurgias endoscópicas para próstatas de grande volume. Dentre eles, podemos citar: o advento e o desenvolvimento das terapias utilizando-se a tecnologia do laser, o desenvolvimento de equipamentos que utilizam a tecnologia bipolar, o desenvolvimento das ópticas, câmeras e monitores de alta definição, e o aprimoramento técnico.

Entretanto, as técnicas de cirurgia convencional (prostatectomia suprapúbica e prostatectomia transvesical) ainda representam opção segura para o tratamento das OIV, principalmente em próstatas de grande volume.

Como pontos positivos das técnicas abertas podemos citar:

1. Completa remoção do adenoma sob visão direta;
2. Menores taxas de retratamento;
3. Inexistência do risco de hiponatremia dilucional.

Como desvantagens, podemos citar:

1. Maior taxa de sangramentos e necessidade de transfusão sanguínea;
2. Maior tempo de hospitalização e cateterização;
3. Maior consumo de analgésicos.

De acordo com as recomendações da Associação Europeia de Urologia, a prostatectomia aberta (convencional) ainda é a primeira escolha para o tratamento das OIV secundárias à HBP em próstatas com volume maior do que 80 g, não havendo disponibilidade do uso do *Holmium Laser.*[7]

Conclusão

A evolução tecnológica possibilitou o desenvolvimento de diversos sistemas que permitem o tratamento da OIV/HBP de forma tão eficaz quanto com as técnicas tradicionais. Com essas novas tecnologias, houve uma nítida diminuição dos riscos de transfusão sanguínea e diminuição nos tempos de internação e cateterização. Além disso, utilizando essas novas tecnologias, há a possibilidade de se operar pacientes em vigência de anticoagulação e utilizar solução salina como meio de irrigação intraoperatória, minimizando os riscos de síndrome de absorção hídrica. Esses pontos demonstram nítidas vantagens das novas técnicas sobre a RTU convencional e prostatectomia a céu aberto, entretanto, estudos são necessários para demonstrar a eficácia dos procedimentos em longo prazo e para consolidar sua importância dentro do arsenal terapêutico das OIV secundárias à HBP.

Referências

1. Berges RR, Pientka L, Höfner K, Senge T, Jonas U. Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany. Eur Urol. 2001;39(6):682-7.
2. Campbell MF, Wein AJ, Kavoussi LR. Campbell-Walsh urology / editor-in-chief, Alan J. Wein ; editors, Louis R. Kavoussi ... [et al.]. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007.
3. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2011;185(5):1793-803.
4. Mayer EK, Kroeze SG, Chopra S, Bottle A, Patel A. Examining the 'gold standard': a comparative critical analysis of three consecutive decades of monopolar transurethral resection of the prostate (TURP) outcomes. BJU Int. 2012;110(11):1595-601.
5. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol. 1989;141(2):243-7.
6. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC, Writing Committee tAUA. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. Cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol, 141: 243-247, 1989. J Urol. 2002;167(1):5-9.
7. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Gravas S, Michel M, N'Dow J, et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Symptons (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) - European Association of Urology2012.
8. Wolf J, Bennet C, Dmochowscki R, Hollenbeck B, Pearle M, Schaeffer A. Best Practice Police Statement on Urologic Surgery Antimicrobial Prophylaxis - American Urological Association2012.
9. Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. J Urol. 2008;180(1):246-9.
10. Mandal S, Sankhwar SN, Kathpalia R, Singh MK, Kumar M, Goel A, et al. Grading complications after transurethral resection of prostate using modified Clavien classification system and predicting complications using the Charlson comorbidity index. Int Urol Nephrol. 2013.
11. Issa MM. Technological advances in transurethral resection of the prostate: bipolar versus monopolar TURP. J Endourol. 2008;22(8):1587-95.
12. Reich O, Schlenker B, Gratzke C, Tilki D, Riecken M, Stief C, et al. Plasma vaporisation of the prostate: initial clinical results. Eur Urol.57(4):693-7.
13. Hon NH, Brathwaite D, Hussain Z, Ghiblawi S, Brace H, Hayne D, et al. A prospective, randomized trial comparing conventional transurethral prostate resection with PlasmaKinetic vaporization of the prostate: physiological changes, early complications and long-term followup. J Urol. 2006;176(1):205-9.
14. Kaya C, Ilktac A, Gokmen E, Ozturk M, Karaman IM. The long-term results of transurethral vaporization of the prostate using plasmakinetic energy. BJU Int. 2007;99(4):845-8.
15. Geavlete B, Georgescu D, Multescu R, Stanescu F, Jecu M, Geavlete P. Bipolar plasma vaporization vs monopolar and bipolar TURP-A prospective, randomized, long-term comparison. Urology.78(4):930-5.
16. Geavlete B, Multescu R, Dragutescu M, Jecu M, Georgescu D, Geavlete P. Transurethral resection (TUR) in saline plasma vaporization of the prostate vs standard TUR of the prostate: 'the better choice' in benign prostatic hyperplasia? BJU Int.106(11):1695-9.
17. Gravas S, Bachmann A, Reich O, Roehrborn CG, Gilling PJ, De La Rosette J. Critical review of lasers in benign prostatic hyperplasia (BPH). BJU Int. 2011;107(7):1030-43.
18. Costello AJ, Bowsher WG, Bolton DM, Braslis KG, Burt J. Laser ablation of the prostate in patients with benign prostatic hypertrophy. Br J Urol. 1992;69(6):603-8.
19. Costello AJ, Johnson DE, Bolton DM. Nd:YAG laser ablation of the prostate as a treatment for benign prostatic hypertrophy. Lasers Surg Med. 1992;12(2):121-4.
20. Gilling PJ, Cass CB, Malcolm AR, Fraundorfer MR. Combination holmium and Nd:YAG laser ablation of the prostate: initial clinical experience. J Endourol. 1995;9(2):151-3.
21. Gilling PJ, Cass CB, Cresswell MD, Fraundorfer MR. Holmium laser resection of the prostate: preliminary results of a new method for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urology. 1996;47(1):48-51.
22. Bouchier-Hayes DM, Anderson P, Van Appledorn S, Bugeja P, Costello AJ. KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial. J Endourol. 2006;20(8):580-5.
23. Bachmann A, Muir GH, Collins EJ, Choi BB, Tabatabaei S, Reich OM, et al. 180-W XPS GreenLight laser therapy for benign prostate hyperplasia: early safety, efficacy, and perioperative outcome after 201 procedures. Eur Urol. 2012;61(3):600-7.
24. Elzayat E, Habib E, Elhilali M. Holmium laser enucleation of the prostate in patients on anticoagulant therapy or with bleeding disorders. J Urol. 2006;175(4):1428-32.
25. Tyson MD, Lerner LB. Safety of holmium laser enucleation of the prostate in anticoagulated patients. J Endourol. 2009;23(8):1343-6.
26. Gilling PJ, Wilson LC, King CJ, Westenberg AM, Frampton CM, Fraundorfer MR. Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. BJU Int. 2012;109(3):408-11.
27. Jeong CW, Oh JK, Cho MC, Bae JB, Oh SJ. Enucleation ratio efficacy might be a better predictor to assess learning curve of holmium laser enucleation of the prostate. Int Braz J Urol. 2012;38(3):362-72.
28. Salonia A, Suardi N, Naspro R, Mazzoccoli B, Zanni G, Gallina A, et al. Holmium laser enucleation versus open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: an inpatient cost analysis. Urology. 2006;68(2):302-6.
29. Herrmann TR, Liatsikos EN, Nagele U, Traxer O, Merseburger AS. EAU guidelines on laser technologies. Eur Urol.61(4):783-95.
30. Glybochko PV, Anafin TG, Shaleksenov SB. [Pilot experience in application of a laser device urobeam in the treatment of patients with prostatic adenoma in Kazakhstan]. Urologiia. (5):65-7.
31. Peng B, Wang GC, Zheng JH, Xia SQ, Geng J, Che JP, et al. A comparative study of thulium laser resection of the prostate and bipolar transurethral plasmakinetic prostatectomy for treating benign prostatic hyperplasia. BJU Int. 2012.
32. Xia SJ, Zhuo J, Sun XW, Han BM, Shao Y, Zhang YN. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. Eur Urol. 2008;53(2):382-89.
33. Fu WJ, Zhang X, Yang Y, Hong BF, Gao JP, Cai W, et al. Comparison of 2-microm continuous wave laser vaporesection of the prostate and transurethral resection of the prostate: a prospective nonrandomized trial with 1-year follow-up. Urology. 2010;75(1):194-9.
34. Shao Q, Zhang FB, Shang DH, Tian Y. [Comparison of holmium and thulium laser in transurethral enucleation of the prostate]. Zhonghua Nan Ke Xue. 2009;15(4):346-9.
35. Bach T, Netsch C, Haecker A, Michel MS, Herrmann TR, Gross AJ. Thulium:YAG laser enucleation (VapoEnucleation) of the prostate: safety and durability during intermediate-term follow-up. World J Urol. 2010;28(1):39-43.
36. Bach T, Netsch C, Pohlmann L, Herrmann TR, Gross AJ. Thulium:YAG vapoenucleation in large volume prostates. J Urol. 2011;186(6):2323-7.
37. Herrmann TR, Bach T, Imkamp F, Georgiou A, Burchardt M, Oelke M, et al. Thulium laser enucleation of the prostate (ThuLEP): transurethral anatomical prostatectomy with laser support. Introduction of a novel technique for the treatment of benign prostatic obstruction. World J Urol. 2010;28(1):45-51.
38. Oesterling JE. Benign prostatic hyperplasia. Medical and minimally invasive treatment options. N Engl J Med. 1995;332(2):99-109.
39. Hoffman RM, MacDonald R, Monga M, Wilt TJ. Transurethral microwave thermotherapy vs transurethral resection for treating benign prostatic hyperplasia: a systematic review. BJU Int. 2004;94(7):1031-6.
40. Hoffman RM, Monga M, Elliott SP, Macdonald R, Langsjoen J, Tacklind J, et al. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9:CD004135.
41. Mynderse LA, Larson B, Huidobro C, Meyer JJ, Busel D, Hanson DP, et al. Characterizing TUNA ablative treatments of the prostate for benign hyperplasia with gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. J Endourol. 2007;21(11):1361-6.
42. Zlotta AR, Giannakopoulos X, Maehlum O, Ostrem T, Schulman CC. Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers. Eur Urol. 2003;44(1):89-93.
43. Hill B, Belville W, Bruskewitz R, Issa M, Perez-Marrero R, Roehrborn C, et al. Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. J Urol. 2004;171(6 Pt 1):2336-40.
44. Bouza C, López T, Magro A, Navalpotro L, Amate JM. Systematic review and meta-analysis of Transurethral Needle Ablation in symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. BMC Urol. 2006;6:14.

Capítulo 84

Dr. Marco Antonio Arap
Dr. Bruno Camargo Tiseo
Dr. Fábio César Miranda Torricelli

Câncer da próstata: epidemiologia, detecção precoce, diagnóstico, estadiamento e prevenção

Palavras-chave: epidemiologia, detecção precoce, diagnóstico, estadiamento, linfadenectomia, cintilografia óssea

Epidemiologia

Incidência

Aproximadamente 915 mil homens foram diagnosticados com câncer de próstata (CaP) no mundo em 2008, sendo esta a segunda neoplasia maligna mais frequente no sexo masculino. Nos Estados Unidos é a segunda maior causa de morte dentre todos os cânceres, estimando-se 241.740 novos casos e 28.170 mortes pela doença no ano de 2012.[1] Espera-se que a incidência aumente para cerca de 1,7 milhão de casos e cause a morte de cerca de 499.000 pessoas até o ano de 2030, apenas pelo envelhecimento da população.[2] No Brasil a incidência também é elevada, sendo o CaP o tumor mais frequente, excluindo-se os tumores de pele não melanoma. Estimam-se 60.180 novos casos no ano de 2012, correspondendo a um risco de 62/100 mil homens. Esta incidência é maior na região Sudeste, seguida pelo Centro-Oeste e Sul.[3]

A incidência do CaP teve um aumento significativo com a introdução do exame de PSA após a década de 90, levando ao diagnóstico precoce (doença localizada) na maioria dos casos. Após esse aumento inicial da incidência após a introdução do PSA houve um declínio e, a seguir, estabilização do número de casos diagnosticados.[1]

Fatores de risco

Observa-se uma relação clara entre a idade e o aumento na incidência de câncer de próstata. A frequência em autópsias é progressivamente maior, conforme a idade do paciente. Em homens de 50 anos foi observada em autópsias uma incidência de até 40%, enquanto o risco de doença significativa gira em torno de 9,5% e o risco de morte em torno de 2,9%. Portanto, muitos cânceres de próstata são indolentes e seu tratamento merece ser cuidadosamente discutido com o paciente.[4]

O risco também é elevado em famílias nas quais o ascendente teve a doença, e quanto mais precoce foi o diagnóstico maior é o risco atribuído aos descendentes.[5] Em gêmeos univitelinos também é observada concordância 4 vezes maior em relação a gêmeos bivitelinos.[6] Esses dados suportam o efeito da herança genética na etiopatogênese da doença.

Variação racial e regional

A incidência também é afetada pela raça dos indivíduos. Homens negros têm uma taxa maior em relação a homens brancos ou asiáticos. Essa diferença na incidência é reduzida quando os asiáticos são observados após imigração para países de cultura e hábitos ocidentais, mostrando que além do aspecto genético e hereditário existe um efeito do ambiente e dos hábitos, ainda não esclarecidos, que favorecem o aparecimento dessa neoplasia.[7] Além dos negros apresentarem mais CaP, eles são diagnosticados com doença em estádios mais adiantados que brancos ou pardos.[8]

A incidência de CaP também é muito variável entre países, observando-se altas incidências nos países da América do Norte, países escandinavos, Austrália e Nova Zelândia. Entretanto, ao se padronizar pela idade, a incidência nesses países diminui relativamente aos outros, mas mantém-se alta nos países escandinavos e na Austrália.[9]

No Brasil observou-se recentemente que não existe di-

ferença na prevalência entre brancos e pardos, porém foi encontrado um aumento relativo na prevalência em negros em relação aos outros grupos, com cerca de 1,5 de risco relativo numa meta-análise com 12 artigos.[10] Outras etnias e subgrupos de brancos, negros ou pardos podem apresentar uma menor incidência de CaP. Diversas hipóteses foram aventadas, porém nenhuma teve comprovação e essas diferenças se devem, provavelmente, a aspectos multifatoriais relacionados à doença.

Detecção precoce

O CaP é uma doença que em suas fases iniciais não causa sintomas nem apresenta sinais. Sintomas urinários normalmente estão relacionados ao crescimento benigno da próstata, em vez de doença maligna. Portanto, tomar como base a investigação diagnóstica apenas pelos sintomas do paciente pode levar ao diagnóstico de lesões malignas apenas em estágios avançados. O advento e introdução na prática clínica do PSA (*Prostatic Specific Antigen*), em conjunto com o exame de toque retal, trouxe a possibilidade de diagnosticar lesões malignas enquanto ainda localizadas na próstata, o que permite, na maioria das vezes, tratamento curativo. Após a introdução do PSA observou-se uma redução de 32,5% da mortalidade e 75% do diagnóstico tardio do CaP nos Estados Unidos.[11]

Screening versus detecção precoce

Devemos aqui diferenciar essas duas modalidades que têm como objetivo diminuir a mortalidade por CaP, já que a sobrevida é influenciada fortemente pelo diagnóstico precoce (*lead-time bias*) e melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores da patologia. A detecção precoce, ao contrário do *screening*, refere-se a indivíduos em particular e não a uma política de investigação ativa de pacientes sadios. Mais adiante observaremos mais de perto essa diferença.

Atualmente o modelo de *screening* de CaP na população mundial vem sendo debatido e analisado em diversos estudos, para definir se este apresenta efetividade na redução da mortalidade específica pela doença. Dados mostram que cerca de 17% dos homens são diagnosticados com CaP durante sua vida[12], mas apenas 4% acabam morrendo da doença.[13] Esses valores chamam a atenção para o número de pacientes que não necessitariam de tratamento.

Estudos como o *PIVOT Trial*[14] demonstraram dados que sugerem que o *screening* para CaP não seja benéfico a pacientes com mínimo ganho de sobrevida em 10 anos. Algumas críticas foram feitas a esta publicação, como o tempo de seguimento que deve ser maior para o CaP, já que a doença tem uma evolução longa. Acredita-se, portanto, que o tratamento apenas trará benefício na sobrevida entre 10 e 15 anos. Outro problema com esse estudo foi a grande contaminação entre os grupos: cerca de 20% dos pacientes de cada grupo foram tratados diferentemente do proposto à randomização. Apesar disto, esta publicação reforça o fato de que muitos pacientes diagnosticados com CaP podem ser mantidos em observação e não deve ser oferecido tratamento curativo a todos os homens com diagnóstico de CaP. Nos Estados Unidos, cerca de 34% dos pacientes são submetidos ao *active surveillance*, ou seja, são apenas acompanhados após o diagnóstico.[13]

Logo, a modalidade a ser instituída deve ser individualizada para pacientes que se beneficiam do tratamento, ou seja, que tenham um risco elevado para progressão da doença e um risco reduzido de mortalidade por outras causas. Portanto, os pacientes devem ser avaliados em relação a sua expectativa de vida, seu estado de saúde e às características do tumor antes que se proponha qualquer tratamento.[12]

Detecção precoce

Antes de oferecer a detecção precoce para os pacientes devemos analisar suas comorbidades, seu estado de saúde atual, sua expectativa de vida e outros fatores de risco como diabetes que podem estar associados. Pacientes com expectativa de vida inferior a 10 anos, com comorbidades mal controladas ou com doenças graves não se beneficiarão do tratamento.

Grupos como os negros, pacientes com história familiar presente ou com ascendentes jovens com CaP devem ser encorajados a realizar avaliação anual com exame de toque e PSA para que possam ser diagnosticados e tratados, já que estes têm alto risco de apresentar a doença e em estágios mais avançados.[5,15] A detecção precoce deve também ser oferecida a pacientes que desejam a investigação da doença, mesmo que não apresentem nenhum dos fatores acima citados.[16]

Como realizar a detecção precoce

O exame de PSA trouxe a possibilidade da detecção laboratorial precoce e tem grande especificidade (94%) quando apresenta valores acima de 4,0 ng/mL, porém apresenta baixa sensibilidade e muitos exames falso-negativos. Utilizando-se o valor de 2,4 ng/mL obtêm-se valores intermediários de ambos diminuindo-se os falso-negativos, porém com aumento dos falso-positivos e consequentemente mais biópsias desnecessárias são realizadas.[17] O PSA correlaciona-se com o CaP de forma progressiva e quanto maior o seu valor, maior o risco de CaP assim como de doença mais agressiva (Tabela 1).[16]

***Tabela 1**. Risco de câncer de próstata de acordo com o valor do PSA.[16]*

PSA Sérico (ng/mL)	Risco de CaP	Risco de CaP Gleason > 7
0-0,5	7%	0,8%
0,6-1	10%	1,0%
1,1-2	17%	2,0%
2,1-3	24%	4,6%
3,1-4	27%	6,7%

O exame de toque retal adiciona sensibilidade ao uso do PSA e deve ser oferecido aos pacientes acima de 40

anos. Desse modo obtém-se uma base para definir o intervalo de investigação.[18] Pacientes com valores de PSA < 1,0 ng/mL podem ser acompanhados com 8 anos de intervalo.[19] Acredita-se que a partir de 75 anos os pacientes não devem ser submetidos a detecção precoce, já que não se beneficiarão das intervenções.[20]

Utilizam-se, então, como limites para a solicitação de biópsia transretal da próstata o valor de PSA, alterações nodulares de endurecimento no exame de toque retal ou alterações em ambos.[21]

Diagnóstico

Para o diagnóstico do CaP utilizamos a biópsia transretal da próstata guiada por ultrassonografia, que permite a obtenção de pelo menos 12 fragmentos submetidos a exame anatomopatológico. Outros métodos também são utilizados para aumentar o valor preditivo na investigação:

Relação PSA livre/total

O uso de relação entre PSA livre/total tem auxiliado na diferenciação entre pacientes com crescimento benigno da próstata daqueles com CaP. Caso esta relação esteja acima de 25%, o risco de CaP na biópsia é de apenas 8%, mas se relação estiver abaixo de 10% o risco poderá chegar a 56%, especialmente em homens com PSA entre 4-10 ng/mL.[22]

O uso desta relação tem grande acurácia, podendo prevenir a realização de 66% das biópsias em pacientes com PSA elevado, com sensibilidade de 75%.[23] Deve-se atentar ao fato de que em alguns indivíduos com próstatas grandes por crescimento benigno, o PSA total pode diluir o valor do PSA livre, dificultando o diagnóstico do CaP.[24] Portanto, em pacientes com PSA acima de 10 ng/mL não se deve levar em consideração a relação PSA livre/total.

Velocidade de aumento do PSA

O uso da velocidade de crescimento ou duplicação do PSA na avaliação inicial, diferentemente do que ocorre nos pacientes já diagnosticados ou tratados para CaP, parece ter pouca importância no diagnóstico de CaP. Essa velocidade é influenciada pelo crescimento benigno da próstata e pelas acelerações e desacelerações durante o tempo. Estudos mostraram que sua utilização não aumenta o poder de detecção do PSA, apesar de apresentar algum valor na evolução após tratamento e na doença metastática.[25,26]

Marcador urinário PCA3

O PCA3 é um gene hiperexpresso no CaP e o mRNA (RNA mensageiro) deste gene pode ser dosado no sedimento urinário após massagem prostática. A relação entre o mRNA do PCA3 e o mRNA do PSA encontrado no sedimento urinário nos dá um valor que é utilizado nesta avaliação.

Estudos vêm demonstrando uma pequena superioridade desse exame em relação ao uso do PSA ou da relação PSA L/T na detecção do CaP em pacientes com PSA elevado.[27] Apesar do custo elevado e da dificuldade para a coleta, pode ser útil na prevenção de biópsias em pacientes com PSA elevado, já que apresenta grande poder de discriminação quando se utiliza o valor de 30 para corte.[28]

Estadiamento

O estadiamento clínico do CaP baseia-se no exame físico (toque retal) e em exames de imagem, particularmente a cintilografia óssea e a ressonância magnética. A Tabela 2 apresenta a classificação atual T (tumor primário), N (linfonodos), M (metástases) de acordo o manual da "*American Joint Committee on Cancer*" (Sétima edição, 2010, Springer, Nova Iorque, Inc.).

***Tabela 2**. Estadiamento TNM do câncer de próstata.*

Tumor primário (T)	
Clínico (cT)	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Ausência de evidência tumoral
T1	Tumor clinicamente não identificável ao toque ou com exames de imagem
T1a	Tumor incidental histológico identificado em 5% ou menos do tecido ressecado
T1b	Tumor incidental histológico identificado em mais de 5% do tecido ressecado
T1c	Tumor identificado por biópsia por aumento do PSA
T2	Tumor confinado à próstata
T2a	Tumor acomete metade de um lobo prostático ou menos
T2b	Tumor acomete mais de metade de um lobo prostático
T2c	Tumor acomete ambos os lobos prostáticos
T3	Tumor se estende além da cápsula prostática
T3a	Extensão extracapsular uni ou bilateral
T3b	Tumor acomete as vesículas seminais
T4	Tumor é fixo e acomete estruturas adjacentes (esfíncter externo, bexiga, reto, musculatura/parede pélvica)
Patológico (pT)	
pT2	Tumor confinado à próstata
PT2a	Tumor unilateral em menos de 50% do lobo prostático
pT2b	Tumor unilateral em mais de 50% do lobo prostático
pT2c	Tumor bilateral
pT3	Tumor se estende além da cápsula prostática
pT3a	Tumor invade a cápsula prostática ou envolve microscopicamente o colo vesical
pT3b	Tumor acomete as vesículas seminais
pT4	Invasão do reto, músculo elevador do ânus ou parede pélvica
Linfonodos (N)	
Nx	Linfonodos regionais não avaliados
N0	Linfonodos negativos
N1	Linfonodos positivos
Metástases (M)	
M0	Ausência de metástases
M1	Metástases à distância
M1a	Linfonodos regionais
M1b	Óssea
M1c	Outros sítios com ou sem acometimento ósseo

O estadiamento clínico é de grande importância na avaliação do risco da doença, assim como na recomendação de tratamento. Este é realizado inicialmente pelo exame de toque retal, porém a subjetividade e a baixa sensibilidade o tornam impreciso. D'Amico et al.[29] propuseram uma classificação de risco com base no toque retal, valor do PSA e escore de Gleason (Tabela 3), que permite melhor orientação quanto à chance de cura e prognóstico da doença. Para tumores clinicamente localizados, o estadiamento patológico permanece como fator prognóstico mais importante.[30] Normogramas para predizer o estádio patológico baseado em exames pré-operatórios como PSA, escore de Gleason na biópsia e exame de toque retal têm sido validados.[31] Exames radiológicos de rotina como ultrassom e tomografia não apresentam acurácia suficiente para avaliar o estadiamento patológico e predizer o comportamento do CaP, portanto não devem ser usados isoladamente na decisão terapêutica.

Recentes protocolos de aquisição de imagem com ressonância magnética têm apresentado maior acurácia não só no diagnóstico, mas também no estadiamento do CaP. A ressonância magnética pode identificar regiões suspeitas para orientar a biópsia transretal de próstata, especialmente em casos de PSA elevado e biópsia prévia negativa.[32] Ela também pode identificar áreas suspeitas de extensão extracapsular por meio da obliteração do ângulo retoprostático, irregularidade da cápsula prostática ou assimetria dos feixes neurovasculares.[33] Estudo comparado a ressonância magnética pré-operatória com o resultado anatomopatológico da prostatectomia radical demonstrou um sensibilidade de 42%, especificidade de 95%, valor preditivo positivo de 75% e valor preditivo negativo de 84%.[34] Em relação ao acometimento das vesículas seminais (pT3b), o valor preditivo positivo é de 78% e valor preditivo negativo de 94%.[35] Entretanto, o valor da ressonância em melhorar as taxas de margens cirúrgicas positivas ou de alterar a escolha terapêutica permanece controverso.

Tabela 3. *Risco do câncer de próstata.*[29]

Grupo de Risco	PSA (ng/mL)		Gleason		Estádio
Baixo	< 10	e	≤ 6	e	≤ T2a (até meio lobo)
Intermediário	10 a 20	ou	7	ou	T2b (mais de meio lobo)
Alto	> 20	ou	≥ 8	ou	≥ T2c (ambos os lobos)

Adaptado: American Joint Committee on Cancer, 2010.

A avaliação de acometimento linfonodal é de fundamental importância, uma vez que estes estão diretamente correlacionados à progressão da doença.[36] Exames de imagem para acessar os linfonodos são particularmente necessários para homens com alto de risco de metástase (doença clinicamente palpável, elevação do PSA superior a 20 ng/mL, ou presença de grau 4 ou 5 de Gleason na biópsia prostática). A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são, ambos, exames de baixa acurácia na determinação de acometimento linfonodal, pois 75% das metástases linfáticas ocorrem em linfonodos de 8 a 10 mm.[30] Estudo de meta-análise[37] reportou que a tomografia computadoriza e a ressonância magnética apresentam sensibilidade de 42% e 39%, respectivamente, e ambas têm especificidade de 82%. Técnicas com a utilização de injeção de monopartículas de ferro podem melhorar a acurácia do exame em detectar doença linfonodal, apresentando sensibilidade de até 91%.[38] Entretanto, esse exame infelizmente ainda não está disponível para uso rotineiro.

Uma vez que os métodos de imagem não são suficientes na determinação de doença linfonodal, a linfadenectomia pélvica permanece como "padrão ouro" para estadiamento de pacientes de alto risco. A dissecção estendida apresenta maior acurácia, podendo detectar doença além da cadeia obturatória.[39] Com a linfadenectomia estendida, homens com alto risco apresentam 31% de chance de serem diagnosticados com doença linfonodal.[30]

A suspeita de doença metastática é inicialmente avaliada por meio de uma cintilografia óssea.[40] Nos pacientes de alto risco, particularmente naqueles com PSA acima de 20 ng/mL, sua indicação é mandatória, principalmente porque pelo menos 25% dos doentes que já apresentam metástases são assintomáticos.[30] Entretanto, falsos positivos podem ocorrer, pois traumas ou processos inflamatórios inespecíficos podem gerar imagens duvidosas. No caso de alta probabilidade de lesão secundária óssea, uma tomografia computadorizada ou ressonância magnética deve ser realizada para confirmar ou afastar a hipótese. A tomografia computadorizada com emissão de pósitrons apresenta acurácia maior que a cintilografia na detecção de metástases, porém não está rotineiramente disponível.[41] A ressonância magnética é ainda superior à tomografia computadorizada com emissão de pósitrons na detecção de metástases ósseas na coluna vertebral[42], porém pode não diagnosticar um lesão fora do esqueleto axial. Eventualmente é necessária biópsia de lesão suspeita, uma vez que o diagnóstico de doença metastática altera o protocolo de tratamento desses pacientes.

Prevenção

Apesar de a história natural do câncer de próstata ser lenta e da possível detecção precoce a partir do PSA, muitos pacientes temem as consequências do tratamento curativo do CaP. Mesmo em mãos experientes, independentemente da via de acesso (aberta, laparoscópica ou robótica), o risco de impotência sexual e/ou incontinência urinária com a prostatectomia radical não é desprezível.

A radioterapia também não é isenta de complicações, podendo ter as mesmas complicações da cirurgia, além do risco de causar cistite ou proctite actínica. É nesse contexto que a prevenção do CaP ganha importância e se torna alvo de inúmeros estudos.[43,44]

Indivíduos de risco são os que mais podem se beneficiar da prevenção, devendo ser considerados idade, PSA, etnia, história familiar, dieta e exposição ambiental, assim como fatores genéticos no momento da orientação do paciente. O câncer de próstata histologicamente começa na quarta década de vida e aumenta 10% por década a partir de então.[45] Homens idosos também estão sob risco de tumores de alto grau[46], mas devemos nos lembrar de que uma expectativa de vida de cerca de 15 anos é o ideal para se pensar em prevenção. Em relação ao PSA, devemos ter em mente que o risco de câncer aumenta com o seu valor, podendo existir doença mesmo em indivíduos com PSA inferior a 2,5 ng/mL.[43] Conforme discutido anteriormente, negros e familiares com ascendentes acometidos por CaP têm risco aumentado. Características genéticas como o polimorfismo de genes 1q25 (HPC1), 17q24, 2p15, 11q13, Xp11, 8q24[47], assim como obesidade e resistência a insulina apresentam relação com o aparecimento da doença.

As estratégias de prevenção do CaP podem ser químicas, por meio do uso de medicamentos como inibidores da 5-alfa-redutase (finasterida e dutasterida), estatinas, anti-inflamatórios e moduladores de receptores seletivos de estrógenos, ou dietética pelo uso de vitaminas e redução da ingestão de gordura.

Finasterida

O racional para uso de inibidores da 5-alfa-redutase na prevenção do CaP é bloquear a conversão da testosterona em di-hidrotestosterona, reduzindo assim a estimulação androgênica da próstata. O "*Prostate Cancer Prevention Trial*" (PCPT) foi desenhado para tal avalição, iniciado em 1993 e conduzido em mais de 200 centros norte-americanos. Os critérios de elegibilidade incluíram homens com mais de 55 anos, PSA inferior a 3 ng/mL e uma exame de toque retal normal. Os indivíduos eram randomizados a receber 5 mg por dia de finasterida ou placebo, sendo submetidos anualmente ao toque retal e PSA, realizando biópsia quando alteração do toque retal ou PSA superior a 3 ng/mL. Após 7 anos de participação no estudo, todos os indivíduos eram recomendados a realizar uma biópsia de próstata. Foram randomizados 18882 homens e o estudo foi interrompido cerca de 15 meses antes do previsto por ter sido identificada uma redução de 24,8% de câncer de próstata no grupo em uso de finasterida.[48] Entretanto, um aumento no estadiamento dos pacientes sob uso de finasterida (280 casos com Gleason 7 a 10 em relação a 237 no grupo placebo) gerou temor em relação ao uso da droga na quimioprevenção do CaP. Este receio não se confirmou em outras análises, uma vez que casos mais agressivos de CaP não se confirmaram no grupo em uso de finasterida.[49]

Apesar dos resultados favoráveis à finasterida na prevenção do câncer de próstata, algumas considerações e críticas são importantes em relação a esse estudo. Ele não foi conduzido sob as normas de rastreamento anual com toque retal e PSA preconizadas; a maioria dos homens randomizados no estudo tinha PSA inferior a 1,5 ng/mL, não constituindo um verdadeiro grupo de risco; e menos da metade dos pacientes randomizados no estudo realizou a biópsia de próstata preconizada ao final.

Dutasterida

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, envolvendo mais de 8000 homens foi conduzido para avaliar o efeito da dutasterida na prevenção do CaP. A dutasterida, diferentemente da finasterida, é um inibidor da 5-alfa-redutase tipo 1 e 2. No estudo "*Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events*" (REDUCE), os pacientes foram randomizados para tomar 0,5 mg de dutasterida por dia ou placebo. Os critérios de inclusão foram homens de 50 a 75 anos, PSA de 2,5 a 10,0 ng/mL, próstata de volume inferior a 80 mL e uma biópsia de próstata negativa. As biópsias de próstata foram repetidas após 2 e 4 anos, sendo o desfecho primário a ocorrência de um caso novo de câncer de próstata. A vantagem desse estudo em relação ao PCPT foi constituir um grupo de risco melhor para análise. Ao final de 4 anos, o grupo em uso de dutasterida teve redução de risco de 22,8% em relação ao grupo placebo e não houve um aumento dos casos de alto risco.[50] Mesmo com esses resultados, é preciso ter cautela em recomendar a quimio-prevenção com dutasterida, que deve ficar reservada a um grupo bem selecionado de homens.

Estatina

Embora estudos iniciais tenham sugerido uma leve associação do uso de estatinas à menor incidência de CaP, ao menos 3 meta-análises de estudos randomizados não confirmaram tal achado.[44] No estudo de revisão e meta-análise conduzido por Browning et al.[51], a prevenção de câncer de próstata com estatinas não se comprovou (RR = 1,00; 0,85 – 1,17).

Inibidores da ciclo-oxigenase

A ciclo-oxigenase-2 (COX-2) é uma enzima associada a inflamação e é encontrada em altos níveis na próstata. Sua expressão elevada poderia potencializar a carcinogênese, incluindo aumento da angiogênese e diminuição da apoptose.[52] Alguns estudos têm sugerido que anti-inflamatórios não hormonais podem reduzir a incidência de CaP[53], mas outros estudos ainda são necessários para confirmar a impressão desses trabalhos preliminares.

Carotenoides e retinoides

Um estudo de coorte com mais de 58000 homens não comprovou diminuição do CaP com o uso de licopeno,

retinol, alfacaroteno e betacaroteno.[54] Dentre uma série de antioxidantes circulantes no sangue – alfa e betacaroteno, carotenos totais, retinol, ácido ascórbico – nenhum foi associado a menor risco de CaP.

Vitamina E

Apesar de alguns estudos sugerirem que a vitamina E possa ter algum papel na prevenção do CaP, o estudo SELECT (*Selenium and Vitamin E Chemoprevention Trial*) contando com 35 mil participantes não só não observou diminuição do risco, como evidenciou um aumento do risco de CaP em homens recebendo 400 mg por dia de vitamina E.[55]

Vitamina D e cálcio

Uma recente meta-análise contendo 19 estudos clínicos randomizados e 28 estudos observacionais não comprovou associação entre a vitamina D ou suplementação de cálcio com a diminuição do risco de CaP. Os autores concluíram que não há evidência robusta suficiente sobre os reais benefícios ou malefícios da suplementação da vitamina D na prevenção do CaP.[56]

Selênio

Populações com baixa ingestão de selênio apresentam elevadas taxas de câncer.[57] Entretanto, não há estudos de boa qualidade que suportem o uso de selênio na prevenção do CaP. O "*Carotene and Retinol Efficacy Trial*" e o estudo SELECT falharam ao tentar provar a associação do selênio com a diminuição do CaP.[58]

Referências

1. Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. Journal of the National Cancer Institute Monographs. 2012;2012(45):152-6. Epub 2012/12/29.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International journal of cancer. Journal international du cancer. 2010;127(12):2893-917. Epub 2011/02/26.
3. Silva INdCJAGd. Cancer Incidence in Brazil. In: INCA, editor. 2011.
4. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. The Canadian journal of urology. 2008;15(1):3866-71. Epub 2008/02/29.
5. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer. 2003;97(8):1894-903. Epub 2003/04/04.
6. Page WF, Braun MM, Partin AW, Caporaso N, Walsh P. Heredity and prostate cancer: a study of World War II veteran twins. The Prostate. 1997;33(4):240-5. Epub 1997/12/16.
7. Schottenfeld D FJ. Cancer epidemiology and prevention. NewYork, NY: Oxford University Press; 2006.
8. Shao YH, Demissie K, Shih W, Mehta AR, Stein MN, Roberts CB, et al. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(18):1280-3. Epub 2009/08/29.
9. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. European urology. 2012;61(6):1079-92. Epub 2012/03/20.
10. Romero FR, Romero AW, de Almeida RM, Tambara Filho R. The prevalence of prostate cancer in Brazil is higher in Black men than in White men: systematic review and meta-analysis. International Braz J Urol: official journal of the Brazilian Society of Urology. 2012;38(4):440-7. Epub 2012/09/07.
11. Etzioni R, Gulati R, Falcon S, Penson DF. Impact of PSA screening on the incidence of advanced stage prostate cancer in the United States: a surveillance modeling approach. Medical decision making: an international journal of the Society for Medical Decision Making. 2008;28(3):323-31. Epub 2008/03/06.
12. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. The Journal of urology. 2007;177(6):2106-31. Epub 2007/05/19.
13. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2012;62(4):220-41. Epub 2012/06/16.
14. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. The New England journal of medicine. 2012;367(3):203-13. Epub 2012/07/20.
15. Powell IJ, Bock CH, Ruterbusch JJ, Sakr W. Evidence supports a faster growth rate and/or earlier transformation to clinically significant prostate cancer in black than in white American men, and influences racial progression and mortality disparity. The Journal of urology. 2010;183(5):1792-6. Epub 2010/03/20.
16. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. European urology. 2011;59(1):61-71. Epub 2010/11/09.
17. Thompson IM. PSA: a biomarker for disease. A biomarker for clinical trials. How useful is it? The Journal of nutrition. 2006;136(10):2704S. Epub 2006/09/22.
18. Borgermann C, Loertzer H, Hammerer P, Fornara P, Graefen M, Rubben H. [Problems, objective, and substance of early detection of prostate cancer]. Der Urologe Ausg A. 2010;49(2):181-9. Epub 2010/02/25. Probleme, Zielsetzung und Inhalt der Fruherkennung beim Prostatakarzinom.
19. Roobol MJ, Roobol DW, Schroder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). Urology. 2005;65(2):343-6. Epub 2005/02/15.
20. Schaeffer EM, Carter HB, Kettermann A, Loeb S, Ferrucci L, Landis P, et al. Prostate specific antigen testing among the elderly--when to stop? The Journal of urology. 2009;181(4):1606-14; discussion 13-4. Epub 2009/02/28.
21. Park KK, Lee SH, Choi YD, Chung BH. Optimal baseline prostate -specific antigen level to distinguish risk of prostate cancer in healthy men between 40 and 69 years of age. Journal of Korean medical science. 2012;27(1):40-5. Epub 2012/01/06.
22. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1998;279(19):1542-7. Epub 1998/05/30.
23. Auprich M, Augustin H, Budaus L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, et al. A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. BJU international. 2012;109(11):1627-35. Epub 2011/09/24.
24. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. Cancer. 1997;79(1):104-9. Epub 1997/01/01.
25. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. European urology. 2008;54(5):976-7; discussion 8-9. Epub 2008/07/22.

26. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, Smith B, Stasi J, Guillonneau B, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(22):3591-7. Epub 2009/06/10.
27. Dijkstra S, Hamid AR, Leyten GH, Schalken JA. Personalized management in low-risk prostate cancer: the role of biomarkers. Prostate cancer. 2012;2012:327104. Epub 2013/01/11.
28. Ploussard G, Haese A, Van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. The prostate cancer gene 3 (PCA3) urine test in men with previous negative biopsies: does free-to-total prostate-specific antigen ratio influence the performance of the PCA3 score in predicting positive biopsies? BJU international. 2010;106(8):1143-7. Epub 2010/03/17.
29. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, et al. Combined modality staging of prostate carcinoma and its utility in predicting pathologic stage and postoperative prostate specific antigen failure. Urology. 1997;49(3A Suppl):23-30. Epub 1997/03/01.
30. Borley N, Feneley MR. Prostate cancer: diagnosis and staging. Asian J Androl. 2009;11(1):74-80. Epub 2008/12/04.
31. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology. 2001;58(6):843-8. Epub 2001/12/18.
32. Yuen JS, Thng CH, Tan PH, Khin LW, Phee SJ, Xiao D, et al. Endorectal magnetic resonance imaging and spectroscopy for the detection of tumor foci in men with prior negative transrectal ultrasound prostate biopsy. J Urol. 2004;171(4):1482-6. Epub 2004/03/17.
33. Yu KK, Hricak H, Alagappan R, Chernoff DM, Bacchetti P, Zaloudek CJ. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. Radiology. 1997;202(3):697-702. Epub 1997/03/01.
34. Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt SC, Kattan MW, Scardino PT, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. Radiology. 2004;232(1):133-9. Epub 2004/05/29.
35. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. N Engl J Med. 1990;323(10):621-6. Epub 1990/09/06.
36. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. J Urol. 2002;167(2 Pt 1):528-34. Epub 2002/01/17.
37. Heesakkers RA, Hovels AM, Jager GJ, van den Bosch HC, Witjes JA, Raat HP, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. Lancet Oncol. 2008;9(9):850-6. Epub 2008/08/19.
38. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med. 2003;348(25):2491-9. Epub 2003/06/20.
39. Lattouf JB, Beri A, Jeschke S, Sega W, Leeb K, Janetschek G. Laparoscopic extended pelvic lymph node dissection for prostate cancer: description of the surgical technique and initial results. Eur Urol. 2007;52(5):1347-55. Epub 2007/05/18.
40. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin. 2005;55(1):10-30. Epub 2005/01/22.
41. Nozaki T, Yasuda K, Akashi T, Fuse H. Usefulness of single photon emission computed tomography imaging in the detection of lumbar vertebral metastases from prostate cancer. Int J Urol. 2008;15(6):516-9. Epub 2008/04/22.
42. Algra PR, Bloem JL, Tissing H, Falke TH, Arndt JW, Verboom LJ. Detection of vertebral metastases: comparison between MR imaging and bone scintigraphy. Radiographics. 1991;11(2):219-32. Epub 1991/03/01.
43. Rittmaster RS, Fleshner NE, Thompson IM. Pharmacological approaches to reducing the risk of prostate cancer. Eur Urol. 2009;55(5):1064-73. Epub 2009/02/10.
44. Marshall JR. Diet and prostate cancer prevention. World J Urol.30(2):157-65. Epub 2012/01/18.
45. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. In Vivo. 1994;8(3):439-43. Epub 1994/05/01.
46. Fleshner N, Zlotta AR. Prostate cancer prevention: past, present, and future. Cancer. 2007;110(9):1889-99. Epub 2007/09/26.
47. Kote-Jarai Z, Easton DF, Stanford JL, Ostrander EA, Schleutker J, Ingles SA, et al. Multiple novel prostate cancer predisposition loci confirmed by an international study: the PRACTICAL Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17(8):2052-61. Epub 2008/08/19.
48. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med. 2003;349(3):215-24. Epub 2003/06/26.
49. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, Darke AK, Reuter VE, Civantos F, et al. Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst. 2007;99(18):1375-83. Epub 2007/09/13.
50. Musquera M, Fleshner NE, Finelli A, Zlotta AR. The REDUCE trial: chemoprevention in prostate cancer using a dual 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride. Expert Rev Anticancer Ther. 2008;8(7):1073-9. Epub 2008/07/01.
51. Browning DR, Martin RM. Statins and risk of cancer: a systematic review and metaanalysis. Int J Cancer. 2007;120(4):833-43. Epub 2006/11/30.
52. Pruthi RS, Derksen E, Gaston K. Cyclooxygenase-2 as a potential target in the prevention and treatment of genitourinary tumors: a review. J Urol. 2003;169(6):2352-9. Epub 2003/05/29.
53. Hussain T, Gupta S, Mukhtar H. Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis. Cancer Lett. 2003;191(2):125-35. Epub 2003/03/06.
54. Schuurman AG, Goldbohm RA, Brants HA, van den Brandt PA. A prospective cohort study on intake of retinol, vitamins C and E, and carotenoids and prostate cancer risk (Netherlands). Cancer Causes Control. 2002;13(6):573-82. Epub 2002/08/28.
55. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA. 2009;301(1):39-51. Epub 2008/12/11.
56. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med.155(12):827-38. Epub 2011/12/21.
57. Combs GF, Jr., Clark LC, Turnbull BW. An analysis of cancer prevention by selenium. Biofactors. 2001;14(1-4):153-9. Epub 2001/09/25.
58. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, Goodman PJ, Albanes D, Taylor PR, et al. SELECT: the selenium and vitamin E cancer prevention trial. Urol Oncol. 2003;21(1):59-65. Epub 2003/04/10.

Capítulo 85

Dra. Juliana Naves Ravanini
Dra. Maria Regina Vianna

Câncer da próstata: patologia

Palavras-chave: prostatectomia radical, anatomia da próstata, histologia da próstata, imuno-histoquímica, adenocarcinoma acinar, proliferação atípica de pequenos ácinos, biópsias de próstata

Introdução

O número de prostatectomias radicais (PR) aumenta a cada ano. Dados precisos do exame histopatológico dos espécimens ressecados são essenciais para predizer o risco de recorrência após a cirurgia e auxiliar na decisão clínica de observação ou de tratamento adjuvante. Considerando-se a grande variação de comportamento biológico no câncer da próstata, torna-se fundamental a identificação de pacientes com neoplasias agressivas, para que possa ser instituída terapia pós-operatória. Da mesma forma, pacientes com doença menos agressiva devem ser reconhecidos para que sejam evitadas complicações potenciais de terapia adjuvante desnecessária. Informações anatomopatológicas, como o grau de Gleason e o estadiamento anatomopatológico, são importantes componentes dos nomogramas comumente utilizados no auxílio de decisões clínicas, tendo, portanto papel fundamental no planejamento racional do tratamento. O presente capítulo terá como enfoque principal a visão do patologista na análise de espécimens resultantes de PR, focando nos fatores prognósticos obtidos pela análise histopatológica. Será também abordado, de forma mais concisa, o diagnóstico em biópsias por agulha (BA), salientando as dificuldades diagnósticas e o papel do exame imunohistoquímico (IHQ) no diagnóstico diferencial.

Anatomia e histologia normais da próstata

O peso normal da próstata é de 20 g para idades entre 20 e 50 anos e 30 g para idades entre 60 e 80 anos. Anatomicamente, a glândula é dividida em três zonas: central, transicional e periférica. A zona central inclui toda a base da próstata, engloba os dutos ejaculatórios e corresponde a 30% do volume da glândula. Na zona transicional, que normalmente corresponde a 5% do volume da próstata, é onde ocorre a hiperplasia prostática benigna (HPB), aumentando muitas vezes o volume dessa região. Na zona periférica, que corresponde a 65% do volume da próstata é onde se originam a maioria dos carcinomas.[1] Microscopicamente, a próstata é formada por um sistema de dutos e ácinos ramificantes envoltos por estroma fibromuscular. O epitélio glandular é formado por duas camadas de células: secretoras e basais. As células secretoras ou luminais são cuboidais ou colunares, de citoplasma claro ou pálido e núcleos pequenos (Figura 1). Elas produzem antígeno prostático específico (PSA), fosfatase ácida prostática (PSAP), possuem receptores de andrógeno e expressam imunohistoquimicamente citoqueratinas de baixo peso molecular. As células basais são alongadas a triangulares, estão situadas junto à membrana basal e à IHQ expressam citoqueratinas de alto peso molecular (CQAPM) e proteína p63[2,3] (Figura 2).

Figura 1.

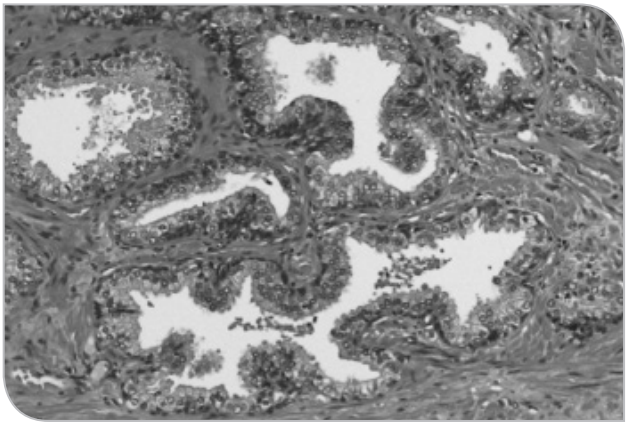


Figura 2.

Biópsia por agulha

A introdução das biópsias transretais com agulha fina nos anos 80 associada aos níveis de PSA sérico revolucionaram os esforços para detecção precoce do adenocarcinoma de próstata (CaP). Esses dois avanços efetivamente substituíram as biópsias transperineais e o diagnóstico com base somente nas alterações detectadas com o toque retal. Houve queda drástica na incidência de infecção pós-biópsia e de amostras falso-negativas, uma vez que os espécimens obtidos com agulha fina apresentaram excelente qualidade, com nenhum ou mínimos artefatos de compressão. O número de biópsias realizadas cresce continuamente, assim como o número de amostras obtidas em cada procedimento (atualmente entre 12 e 18 amostras). Esse crescimento, associado ao fato de que muitos pacientes realizam a biópsia com base apenas nos níveis de PSA elevados gera maior dificuldade diagnóstica para o patologista, bem como várias amostras contendo apenas pequenos focos suspeitos para neoplasia. Além disso, diversas lesões que mimetizam o câncer ou são verdadeiras "armadilhas" diagnósticas têm sido descritas em biópsias, aumentando a possibilidade de má interpretação diagnóstica.[3]

Proliferação atípica de pequenos ácinos prostáticos ("ASAP")

"ASAP" não é uma entidade patológica, mas um diagnóstico de exclusão emitido quando as alterações citoarquiteturais que permitem o diagnóstico de carcinoma ou são incompletas ou presentes em mínima quantidade (1 a 3 ácinos). Sua incidência varia de 1,5 a 9% e sua presença indica biópsias de repetição em intervalo menor, já que em pacientes com PSA elevado, a probabilidade de biópsia positiva no seguimento aumenta dramaticamente.[4]

Aspectos imunohistoquímicos

Embora uma das mais importantes diferenças entre glândulas prostáticas benignas e malignas seja a ausência de células basais nas últimas, muitas vezes sua identificação em coloração pela hematoxilina-eosina (HE) não é fácil. Portanto, anticorpos dirigidos contra essas células (citoqueratina 34βE12, citoqueratinas 5/6 e proteína p63) são valiosos no diagnóstico do CaP. A alfametilacil-CoA racemase (AMACR) é um marcador positivo para CaP e complementa o painel de coloração negativa para células basais. O padrão observado no CaP marcado pela AMACR é citoplasmático granular, com acentuação apical, estando presente em 80% dos casos.[5]

Diagnósticos diferenciais

A atrofia, especialmente comum na zona periférica, pode mimetizar o CaP em função da arquitetura de ácinos pequenos com aspecto basofílico ao menor aumento. Em casos difíceis, sobretudo quando há fibrose e inflamação, o estudo IHQ pode colaborar na decisão diagnóstica. Deve-se ter em mente, no entanto, que algumas lesões benignas apresentam camada basal descontínua, como a neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (PIN), adenose, atrofia parcial e hiperplasia pós-atrófica.[6] Adenose (hiperplasia adenomatosa atípica) caracteriza-se por glândulas compactas com citoplasma claro e citologia benigna, que gradualmente emergem em glândulas maiores claramente benignas.[7] Nessa lesão, as células basais coram irregularmente de forma descontínua e a AMACR pode ser fracamente positiva. Outras entidades que podem simular CaP em biópsias são: hiperplasia de células basais, adenose esclerosante, hiperplasia cribriforme, adenoma nefrogênico, hiperplasia de glândulas mucosas do *veromontanum*, glândulas benignas adjacentes a filetes nervosos, entre outras.[8] Dessa forma, o diagnóstico de CaP deve ser de integração de aspectos morfológicos ao HE e contexto imunohistoquímico.

Quantificação da neoplasia

Um dos mais importantes dados obtidos pela BA, além da graduação de Gleason, é a quantificação da neoplasia presente nas amostras, incluindo o número de "*cores*" positivos, a porcentagem de CaP e a extensão linear medida nesses "*cores*". Atualmente não há consenso a respeito do melhor método para medir o tamanho do tumor ou sua porcentagem quando 2 ou mais focos coexistem no mesmo "*core*". Uma das opções é medir os focos com se fossem apenas um, ignorando o tecido normal entre eles, o que aparentemente correlaciona melhor com doença confinada ao órgão e o risco de margem positiva.[9]

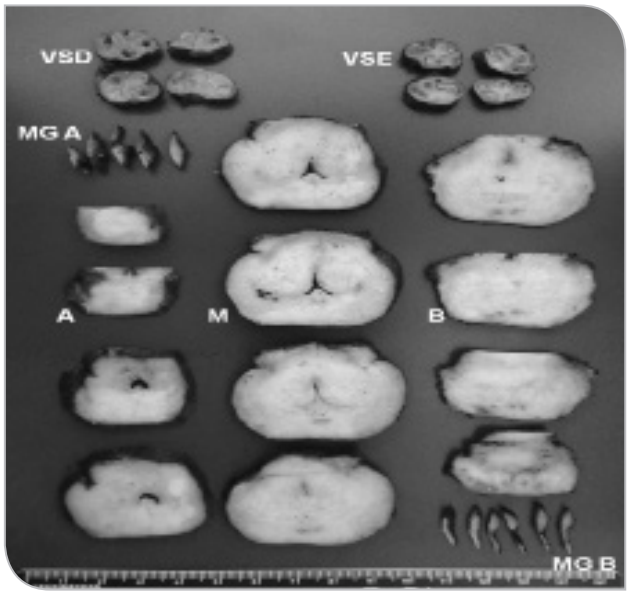
Carcinoma prostático

O termo carcinoma prostático é utilizado para vários subtipos histológicos de neoplasias malignas epiteliais. O diagnóstico anatomopatológico (AP) é realizado por meio de biópsias, produtos de ressecções transuretrais e de PR. A seguir serão discutidos aspectos anatomopatológicos da PR, bem como do subtipo histológico mais comum de CaP, o adenocarcinoma acinar e suas variantes, e posteriormente os demais subtipos histológicos.

Prostatectomia radical

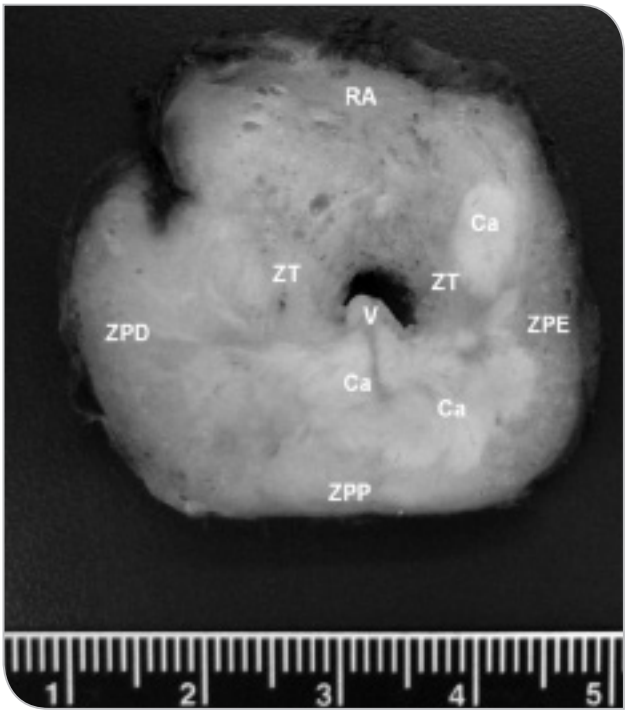
O espécimen cirúrgico, depois de fixado em formalina deve ser pesado (sem as vesículas seminais) e três medidas devem ser relatadas. Recomenda-se que a superfície externa seja pintada com tinta nanquim, preferencialmente com duas cores, indicando os lados direito e esquerdo, para facilitar a avaliação das margens cirúrgicas. O ápice e a base devem ser retirados utilizando-se o "método do cone", que consiste em retirar uma fatia cuneiforme ao redor dos orifícios uretrais do ápice e da base e depois seccioná-los perpendicularmente à superfície externa. A próstata então é seccionada seriadamente no plano coronal, com cortes de 4 a 5 milímetros de espessura, perpendicularmente ao seu maior eixo, do ápice para a base. As vesículas seminais também são pintadas e seccionadas (Figura 3).

Figura 3.



Tanto a inclusão total do tecido prostático quanto a parcial são aceitáveis. No entanto, quando parcial, a inclusão deve seguir sempre a mesma metodologia, que deve ser referida no laudo AP.[10] Dentre os diversos métodos de inclusão parcial, aquele que gera parâmetros mais próximos de uma inclusão total consiste da inclusão de toda a região posterior e parcial da região anterior. Se as fatias da região anterior contêm volume tumoral considerável, então todo o restante é incluído, num segundo momento.[11] À macroscopia, o CaP frequentemente não é identificado. Tumores com escore de Gleason maior ou igual a 8, medindo mais de 1,0 cm e usualmente pT3 formam áreas amareladas homogêneas mal delimitadas (Figura 4). Entre 75 e 80% dos CaP se originam na zona periférica e 15 a 25% na zona transicional. Multifocalidade está presente na metade dos casos.[2]

Figura 4.



Produto de prostatectomia radical sem carcinoma na avaliação inicial

Em 0,07% até 4,2% dos casos e também após terapia endócrina neoadjuvante o CaP pode não ser detectado na PR, e a incidência desta ocorrência vem aumentando nos últimos anos. Os procedimentos a serem realizados nessa situação são bem descritos e em grande parte dos casos resulta na detecção da neoplasia. Inicialmente a biópsia deve ser revisada para confirmar o diagnóstico de malignidade. Em seguida as lâminas da PR devem ser revisadas e em casos de inclusão parcial, todo o tecido remanescente deve ser emblocado para análise histológica. Os focos de glândulas atípicas devem ser submetidos a estudo IHQ e devem ser realizados cortes aprofundados dos blocos com PIN e daqueles que representam as regiões correspondentes ao local da neoplasia na biópsia. Se ainda assim a neoplasia não foi encontrada então os blocos de parafina devem ser virados e novos cortes histológicos devem ser preparados para análise. Deve-se também revisar a descrição macroscópica da superfície externa do espécimen cirúrgico assim como o aspecto do contorno do tecido nas lâminas para verificar se parte do tecido não foi cortado, tanto durante a cirurgia como no processamento. Se a neoplasia não for encontrada após serem realizados todos estes passos e a revisão da biópsia prévia confirmar a presença de neoplasia, troca de material deverá ser considerada, aventando a possibilidade de realização de análise de DNA do tecido. Nesses casos em que não foi encontrada neoplasia residual, o estadiamento deve ser classificado como pT0.[10,12,13]

Adenocarcinoma acinar usual

Dentre as neoplasias malignas epiteliais da próstata, o adenocarcinoma acinar usual corresponde a cerca de 95% delas. O diagnóstico baseia-se em um conjunto de alterações arquiteturais, nucleares e citoplasmáticas. As glândulas neoplásicas (Figura 5) são agrupadas, pequenas, desprovidas de células basais (Figura 6) e infiltram o estroma em meio às glândulas benignas.

Figura 5.

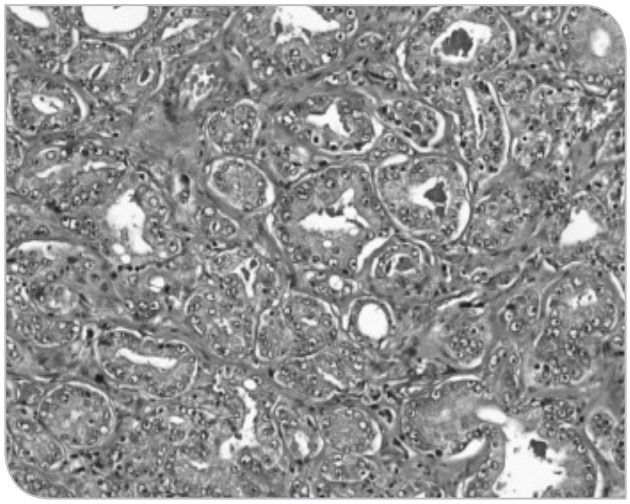
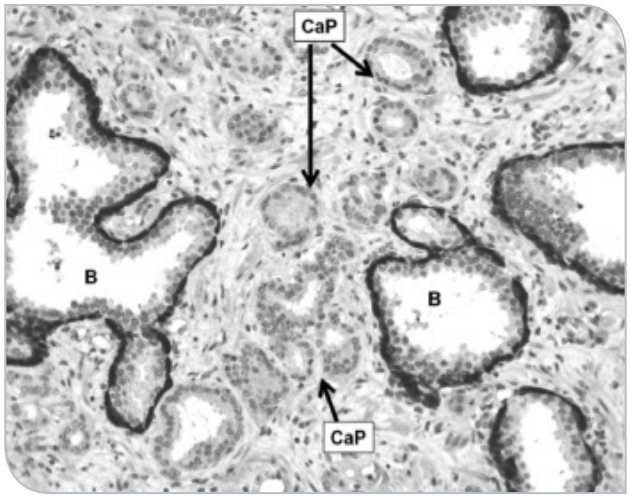
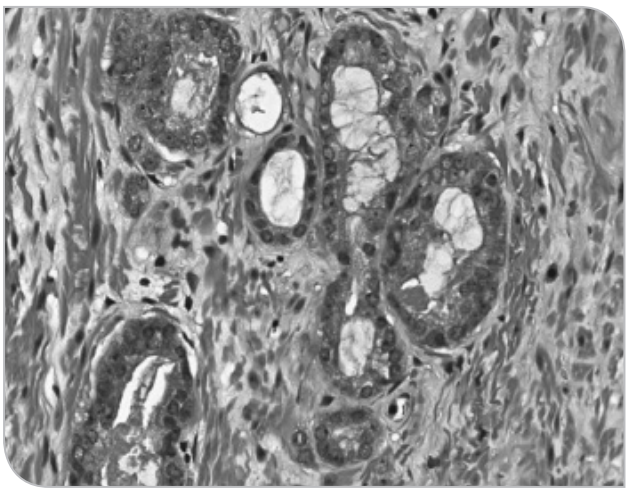


Figura 6.



São arredondadas a anguladas formadas por células com citoplasma diferente das glândulas adjacentes, geralmente anfofílicas, mas também clara ou pálido granular, e com núcleos grandes e hipercromáticos com nucléolos evidentes. O lúmen pode conter mucina azulada (Figura 7), secreção eosinofílica ou cristaloides. Dentre os aspectos patognomônicos estão glândulas neoplásicas contendo micronódulos colágenos, ou de padrão glomeruloide e invasão neoplásica perineural circunferencial ou intraneural.[2,3]

Figura 7.

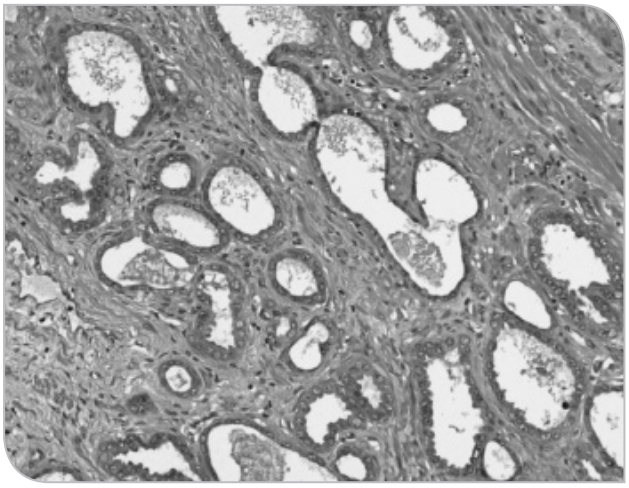


Adenocarcinoma acinar usual – variante atrófica

Atrofia acinar e hiperplasia pós-atrófica podem ser confundidas com CaP. A situação inversa também pode ocorrer, em casos em que o CaP exibe características atróficas.

Esta variante de CaP arquiteturalmente simula a atrofia, com ácinos pequenos, redondos e dilatados, com células de citoplasma escasso, mas que mantêm características de malignidade, como núcleos aumentados e nucléolos evidentes (Figura 8). Esta variante pode ser encontrada em até 3% das PR.[14]

Figura 8.



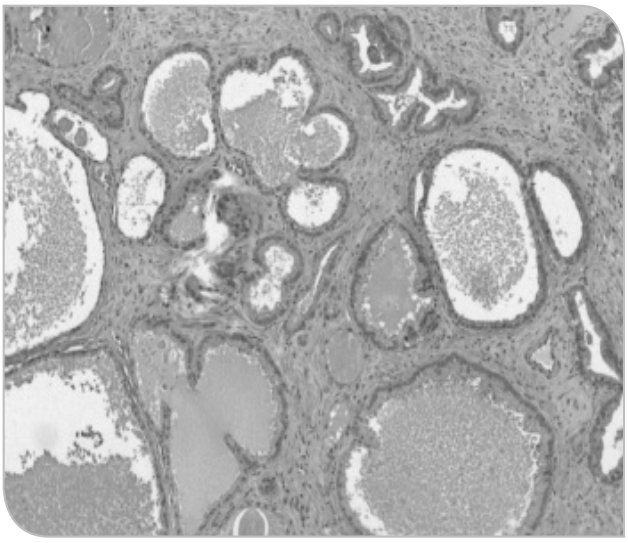
Adenocarcinoma acinar usual – variante pseudo-hiperplásica

Esta variante caracteriza-se por grandes formações glandulares ora ectásicas, ora de contornos ondulados ou ramificados (Figura 9), com incidência descrita em cerca de 11% das PR e 2% de BA. Ao contrário das variantes atróficas e de células espumosas, nas quais as

alterações citológicas são discretas, na variante pseudo-hiperplásica a dificuldade diagnóstica decorre do padrão arquitetural, que simula HPB, "escondendo" as alterações citomorfológicas caracterizadas por núcleo e nucleolomegalia.

Recentemente foi descrito um subtipo dessa variante caracterizado por dilatação cística das glândulas neoplásicas, com citoplasma escasso, designado carcinoma "microcístico".[15] Este subtipo simula atrofia cística e HPB, embora exiba alterações citopatológicas semelhantes às da variante pseudohiperplásica. Em BA há risco potencial de falso-positivo e negativo nesta variante, sendo prudente a utilização de IHQ para diagnóstico definitivo.

Figura 9.

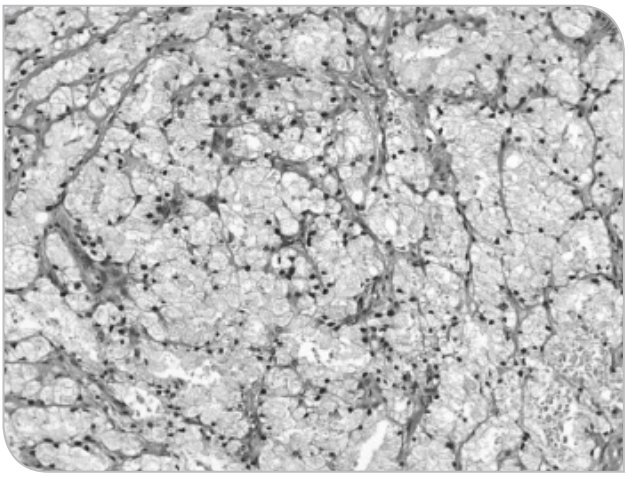


Adenocarcinoma acinar usual – variante de células espumosas/xantomatosas

Caracteriza-se por células com citoplasma abundante, espumoso e reticulado, com núcleo pequeno e picnótico, desprovido de nucléolo e contendo secreção amorfa eosinofílica luminal em 50% dos casos (Figura 10). Esta variante é encontrada em cerca de 15 a 23% das PR.[16] À microscopia eletrônica são vistos vacúolos citoplasmáticos vazios.

O consenso sobre a graduação de Gleason é basear-se na arquitetura, portanto em cerca de dois terços dos casos a neoplasia é agressiva, com grau de Gleason maior ou igual a 7, podendo ocorrer extensão extraprostática, metástases linfonodais e recorrência bioquímica à semelhança do carcinoma usual. A dificuldade diagnóstica nesta variante se deve a ausência de alterações nucleares e citoplasmáticas típicas, confundindo em BA principalmente lesões benignas do tipo adenose, metaplasia mucinosa, glândulas de Cowper e xantoma prostático. Nestes casos a IHQ pode facilitar o diagnóstico.

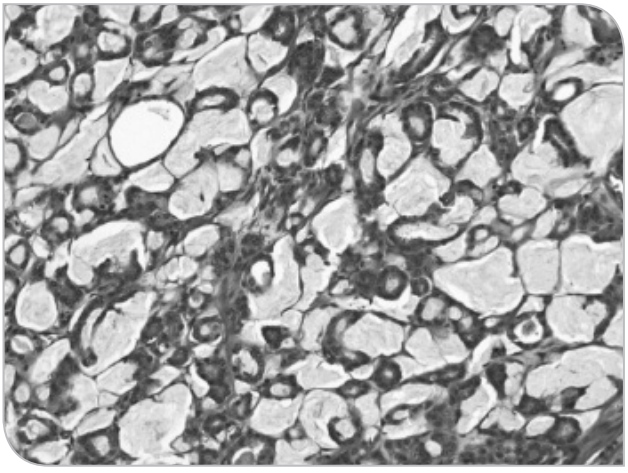
Figura 10.



Adenocarcinoma acinar usual – variante mucinosa/coloide

Definida como neoplasia com 25% ou mais de componente mucinoso (coloide), com lagos de mucina extracelular (Figura 11). Ocasionalmente tumores mucinosos de outros sítios, como reto e bexiga, podem infiltrar a próstata. Além disso, lesões benignas como metaplasia mucinosa e glândulas de Cowper podem simular neoplasias malignas, sendo importante seu reconhecimento para evitar erros de interpretação. Inicialmente acreditava-se que a variante mucinosa possuía pior prognóstico que a usual, porém talvez tenha até curso menos agressivo. Provavelmente a impressão inicial tenha sido reflexo do padrão 4 de Gleason e não da produção de mucina.[17,18]

Figura 11.

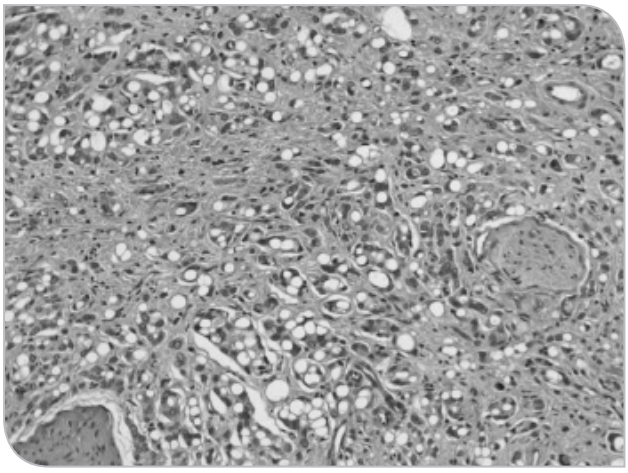


Adenocarcinoma acinar usual – variante de células em anel de sinete

Carcinoma de células em anel de sinete da próstata, definido como lençóis, cordões ou células isoladas com vacúolo citoplasmático rechaçando o núcleo para a pe-

riferia (Figura 12) é bastante incomum. Para este diagnóstico é necessário que mais de 25% ou até mais de 50% da neoplasia possua esta morfologia. Muito mais frequente é a presença de células em anel de sinete presentes focalmente no adenocarcinoma acinar usual de alto grau, geralmente padrão 5 de Gleason. Nessas duas condições tipicamente o escore de Gleason é 9 ou 10 e há associação com alto estádio, metástases e prognóstico ruim, pois essas células aparentemente têm capacidade aumentada de penetrar em tecidos adjacentes. Em casos de componente extenso de células em anel de sinete, deve ser excluída a possibilidade de metástase em próstata de carcinoma de outros sítios, especialmente gastrointestinal, muitas vezes sendo necessária realização de IHQ. As neoplasias da próstata expressam PSA e PSAP, sendo negativas para citoqueratinas 7 e 20.[19]

Figura 12.



Adenocarcinoma acinar usual – variante oncocítica

Raros casos desta variante foram reportados e a microscopia eletrônica revela numerosas mitocôndrias no citoplasma, comumente observadas nessa alteração citológica. Não se sabe a respeito de implicações prognósticas.[20]

Adenocarcinoma acinar usual – variante linfoepitelioma-símile

Esta variante, muito rara, assemelha-se ao linfoepitelioma da nasofaringe, porém aparentemente não está relacionada a infecção pelo vírus Epstein-Barr. Poucos casos foram descritos em pacientes com média de idade de 76 anos (entre 69 e 82 anos), com sintomas obstrutivos, PSA elevado e doença localmente avançada. As células têm padrão de crescimento sincicial, com bordas indistintas, permeadas por denso infiltrado linfocítico, com plasmócitos, neutrófilos e ocasionalmente eosinófilos. Em todos os casos há componente acinar usual associado, notando-se reatividade IHQ para PSA, PSAP e AMACR. O componente linfoepitelioma-símile varia de 10 a 90% e a evolução clínica é ruim.[21]

Carcinossarcoma/carcinoma sarcomatoide

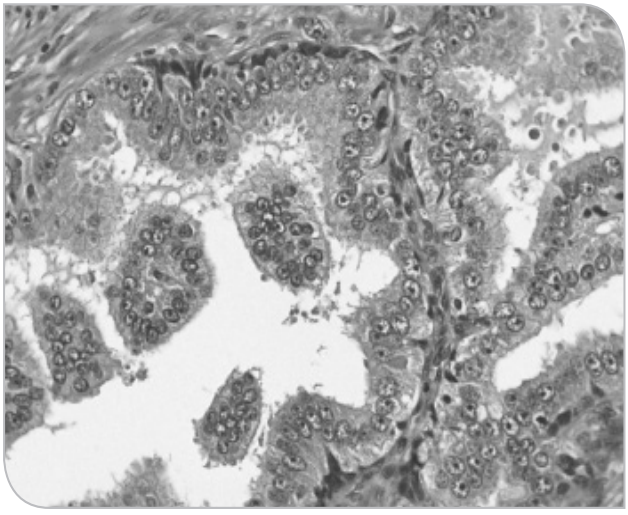
Esta rara neoplasia bifásica da próstata é caracterizada pela presença de dois elementos, sendo um epitelial maligno e outro mesenquimal ou mesenquimal-símile, também maligno. Este último pode ser homólogo (com aparência de sarcoma indiferenciado) ou heterólogo, exibindo diferenciação para linhagens mesenquimais específicas, como osso e cartilagem. Os pacientes têm média etária de 70 anos (variando entre 47 e 91 anos) e apresentam sintomas de obstrução do trato urinário. Ao exame digital, a próstata está frequentemente aumentada, nodular e dura. Deve ser salientado que esse tipo de neoplasia pode ocorrer em casos de adenocarcinoma acinar usual submetidos a tratamento hormonal e/ou radioterapia, sendo o tempo decorrido entre o diagnóstico inicial e do carcinossarcoma variável entre 0,5 e 16 anos.[22] Ao exame macroscópico, a prostata é volumosa, com tecido esbranquiçado, com áreas de hemorragia e necrose, estendendo-se para os tecidos adjacentes, como vesículas seminais e reto. À microscopia, os componentes epiteliais e sarcomatosos estão misturados, podendo o primeiro ser acinar ou dutal, com ou sem diferenciação escamosa, de alto grau (Gleason 9). O prognóstico é ruim, com sobrevida média de 3 anos.

Neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (PIN)

De acordo com todas as evidências, PIN é precursor do adenocarcinoma da próstata e está associado a anormalidades fenotípicas e genotípicas intermediárias entre o epitélio benigno e o câncer, indicando prejuízo na diferenciação celular e no controle regulatório em estádios avançados da carcinogênese. Considerando-se sua associação com carcinoma, é importante o seu reconhecimento, apresentando um alto valor preditivo de marcador de neoplasia maligna quando multifocal e extenso. Seu encontro em BA indica repetição, sendo o encontro de CaP em biópsias sequenciais maior quando o número de "*cores*" acometidos por PIN na primeira biópsia for maior do que 1.[23] PIN caracteriza-se por proliferação celular no interior de dutos e ácinos preexistentes, com alterações citológicas mimetizadoras de carcinoma, incluindo aumento nuclear e nucleolar, com inversão da polaridade do compartimento basal para luminal (Figura 13). São descritos 4 padrões: em tufos, micropapilar, cribriforme e plano, não havendo importância clínica na sua distinção, apenas no reconhecimento da lesão pelo patologista. PIN e câncer são geralmente multicêntricos, estando presentes em cerca de 72% das PR, incluindo 63% em zona não transicional, 7% na zona transicional e 2% em ambas. A IHQ demonstra preservação ao menos parcial das células basais por meio dos anticorpos CQAPM e p63, ao contrário do carcinoma invasivo.[24] Várias condições benignas podem simular PIN, como hiperplasia de células basais, hiperplasia cribriforme, atrofia e hiperplasia pós-atrofia.

Há um acentuado decréscimo na prevalência e extensão de PIN após privação androgênica, acompanhado de hiperplasia epitelial, clareamento citoplasmático, atrofia glandular proeminente e diminuição na relação ácino-estroma. Tais achados indicam que PIN é extremamente hormônio-dependente, à semelhança do epitélio secretor normal. Tratamento radioterápico também diminui a extensão de PIN, porém o bloqueio obtido pela finasterida tem nenhum ou pouco efeito.

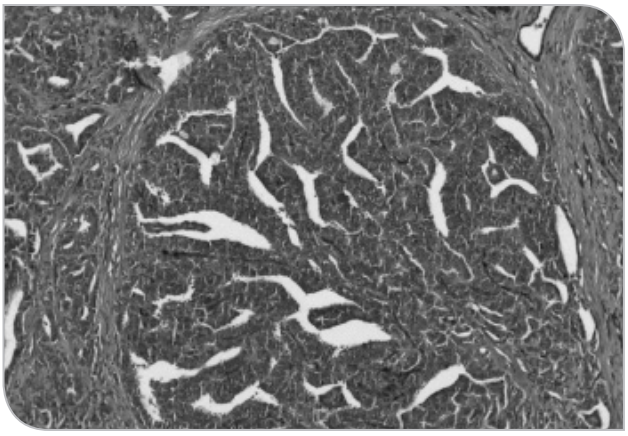
Figura 13.



Adenocarcinoma dutal

Historicamente designado "endometrioide" em consequência da estratificação nuclear e a suposta origem no utrículo da próstata, atualmente é considerado uma variante rara (0,5 a 1% na sua forma pura) com aspectos macroscópicos distintos, como projeções polipoides ou vilosas uretrais à cistoscopia. Entretanto, a incidência de forma mista, associada a carcinoma acinar usual, é mais elevada (cerca de 5%). À microscopia, caracteriza-se por arranjo papilar frondoso de células epiteliais colunares com núcleos pseudoestratificados e citoplasmas anfofílicos (Figura 14), tipicamente originando-se na região periuretral, podendo estender-se para a zona periférica e tecido extraprostático, incluindo bexiga. Convencionase graduá-lo como padrão 4 de Gleason[25] e não se sabe ao certo se tem comportamento mais agressivo, quando comparado aos usuais de mesma graduação. Estudo recente indica que a presença de porcentagem maior ou igual a 10% de adenocarcinoma dutal (AD) em CaP mistos com escore total 7, confere agressividade à neoplasia, com maior possibilidade de extensão extraprostática e infiltração de vesícula seminal.[26] Entre os diagnósticos diferenciais, sobretudo em material de RTU, devem ser considerados o carcinoma urotelial, adenocarcinoma retal infiltrativo em próstata e PIN. À IHQ não são vistas células basais no AD, que expresse PSA e PSAP.

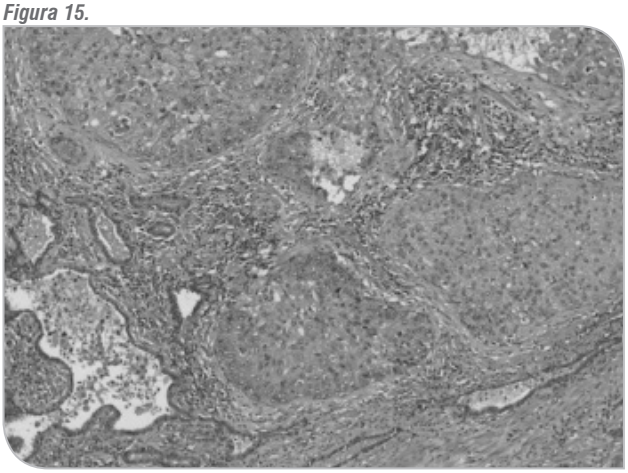
Figura 14.



Carcinoma urotelial

O carcinoma urotelial primário da próstata é raro e representa de 1 a 4% dos carcinomas prostáticos (Figura 15). Origina-se na uretra prostática, glândulas periuretrais ou dutos prostáticos proximais.[2] Deve ser distinguido clinicopatologicamente de um carcinoma urotelial da bexiga se estendendo pela uretra prostática ou invadindo a parede vesical e infiltrando a próstata (carcinoma vesical pT4), sendo esta situação muito mais comum, ocorrendo em 12 a 58% das cistoprostatectomias e conferindo uma sobrevida muito menor.[27] A maioria dos pacientes exibe sintomas urinários obstrutivos. A sobrevida doença-específica é alta se o carcinoma urotelial é *in situ*, restrito às glândulas periuretrais, dutos e ácinos prostáticos, e a invasão pode ocorrer em qualquer local, na submucosa uretral ou no estroma prostático, o que aumenta a incidência de metástases linfonodais.[2,28,29] A sobrevida câncer-específica em 5 anos é variável conforme a extensão locorregional, sendo de 100% para carcinoma *in situ* na uretra e dutos prostáticos, 45% quando ocorre invasão estromal, 30% quando há metástases linfonodais e de 0% quando há extensão extraprostática ou invasão das vesículas seminais.[3]

Figura 15.



Outros tipos raros de carcinoma prostático

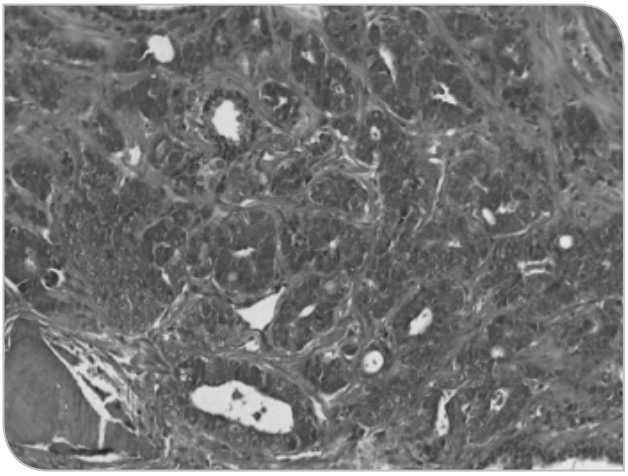
Carcinoma epidermoide e carcinoma adenoescamoso

Os carcinomas primários da próstata com diferenciação escamosa incluem o carcinoma epidermoide puro e o carcinoma adenoescamoso e correspondem a menos de 1% dos carcinomas prostáticos. Em cerca de dois terços dos casos há história de tratamento hormonal ou radioterápico.[30] Os níveis de PSA são normais mesmo com metástases, sendo que as metástases ósseas são tipicamente osteolíticas em vez de osteoblásticas. Esses carcinomas tendem a ocorrer mais nas zonas de transição ou central e a histogênese é controversa. São mais agressivos que o adenocarcinoma usual, com sobrevida média de dois anos e respondem mal aos tratamentos cirúrgicos, hormonais, químio ou radioterápicos.[2,3,31]

Carcinomas neuroendócrinos

Células neuroendócrinas estão presentes normalmente no epitélio prostático e sua função é desconhecida, mas acredita-se que exerçam efeito regulatório endócrino-parácrino no crescimento e desenvolvimento. Tumores neuroendócrinos da próstata incluem um espectro de tumores, desde adenocarcinoma acinar com diferenciação neuroendócrina focal até as formas puras, análogas aos tumores neuroendócrinos dos outros órgãos, como o carcinoma de pequenas células, tumor carcinoide e carcinoma neuroendócrino de grandes células, sendo esses dois últimos extremamente raros. Nas formas puras o PSA pode não estar elevado e síndromes paraneoplásicas são frequentes. Diferenciação neuroendócrina focal está presente pelo menos focalmente em praticamente todos os CaP, e consiste de células esparsas não identificáveis à microscopia óptica, mas reveladas pela IHQ, e aparentemente não têm significado clínico ou prognóstico.[2] Um dos tipos de diferenciação neuroendócrina incomum, porém distinta é a de células Paneth-símile, que exibe células contendo grânulos eosinofílicos no citoplasma (Figura 16).[32] Nos casos de adenocarcinoma acinar usual que contêm áreas sólidas com padrão 5 de Gleason recomenda-se estudo IHQ para avaliar a diferenciação neuroendócrina. Os carcinomas neuroendócrinos de pequenas células correspondem a cerca de 1% dos CaP, incluindo aqueles que estão associados ao adenocarcinoma usual. Muitos deles se desenvolvem em pacientes com história de terapia antiandrogênica de longa data, com carcinoma em estádio avançado e refratário ao tratamento hormonal. Uma vez que as células neuroendócrinas não possuem receptores androgênicos, há a teoria de que a terapia antiandrogênica selecionaria essas células resistentes levando a uma proliferação clonal destas. O prognóstico é muito ruim, com sobrevida de menos de 1 ano após o desenvolvimento do componente de pequenas células. Histologicamente, caracterizam-se por "proliferação de células pequenas, redondas e azuis", com escasso citoplasma, alta relação núcleo-citoplasmática, núcleo em "sal e pimenta", amoldamento nuclear e necrose geográfica. Na IHQ há positividade para cromogranina, sinaptofisina e CD56.[2,3,33]

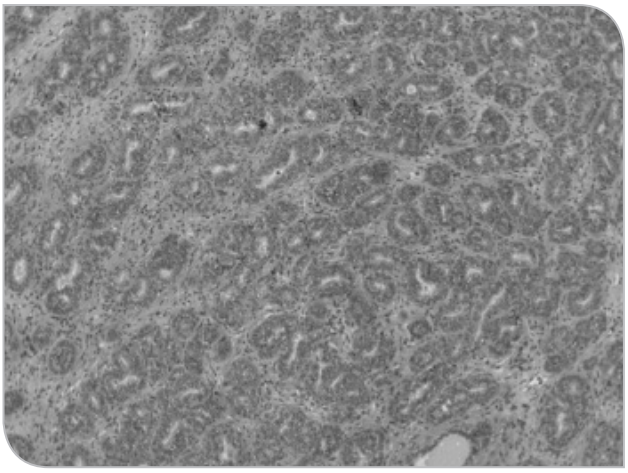
Figura 16.



Carcinoma de células basais/carcinoma adenoide cístico

O carcinoma de células basais é uma neoplasia maligna rara composta por células basaloides que provavelmente se origina das células basais prostáticas. Predominantemente ocorre em pacientes mais velhos, que apresentam sintomas urinários obstrutivos e PSA normal. Na maioria dos casos é diagnosticado em ressecções transuretrais, uma vez que esta neoplasia é centrada na zona transicional. Macroscopicamente, é um tumor esbranquiçado mal delimitado, por vezes de aspecto microcístico. As células basaloides têm pouco citoplasma, alta relação núcleo-citoplasmática, e núcleos irregulares a angulados e vesiculosos. As células estão organizadas em ninhos sólidos, cordões ou trabéculas com paliçada periférica (Figura 17), ou exibem arquitetura cribriforme, com crescimento infiltrativo e frequente extensão extraprostática ou envolvimento do colo vesical. A maioria dos casos apresenta comportamento clínico indolente, com capacidade de infiltração local. Pequena porcentagem dos casos exibe comportamento agressivo, com recorrência local e metástases a distância.[34]

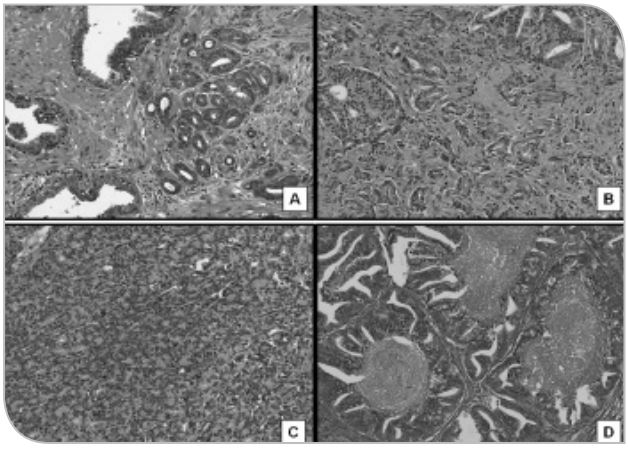
Figura 17.



Sistema de graduação de Gleason

O sistema de graduação de Gleason é universalmente aceito para o CaP e consiste na avaliação da arquitetura da neoplasia, classificada em 5 padrões. Nas ressecções o escore de Gleason é obtido pela soma dos padrões primário (o mais prevalente) e secundário (segundo mais prevalente). O consenso de 2005 da Sociedade Internacional de Patologia Urológica ("ISUP")[25] propôs diversas modificações, que têm sido utilizadas desde então. Nas biópsias, o padrão terciário deve ser incluído no escore se ele for maior que o padrão secundário. Por exemplo, se na amostra houver 60% de padrão 3, 35% de padrão 4 e 5% de padrão 5 o escore deverá ser 8 (3 + 5). Da mesma forma, em tumores de alto grau, deve-se ignorar o padrão mais baixo se ele representar menos de 5% da neoplasia, escore 8 (4 + 4) se o padrão 3 representar menos de 5% da neoplasia. O consenso ainda propôs que o escore de Gleason deve ser dado a cada amostra da biópsia, individualmente. No entanto, a graduação das PR deve seguir o sistema clássico de Gleason e o padrão terciário deve ser mencionado separadamente. O padrão de Gleason 1 é caracterizado por um nódulo bem delimitado formado por glândulas arredondadas, uniformes e bem formadas, com mínima infiltração do parênquima adjacente. É extremamente raro e controverso atualmente. O padrão de Gleason 2 consiste de lesão nodular com mínima infiltração da periferia, com glândulas menos uniformes e mais espaçadas, sendo também muito raro e tipicamente ocorrendo na zona transicional. A "ISUP" recomenda que escore de Gleason 3 ou 4 raramente, ou mesmo nunca deveriam ser dados em biópsias. O padrão 3 de Gleason é o mais comum e caracterizado por glândulas pequenas e bem formadas que infiltram o estroma entre os ácinos e dutos prostáticos (Figura 18A). O padrão 4 de Gleason exibe fusão glandular, glândulas mal formadas e em padrão cribriforme (Figura 18B). O padrão 5 de Gleason não apresenta diferenciação glandular e é formado por células compondo cordões ou blocos sólidos (Figura 18C) ou ainda células tumorais isoladas infiltrativas, e também inclui estruturas sólidas, cribriformes ou papilíferas com necrose central do tipo comedo (Figura 18D).

Figura 18



Morfologia do carcinoma após tratamento

Tratamento hormonioterápico

Os efeitos do bloqueio androgênico máximo variam conforme o agente usado, sua dose e a duração da terapia. No parênquima prostático normal ocorre uma extensa atrofia glandular mais proeminente na zona periférica, hiperplasia de células basais predominando na zona transicional, vacuolização do epitélio glandular e metaplasia escamosa (Figura 19). Há uma importante redução do volume tumoral e em até 8% dos casos pode não ser encontrado tumor residual na PR, totalmente incluída para análise histológica. Frente a esta situação (pT0), com uma marcada atrofia acinar, mesmo sem informação clínica o patologista deve considerar a hipótese de tratamento hormonal adjuvante. A aparência histológica da neoplasia se altera drasticamente. Há uma redução do número e do volume das glândulas neoplásicas, que ficam contraídas com diminuição do seu lúmen, ou formam cordões, pequenos agregados ou mesmo células isoladas. Citologicamente, o citoplasma fica claro, vacuolado ou xantomatoso e os núcleos se tornam picnóticos ou fragmentados (Figura 20).[35] Há também extravasamento de mucina e espaços vazios, antes ocupados por neoplasia, apresentam edema e infiltrado inflamatório.[2] Essas alterações morfológicas como o colapso glandular e o arranjo das células em blocos sólidos sugerem um escore de Gleason de 8 a 10; no entanto essas células tumorais exibem baixa capacidade de proliferação, com redução da atividade mitótica e baixos índices de antígeno Ki-67 na IHQ, evidenciando que nessa situação a neoplasia não exibe o mesmo potencial de agressividade que teria uma neoplasia verdadeiramente de alto grau sem tratamento. Dessa forma, em neoplasias que exibem essas alterações secundárias ao tratamento, o escore de Gleason não apresenta relevância biológica e portanto não deve ser graduado. Nos casos em que mesmo havendo tratamento adjuvante a neoplasia ou grande parte dela não exibe essas alterações, pode-se em nota referir o escore de Gleason.[35,36]

Figura 19.

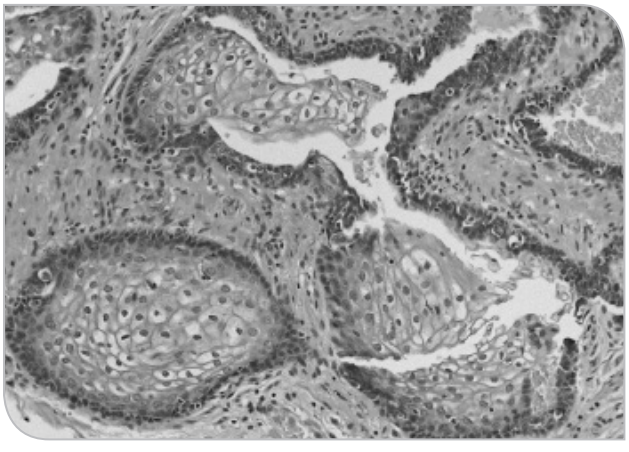
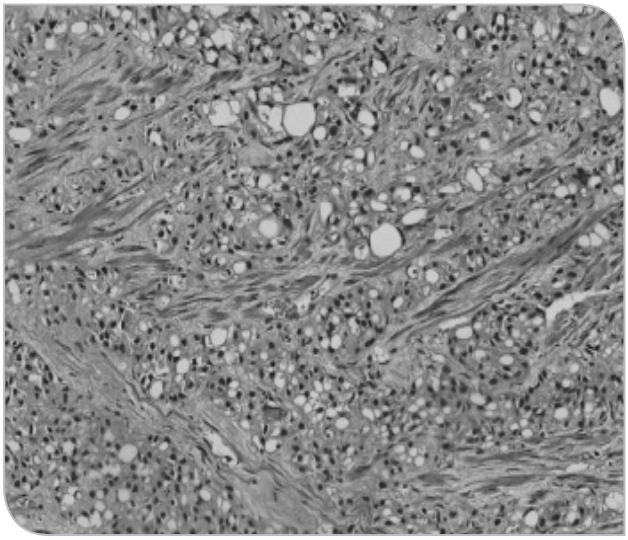


Figura 20.



Tratamento radioterápico

O espécimen mais comum pós-radioterapia que o patologista recebe são as biópsias, geralmente realizadas quando há elevação do PSA após o tratamento, e mais raramente PR de resgate. Dentre as alterações no tecido prostático normal induzidas pela radioterapia estão a atrofia glandular, aumento do volume do estroma em relação às glândulas e células basais proeminentes com marcada atipia citológica (citoplasma vacuolado, núcleo pleomórfico, hipercromático). As células podem ter ainda nucléolos proeminentes e as glândulas um padrão pseudoinfiltrativo, mimetizando um adenocarcinoma, além de fibrose estromal e alterações vasculares. Essas alterações podem persistir por até mais de 5 anos após o término do tratamento. A aparência do adenocarcinoma após a radioterapia pode ser muito variável, desde ausência de efeito até alterações tão intensas que pode ser difícil reconhecer a neoplasia. Tipicamente se apresenta como glândulas irregulares esparsas ou como células isoladas, com citoplasma pálido, espumoso ou vacuolado e núcleos grandes, pleomórficos, com nucléolos evidentes. As glândulas, mesmo alteradas e irregulares mantêm sua aparência infiltrativa, auxiliando o diagnóstico. Em casos de dúvida a IHQ pode ser realizada para confirmar a presença da neoplasia residual. Assim como no tratamento hormonal, o efeito radioterápico intenso pode artefatualmente elevar o escore de Gleason. Diversos sistemas de graduação têm sido propostos para esses casos, mas ainda são considerados experimentais. Recomenda-se que o laudo quantifique o efeito radioterápico na neoplasia, como por exemplo, ausência de efeito, efeito mínimo, intermediário ou intenso. Apenas nos casos em que não há efeito ou ele é mínimo o escore de Gleason é relatado.

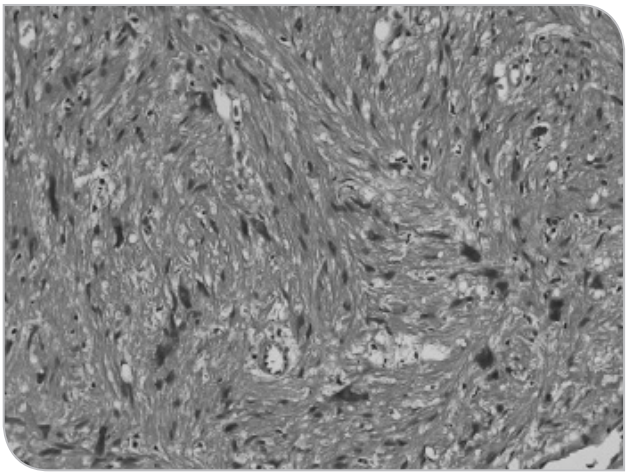
Neoplasias mesenquimais

Uma grande variedade de tumores mesenquimais malignos e benignos pode raramente ocorrer na próstata. Os tumores do estroma prostático especializado serão brevemente discutidos abaixo. Dentre os tumores benignos, o leiomioma, definido como uma proliferação de células musculares lisas bem delimitada medindo 1 cm ou mais, deve ser distinguido de um nódulo hiperplásico estromal[37-39], que comumente ocorre na HPB. Outros tipos de neoplasias mesenquimais benignas que raramente foram relatados na próstata incluem hemangioma, tumor fibroso solitário, condroma e tumor de células granulares[37], tumor miofibroblástico inflamatório, nódulo de células fusiformes pós -operatório, linfangioma, neurofibroma.[38] Os sarcomas prostáticos representam de 0,1 a 0,2% das neoplasias malignas da próstata. E dentre eles o leiomiossarcoma é o mais comum, ocorrendo em pacientes entre 40 e 70 anos de idade, com tamanhos variando entre 2 e 24 cm (média de 5cm), histologicamente semelhantes aos encontrados em outros órgãos e geralmente de alto grau histológico.[37] No curso clínico apresentam múltiplas recorrências e metástases (geralmente pulmonares), sendo que 50 a 75% dos pacientes morrem da doença após 2 a 5 anos do diagnóstico. O rabdomiossarcoma é mais comum em crianças, tendo um prognóstico relativamente bom. Quando raramente ocorre em adultos o prognóstico é muito ruim, com sobrevida média de 2 anos.[39] Outros tipos de sarcoma também foram raramente relatados na próstata, como fibro-histiocitoma maligno, angiossarcoma, condrossarcoma, osteossarcoma e tumor maligno da bainha neural periférica.

Tumor do estroma prostático de potencial maligno incerto (STUMP) e sarcoma do estroma prostático

As neoplasias mesenquimais derivadas do estroma prostático especializado são raras e suas definições e terminologias são controversas. Na classificação da Organização Mundial da Saúde[37] são designadas como tumor do estroma prostático de potencial maligno incerto ("STUMP") e sarcoma do estroma prostático, com base no grau de celularidade, presença de necrose e figuras de mitose. Os tumores do estroma prostático de potencial maligno incerto ocorrem em pacientes com idade média de 58 anos, que apresentam sintomas urinários obstrutivos. Existem diversos padrões histológicos de "STUMP", incluindo aqueles com estroma hipercelular com ou sem atipias de padrão degenerativo (Figura 21), ou hipocelular e fibroso em meio a glândulas prostáticas benignas, lembrando um tumor *phyllodes* benigno, ou estroma com degeneração mixoide, todos com baixa atividade mitótica e sem necrose.

Figura 21.



São considerados neoplásicos, pois possuem capacidade de infiltrar difusamente a próstata, se estender para tecidos adjacentes e recorrer. A maioria dos casos não apresenta comportamento agressivo, porém alguns podem recorrer rapidamente e progredir para um sarcoma. Os sarcomas estromais exibem o componente fusocelular obviamente maligno, com hipercelularidade, pleomorfismo celular, numerosas mitoses e necrose. Podem ser acompanhados de uma hiperplasia das glândulas prostáticas, lembrando um tumor *phyllodes* maligno ou são constituídos apenas por lençóis de células fusiformes atípicas, porém sem formar feixes ou fascículos. Os sarcomas exibem comportamento mais agressivo, com extensão extraprostática e metástases a distância. No estudo IHQ os "STUMP" e os sarcomas são positivos para CD[34] e receptores de progesterona e estrógeno, e a actina de músculo liso é somente positiva nos "STUMP".[37,39]

Outras neoplasias

Neoplasias hematológicas são raras na próstata, podendo ser primárias ou secundárias ao acometimento sistêmico por linfomas, leucemias ou mieloma múltiplo. Dentre as leucemias, a leucemia linfocítica crônica é a que mais comumente acomete a próstata. Em estudo de autópsias, o envolvimento prostático por leucemias chega a 20% dos casos. Linfomas que acometem a próstata geralmente ocorrem em pacientes com idade média de 62 anos que apresentam sintomas urinários obstrutivos. Macroscopicamente, a próstata está difusamente aumentada e firme, e não há elevação do PSA.[3] Cerca de um terço dos linfomas prostáticos são primários, sendo o subtipo difuso de grandes células B o mais comum.[31] Dentre os critérios diagnósticos propostos para caracterizar doença primária estão sintomas obstrutivos, neoplasia acometendo principalmente a próstata, com ou sem envolvimento de estruturas adjacentes e ausência de infiltração hepática, esplênica, linfonodal ou do sangue periférico por um período de um mês após o diagnóstico.[3] Outras neoplasias primárias que raramente podem ser encontradas na próstata incluem cistadenoma, carcinoma de células claras da próstata/utrículo, paraganglioma, melanoma e tumores de células germinativas.[31] Metástases na próstata também podem ocorrer, sendo pulmão, pele e trato biliopancreático os sítios primários mais comuns. O acometimento da próstata por extensão neoplásica direta ocorre principalmente pelos tumores vesicais e colorretais.[2]

Fatores prognósticos

Estadiamento anatomopatológico (pTNM)

O estadiamento se aplica somente aos adenocarcinomas, não sendo usado para os sarcomas ou outros carcinomas prostáticos. O estadiamento patológico TNM (tumor, linfonodos e metástases) de 2010 da AJCC/UICC estabelece[40]:

pT2: carcinoma confinado à próstata. Dividido em: a (unilateral, envolvendo menos ou até metade de um lobo), b (unilateral, envolvendo mais da metade de um lobo) e c (neoplasia bilateral).

pT3: extensão neoplásica extraprostática. Dividido em: a (extensão extraprostática ou invasão microscópica do colo vesical) e b (invasão da vesícula seminal).

pT4: invasão macroscópica da bexiga urinária ou extensão direta para o reto, esfíncter externo, músculos elevadores ou parede pélvica.

pN: número de linfonodos com metástases e o número total de linfonodos deve ser fornecido. Dividido em X (linfonodos regionais não examinados), 0 (ausência de metástase linfonodal) e 1 (metástase em 1 linfonodo regional ou mais).

pM: presença de metástase. Dividido em X (presença de metástase não avaliável), 0 (ausência de metástases), 1 (presença de metástase), 1a (metástase em linfonodo não regional), 1b (metástase óssea), 1c (metástase em outros sítios).

Invasão neoplásica perineural

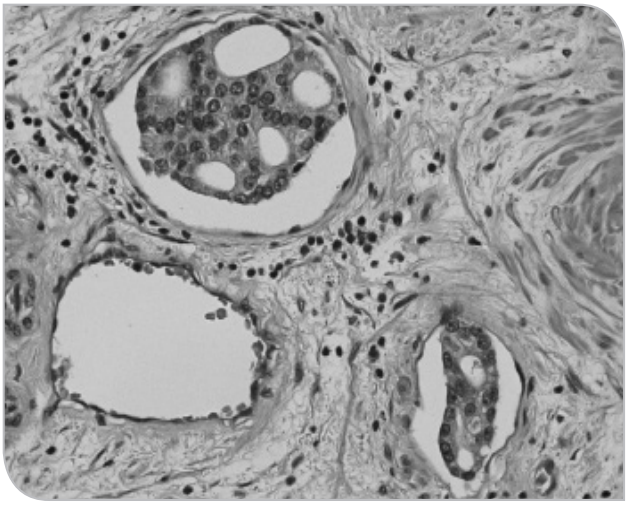
A invasão neoplásica perineural (IPN) (Figura 22) é muito comum no CaP e constitui o principal mecanismo de disseminação da neoplasia para fora da próstata. A IPN está presente em até 15% das biópsias de próstata e está associada a características patológicas adversas na PR, incluindo elevado risco de extensão extraprostática (EEP) e invasão das vesículas seminais. No entanto, em análise multivariada não constitui um fator de risco independente para progressão bioquímica.[41]

Figura 22.

Invasão neoplásica angiolinfática

A invasão neoplásica angiolinfática (Figura 23) deve ser relatada no laudo anatomopatológico. A sua incidência em CaP pT3a pN0 está entre 28% e 35%.[42,43] Estudos mostram que sua presença está associada a características patológicas adversas, como escore de Gleason elevado, margens cirúrgicas positivas, EEP e invasão das vesículas seminais, assim como diminuição do tempo de recorrência bioquímica, surgimento de metástases e redução da sobrevida.[44]

Figura 23.



Volume da neoplasia

O volume tumoral na PR apresenta correlação com o grau histológico, estádio, progressão tumoral e sobrevida, além de predizer o desenvolvimento de metástases, invasão das vesículas seminais e EEP. Eichelberger e colaboradores[45] demonstraram que a medida do diâmetro máximo do tumor dominante é um fator prognóstico independente para predizer recorrência do PSA. Esse fato também foi demonstrado por Renshaw e colaboradores.[46] No entanto, estudo mais recente desse mesmo grupo mostrou que quando o *status* das margens foi inserido na análise multivariada esse parâmetro deixou de ser independente.[47] Todos os estudos demonstram, portanto, que o volume tumoral tem correlação com outras características patológicas adversas, porém ainda não está caracterizado como um fator prognóstico independente.

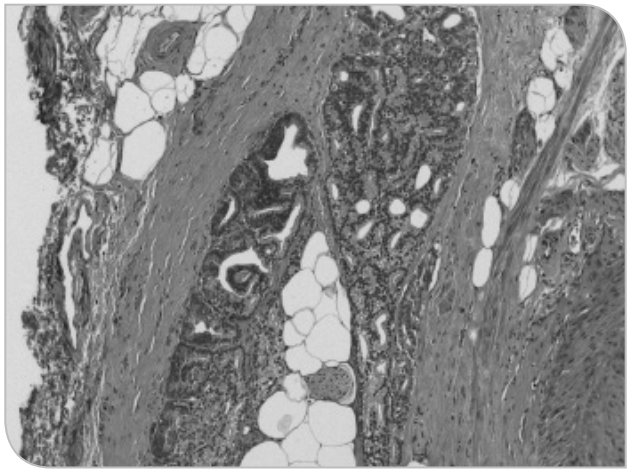
Apesar disso, recomenda-se que alguma medida quantitativa do volume tumoral deve ser fornecida no laudo AP, porém não há um método consensual para realizá-lo. Dentre os diversos métodos, a porcentagem da neoplasia estimada visualmente nas lâminas pelo patologista é o método mais comumente utilizado na prática diária, seguida da medida do maior diâmetro do tumor dominante.[48]

Extensão neoplásica extraprostática

A extensão neoplásica extraprostática (EEP) é um fator prognóstico adverso bem estabelecido e a sua correta identificação é necessária para o manejo ideal do paciente após a cirurgia. A EEP é definida pela presença de tumor além dos limites da glândula. Trata-se de uma definição aparentemente simples, mas tendo em vista que a próstata não possui uma cápsula histológica verdadeira, avaliar a EEP pode ser um desafio para o patologista. Os critérios variam conforme a região da próstata. Nas regiões posterior, posterolateral e lateral da glândula, neoplasia infiltrando tecido adiposo periprostático é um critério que define a EEP (Figura 24), uma vez que a ocorrência de tecido adiposo intraprostático é muito rara.

Neoplasia infiltrando tecido conjuntivo frouxo ou espaços perineurais entre feixes vasculoneurais e tumor que abaula o contorno normal da próstata também são considerados EEP. No ápice, região anterior e no colo vesical há menos tecido adiposo e o contorno prostático é mal definido, havendo controvérsias quanto à definição de EEP nessas regiões. Sugere-se que tumor além dos limites das glândulas benignas nessas regiões seja considerado EEP. A EEP deve ser quantificada, porém não há consenso quanto ao melhor método a ser utilizado. Há métodos subjetivos, como o de Epstein[49], que classifica a EEP em focal (poucas glândulas neoplásicas fora da próstata) e estabelecida (maior que focal); ou mais objetivos, como o de Wheeler e colaboradores[50] que classifica em focal (EEP ocupando menos de 1 campo microscópico de grande aumento em até 2 focos separados) e estabelecida (EEP além do considerado focal). Mais recentemente trabalhos mostram que a medida da extensão radial foi o único parâmetro preditor independentemente de elevação do PSA em análise multivariada.[44]

Figura 24.



Invasão das vesículas seminais

A invasão das vesículas seminais (VS) (pT3b) é considerada um fator preditivo de prognóstico ruim após a PR, está comumente associada a EEP e é definida por CaP envolvendo a parede muscular da VS (Figura 25). Isso ocorre por três mecanismos: extensão direta através dos dutos ejaculatórios, extensão direta intra ou extraprostática e metástase. Apenas a invasão da porção extraprostática da VS deve ser considerada.[51] A amiloidose localizada das VS é um achado incidental nas PR, sendo considerada uma alteração senil que não está associada a amiloidose sistêmica[52] e que pode cursar com hemospermia.[53] Sua incidência varia entre 1,2%[54] e 4,7%, e ocorre bilateralmente, envolvendo também os dutos ejaculatórios e os vasos deferentes, habitualmente sob a forma de depósitos de material amorfo hialino subepitelial, espessando a parede da VS e ocluindo seu lúmen (Figura 26). A coloração de vermelho congo sob luz polarizada tipicamente ressalta em verde claro birrefringente o depósito amiloide. Em ressonância magnética o depósito amiloide pode ser confundido com CaP, uma vez que a presença de hipossinal nas imagens ponderadas em T2 está presente nos dois casos.[52]

Figura 25.

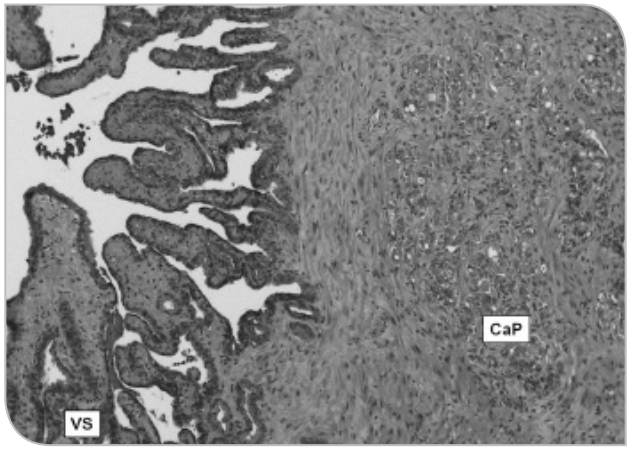
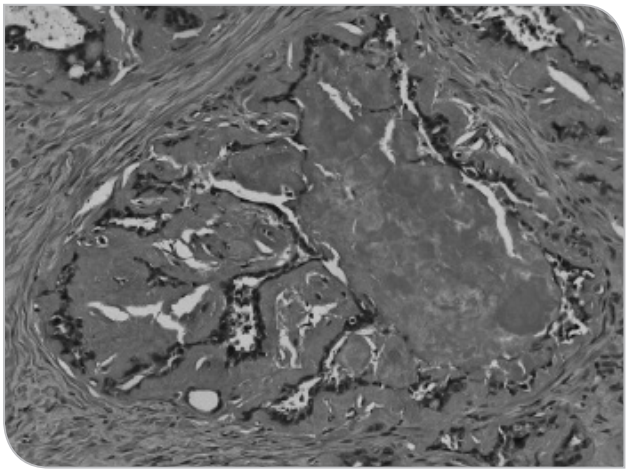


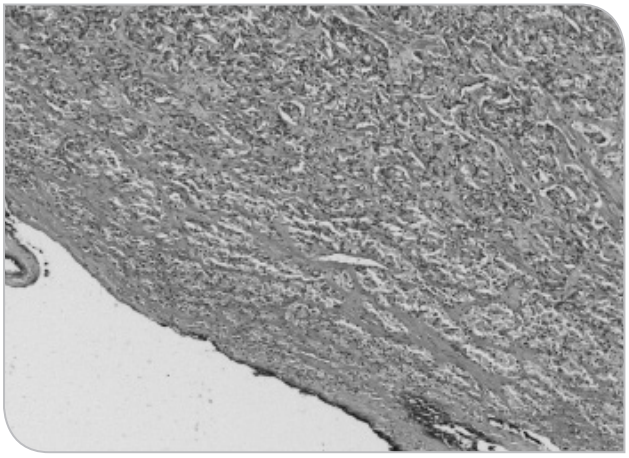
Figura 26.



Margens cirúrgicas em prostatectomia radical

O *status* das margens cirúrgicas na PR é um parâmetro prognóstico bem conhecido para recorrência bioquímica e progressão da doença. Entre 11 e 38% das PR apresentam margens positivas.[55] A probabilidade de ausência de progressão com margens negativas é de 81 a 83% enquanto com margens positivas é de 58 a 64%.[56,57] Margem positiva é definida como células tumorais tocando a tinta nanquim da superfície (Figura 27). Mesmo havendo uma distância mínima como a espessura de um fibroblasto a margem é considerada negativa.[55] Estudos mostram que não há correlação entre a distância do tumor até a margem e o risco de recorrência ou neoplasia residual.[58] Há dois tipos de margens positivas, na forma de incisão intraprostática (tumor seccionado dentro dos limites da próstata, pT2+ ou pT2x) e extraprostática (tumor seccionado em área de EEP). O relatório AP deve conter a localização da margem positiva e recomenda-se referir sua medida em milímetros.[55]

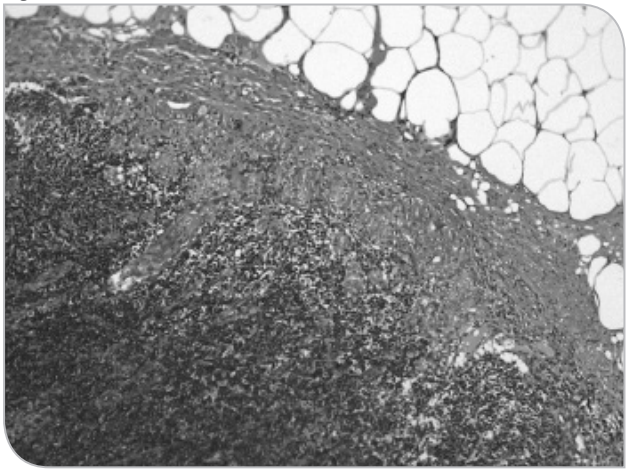
Figura 27.



Avaliação dos linfonodos pélvicos

A linfadenectomia pélvica pode ser realizada em procedimento separado, frequentemente laparoscópico, mas geralmente ocorre com a PR.[31] Avaliação de linfonodo sentinela não é rotineiramente analisada, sendo apenas utilizada em protocolos de pesquisa.[59] Estudos apontam que o exame intraoperatório de congelação dos linfonodos beneficia apenas os pacientes de alto risco de metástases linfonodais (com base em níveis de PSA, escore de Gleason da biópsia e o estadiamento clínico) prevenindo cirurgia radical desnecessária.[60] No exame intraoperatório todos os linfonodos identificados macroscopicamente devem ser avaliados, ou por cortes em criostato ou preparados citológicos. Embora a especificidade seja alta, a sensibilidade do exame é baixa (58 a 73%).[31] A forma como o patologista recebe a linfadenectomia é muito variável, mas esta deve ser enviada preferencialmente em frascos separados e designados. O material de cada frasco é descrito e os linfonodos dissecados macroscopicamente. Todos os linfonodos são contados, seccionados e devem ser inteiramente submetidos a análise histológica. Após avaliação microscópica recomenda-se que o relatório AP contenha o número total de linfonodos, o número de linfonodos com metástase e o diâmetro da maior metástase (Figura 28).[51] Pacientes com 1 ou 2 linfonodos positivos apresentaram sobrevida livre de recorrência clínica em 10 anos de 70% e 73%, respectivamente, contra 49% naqueles que tinham 5 ou 6 linfonodos envolvidos.[61] No entanto, estudo mais recente indica que o diâmetro da maior metástase parece predizer melhor a sobrevida câncer-específica do que o número de linfonodos positivos isoladamente ou a presença de extensão neoplásica extranodal.[62]

Figura 28.



Alterações genéticas e moleculares

As células do CaP apresentam alterações somáticas genômicas que contribuem para o seu fenótipo, algumas das quais genéticas (alterações na sequência de DNA) como mutações pontuais, deleções, amplificações e translocações. Outras são epigenéticas (alterações estáveis na divisão celular não resultantes de modificações na sequência de DNA) incluindo metilação de resíduos dioxitídeos em dinucleotídeos CpG, modificação de histonas, metilação, acetilação, interferências de RNA, entre outras. Recentemente identificou-se que cerca de 50% dos CaP apresentam fusão do gene TMPRSS2 (21q22.3) com um gene da família ETS, que inclui os genes ERG (21q22.2), ETV1 (situado no cromossomo 7p), ETV4 (situado no cromossomo 17q) e ETV5 (situado no cromossomo 3q), sendo a fusão TMPRSS2-ERG a mais comum, ocorrendo em até 90% dos casos.[2,63] Essa alteração genômica é específica do CaP e não ocorre em outros tumores epiteliais e não epiteliais mais comuns[64], representando um novo paradigma para os tumores sólidos. Somada a alta incidência do CaP, esta fusão seria o rearranjo mais comum identificado até o momento nas neoplasias humanas e o único presente em um dos carcinomas mais prevalentes.[65] Em cerca de 2/3 dos casos esta fusão ocorre por deleção cromossômica, porém outros tipos mais complexos de arranjos cromossômicos podem ocorrer, tendo sido descritos mais de 20 variantes.[2] Além disso, outros genes, além do TMPRSS2 já foram descritos como parceiros na fusão com os genes ETS no CaP, dentre eles o SCL45 A3[66], HERV-K17, CI5orf21, CANT-2 e HNRPA2B1[63] O gene TMPRSS2 codifica uma protease presente tanto no epitélio prostático normal quanto no neoplásico, e sua expressão nas células neoplásicas é regulada pelos hormônios androgênicos. Os genes da família ETS codificam fatores de transcrição reguladores da expressão gênica e estão envolvidos em vários processos biológicos, como proliferação celular, diferenciação e apoptose, estando frequentemente amplificados nas células neoplásicas. A fusão gênica faz com que o ERG fique sob o controle andrógeno-regulado do TMPRSS2, sugerindo um mecanismo adicional para explicar o crescimento andrógeno-dependente do CaP.[67] O significado clínico desta fusão não está ainda completamente estabelecido, com resultados conflitantes na literatura. Alguns estudos mostraram associação entre CaP com a fusão e recorrência bioquímica, metástases e morte pela doença, sugerindo que os tumores com este rearranjo apresentariam um comportamento mais agressivo.[68] Entretanto alguns autores relatam ausência de significado prognóstico ou até mesmo prognóstico favorável para os tumores com a fusão.[69,70] Outros estudos mostram ainda que a polissomia do gene ERG sem a fusão cromossômica estaria associada a recorrência bioquímica[69], sendo portanto necessários mais estudos para estabelecer esta relação. Mais recentemente foi demonstrado que rearranjos no gene ERG também ocorrem nos carcinomas de pequenas células da próstata[71] e foram também desenvolvidos marcadores IHQ para o ERG que detectam com acurácia os casos que exibem a fusão cromossômica.[63] As alterações epigenéticas in-

cluem metilação de genes, modificação de histonas e expressão de microRNA. A hipermetilação de genes promotores, juntamente com a perda da heterozigose, é o maior mecanismo molecular de silenciamento genético, comum em tumores inclusive de próstata. Em função de sua estabilidade, é possível análise em material fixado em formol, portanto de utilização na rotina. Alguns estudos mostram que possivelmente a metilação do gene PITX2, analisada por PCR quantitativo metilação-específica, seja um marcador prognóstico após PR, com risco de quatro vezes de relapso nos pacientes com metilação elevada.[72] Entretanto, não está claro se esta alteração é útil na identificação de casos insignificantes ou letais em biópsias. MicroRNAs (miRs) são pequenos RNAs regulatórios não codificantes que interferem na expressão gênica, dependendo da homologia da sequência, por repressão translacional ou mesmo decaimento do alvo transcrito. Um único miR pode regular até 200 transcritos diferentes, fato que tornou a compreensão dos sinais moleculares ainda mais desafiadora. Poucos estudos até o momento têm focado no valor prognóstico do miR no CaP. Leite e colaboradores[73], analisaram diferentes miR em espécimens congelados de uma coorte bem selecionada de 49 pacientes, 21 dos quais com progressão de PSA após PR, encontrando valor prognóstico para miR-191, miR-145, miR-191 e miR-100, dos quais este último mostrou melhor *performance* em comparação com os parâmetros convencionais. Outros autores descreveram outros miR, também em pequenos grupos analisados, indicando a necessidade de validação desses achados antes que uma utilização posterior seja recomendada. De toda forma, o fato de que os miRs sejam relativamente estáveis e passíveis de análise em material fixado em formol embebido em parafina, torna-os biomarcadores cujo potencial ainda não foi totalmente decifrado. Recentemente, têm sido realizados um grande número de estudos focando marcadores moleculares incluindo índice de proliferação celular marcado pelo Ki-67, densidade microvascular, morfometria nuclear, genes de supressão tumoral (por exemplo p53, p27, p21, PTEN, gene do retinoblastoma Rb), oncogenes (por exemplo Bcl2, c-myc, E2H2 e HER2), moléculas de adesão (CD44, E-caderina), via do P13K/akt/mTOR, reguladores de apoptose, estado do receptor de andrógeno, marcadores de diferenciação neuroendócrina e marcadores de expressão de linhagem prostática, entre outros.[74] Alguns demonstram o valor do índice de proliferação celular pelo Ki-67 como um fator prognóstico independente em PR. Outros indicam que a densidade de microvasculatura apresente valor prognóstico em biópsias e em PR, porém aparentemente apenas com papel marginal, se algum, nos parâmetros atuais. Os resultados de vários estudos sugerem que o p53 (gene de supressão tumoral) possa ser utilizado clinicamente como marcador prognóstico, ao menos em PR, uma vez feita a normatização de sua análise. Vários estudos demonstram que a via PTEN/PI3K/mTOR tem papel importante no crescimento celular, proliferação e oncogênese no PCa. Perda da atividade do gene supressor tumoral PTEN, permitindo a ativação da via mTOR, aparentemente está associada a pior prognóstico no CaP, sendo também alvo terapêutico potencial para terapia neoadjuvante com rapamicina.[75] Outro marcador potencial de terapia-alvo, o HER2, tem papel conflitante no CaP, não sendo demonstrado papel preditivo na progressão da doença. Finalmente, outros marcadores têm sido investigados como potenciais alvos terapêuticos, incluindo receptores da tirosina quinase (EGFR), alvos de angiogênese (VEGF), sintetase de ácidos graxos, receptores de endotelina, entre outros.

Referências

1. Fine SW, Reuter VE. Anatomy of the prostate revisited: implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer. Histopathol 2012; 60: 142-152.
2. Paner GP, Jimenez RE, MacKenney JK, Amin MB, et al. Prostate Neoplasms. In: Amin MB, McKenney JK, Tickoo SK, Paner GP, Shen SS, Velazquez EF, Cubilla AL, Ro JY, Reuter VE, editores. Diagnostic Pathology Genitourinary. 1ª ed. Los Angeles, CA: Amirsys, 2010: 64-169.
3. Bostwick DG, Meiers I. Neoplasms of the prostate. In: Bostwick DG, Cheng L, editores. Urologic Surgical Pathology. 2ª ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2008. p. 443-579.
4. Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, Humphrey PA, Bismar TA. Outcome for repeated biopsy of the prostate: roles of serum PSA, small atypical glands, and prostatic intraepithelial neoplasia. Am J Clin Pathol 2007; 128(4):648-51.
5. Epstein JI. Diagnosis of limited adenocarcinoma of the prostate. Histopathology 2012;60(1):28-40.
6. Wang W, Sun X, Epstein JI. Partial Atrophy on Prostate Needle Biopsy Cores: A Morphologic and Immunohistochemical Study. Am J Surg Pathol 2008;32:851–857.
7. Lotan T, Epstein JI. Diffuse Adenosis of the Peripheral Zone in Prostate Needle Biopsy and Prostatectomy Specimens. Am J Surg Pathol 2008; 32(9):1360-1366.
8. Humphrey PA.Diagnosis of adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. J Clin Pathol 2007;60:35-42.
9. Karram S, Trock BJ, Netto GJ, Epstein JI. Should Intervening Benign Tissue Be Included in the Measurement of Discontinuous Foci of Cancer on Prostate Needle Biopsy? Correlation With Radical Prostatectomy Findings. Am J Surg Pathol 2011;35(9):1351-1355.
10. Samaratunga H, Montironi R, True L, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. Mod Pathol 2011; 24: 6-15.
11. Sehdev AE, Pan CC, Epstein JI. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens for nonpalpable [stage T1C] prostatic adenocarcinoma. Hum Pathol 2001; 32? 494-499.
12. Duffield AS, Epstein JI. Detection of cancer in radical prostatectomy specimens with no residual carcinoma in the initial review of slides. Am J Surg Pathol 2009; 33(1):120-125.
13. Mazzucchelli R, Barbisan F, Tagliabracci A, et al. Search for residual prostate cancer on pT0 radical prostatectomy after positive biopsy. Virchows Arch 2007; 450(4):371-378.
14. Egan AJM, Lopez-Beltran A, Bostwick DG, et al. Prostatic Adenocarcinoma with Atrophic Features: Malignancy Mimicking a Benign Process. Am J Surg Pathol. 1997;21:931-935.
15. Yaskiv O, Dengfeng C, Humphrey PA. Microcystic Adenocarcinoma of the Prostate: A Variant of Pseudohyperplastic and Atrophic Patterns. Am J Surg Pathol 2010; 34: 556-561.
16. Hudson J, Cao D, Vollmer R, Kibel AS, Grewal S, Humphrey PA. Fo-

amy gland adenocarcinoma of the prostate: incidence, Gleason grade, and early clinical outcome. Hum Pathol 2012; 43(7):974-9.

17. Bohman KD, Osunkoya AO. Mucin-producing Tumors and Tumor -like Lesions Involving the Prostate: A Comprehensive Review. Adv Anat Pathol 2012; 19(6): 374-387.
18. Osunkoya AO, Nielsen ME, Epstein JI. Prognosis of Mucinous Adenocarcinoma of the Prostate Treated by Radical Prostatectomy: A Study of 47 Cases. Am J Surg Pathol 2008; 32(3): 468-472.
19. Gottipati S, Warncke J, Vollmer R, Humphrey PA. Usual and unusual histologic patterns of high Gleason score 8 to 10 adenocarcinoma of the prostate in needle biopsy tissue. Am J Surg Pathol 2012; 36(6):900-907.
20. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. Histopathology 2012; 60(1):59-74.
21. Lopez-Beltran A, Cheng L, Prieto R, Blanca A, Montironi R. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the prostate. Hum Pathol 2009; 40(7):982-7.
22. Hansel DE, Epstein JI.Sarcomatoid Carcinoma of the Prostate: A Study of 42 Cases. Am J Surg Pathol 2006; 30(10):1316-1321.
23. Lee MC, Moussa AS, Yu C, et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for subsequent prostate cancer. J Urol 2010;184(5):1958-62.
24. Bostwick DG, Cheng L.Precursors of prostate cancer. Histopathology 2012;60(1):4-27.
25. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL, et al.The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol 2005; 29(9):1228-42.
26. Amin A, Epstein JI. Pathologic Stage of Prostatic Ductal Adenocarcinoma at Radical Prostatectomy: Effect of Percentage of the Ductal Component and Associated Grade of Acinar Adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2011;35(4):615-619.
27. Shen SS, Lerner SP, Muezzinoglu B, et al.Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance.Hum Pathol 2006;37(6):726-34.
28. Chuang AY, DeMarzo AM, Veltri RW, Epstein JI, et al. Immunohistochemical differentiation of high-grade prostate carcinoma from urothelial carcinoma. Am J Surg Pathol 2007; 31(8):1246-55.
29. Fichtenbaum EJ, Marsh WL Jr, Zynger DL.CK5, CK5/6, and double-stains CK7/CK5 and p53/CK5 discriminate in situ vs invasive urothelial cancer in the prostate. Am J Clin Pathol 2012;138(2):190-7.
30. Parwani AV, Kronz JD, Genega EM, Gaudin P, Chang S, Epstein JI. Prostate carcinoma with squamous differentiation: an analysis of 33 cases. Am J Surg Pathol 2004;28(5):651-7.
31. Humphrey PA, Deher LP, Pfeiter JD. The Washington Manual of Surgical Pathology, 2nd ed. 2012. Lippincott Williams & Wilkins.
32. Tamas EF, Epstein JI. Prognostic significance of paneth cell-like neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate. Am J Surg Pathol 2006; 30: 980-985.
33. Yao JL, Madeb R, Bourne P, Lei J, et al. Small cell carcinoma of the prostate: an immunohistochemical study. Am J Surg Pathol 2006; 30: 705-712.
34. Ali TZ, Epstein JI. Basal cell carcinoma of the prostate. Am J Surg Pathol 2007; 31 (5): 697-705.
35. Evans AJ, Ryan P, Van derKwast T. Treatment effects in the prostate including those associated with traditional and emerging therapies. Adv Anat Pathol 2011; 18(4):281-93.
36. Srigley JR, Delahunt B, Evans AJ. Therapy-associated effects in the prostate gland. Histopathology 2012; 60(1):153-65.
37. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. World Health Organization: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press, 2004.
38. Hossain D. Benign soft tissue tumors and tumor-like lesions of the prostate. Pathol Case Reviews 2008; 13: 139-143.
39. Hansel DE, Herawi H, Montgomery E, Epstein JI. Spindle cell lesions of the adult prostate. Modern Pathol 2007; 20: 148-158.
40. American Joint Committee on Cancer and International Union for Cancer Control Cancer/TNM 2010. AJCC Staging Manual, Seventh Edition. Springer Science and Business Media LLC, 2010.
41. Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? BJU Int 2010; 105 (11): 1510-1513.
42. Herman CM, Wilcox GE, Kattan MW, et al. Lymphovascular invasion as a predictor of disease progression in prostate cancer. Am J Surg Pathol 2000; 24: 859-863.
43. Yamamoto S, Kawakami S, Yonese J, et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in patients with pT3aN0 prostate cancer. Int J Urol 2008; 15: 895-899.
44. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. Mod Pathol 2011;24(1):26-38.
45. Eichelberger LE, Koch MO, Eble JN, Ulbright TM, Juliar BE, Cheng L. Maximum tumor diameter is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in prostate cancer. Mod Pathol 2005;18(7):886-90.
46. Renshaw AA, Richie JP, Loughlin KR, et al. Maximum diameter of prostatic carcinoma is a simple, inexpensive, and independent predictor of prostate-specific antigen failure in radical prostatectomy specimens. Validation in a cohort of 434 patients. Am J Clin Pathol 1999; 111(5):641-4.
47. Dvorak T, Chen MH, Renshaw AA, et al. Maximal tumor diameter and the risk of PSA failure in men with specimen-confined prostate cancer. Urology 2005;66(5):1024-8.
48. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. Mod Pathol 2011; 24(1):16-25.
49. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, Walsh PC.Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. J Urol 1993;150(1):135-41.
50. Wheeler TM, Dillioglugil O, Kattan MW, et al.Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. Hum Pathol 1998;29(8):856-62.
51. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. Mod Pathol 2011; 24(1):39-47.
52. Kee KH, Lee MJ, Shen SS, et al. Amyloidosis of seminal vesicles and ejaculatory ducts: a histologic analysis of 21 cases among 447 prostatectomy specimens. Ann Diagn Pathol 2008; 12(4):235-8.
53. Furuya S, Masumori N, Furuya R, et al. Characterization of localized seminal vesicle amyloidosis causing hemospermia: an analysis using immunohistochemistry and magnetic resonance imaging. J Urol 2005;173(4):1273-7.
54. Erbersdobler A, Kollermann J, Graefen M, Röcken C, Schlomm T. Seminal vesicle amyloidosis does not provide any protection from invasion by prostate cancer. BJU Int 2009;103(3):324-6.
55. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. Mod Pathol 2011; 24(1):48-57.
56. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC.Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. Am J Surg Pathol. 1996 Mar; 20(3):286-92.
57. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, Goto Y, Scardino PT.Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 1995;154(5):1818-24.
58. Epstein JI, Sauvageot J. Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? J

Urol 1997;157(1):241-3.

59. Holl G, Dorn R, Wengenmair H, e col. Validation of sentinel lymph node dissection in prostate cancer: experience in more than 2000 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36:1377-1382.
60. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology 2001;58(6):843-8.
61. Cheng L, Pisansky TM, Ramnani DM, et al. Extranodal extension in lymph node-positive prostate cancer. Mod Pathol 2000;13(2):113-8.
62. Fleischmann A, Schobinger S, Markwalder R, Schumacher M, e col. Prognostic factors in lymph node metastases of prostatic cancer patients: the size of the metastases but not extranodal extension independently predicts survival. Histopathol 2008; 53:468-475.
63. Chaux A, Albadine R, Toubaji A, Hicks J, Meeker A, Platz EA, De Marzo AM, Netto GJ. Immunohistochemistry for ERG expression as a surrogate for TMPRSS2-ERG fusion detection in prostatic adenocarcinomas. Am J Surg Pathol 2011; 35: 1014-1020.
64. Scheble VJ, Braun M, Beroukhim R, et al. ERG rearrangement is specific to prostate cancer and does not occur in any other common tumor. Mod Pathol 2010; 23: 1061-1067.
65. Perner S, Mosquera JM, Demichelis F, et al. TMPRSS2-ERG fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion. Am J Surg Pathol 2007; 31: 882-888.
66. Esgueva R, Perner S, LaFargue CJ, et al. Prevalence of TMPRSS-2-ERG and SLC45A3-ERG gene fusion in a large prostatectomy cohort. Mod Pathol 2010; 23: 539-546.
67. Lapointe J, Kim Y, Miller M, et al. A variant TMPRSS2 isoform and ERG fusion product in prostate cancer with implications for molecular diagnosis. Mod Pathol 2007; 20: 467-473.
68. Yoshimoto M, Joshua AM, Cunha IW, e col. Absence of TMPRS-S2:ERG fusions and PTEN losses in prostate cancer is associated with a favorable outcome. Mod Pathol 2008; 21: 1451-1460.
69. Toubaji A, Albadine R, Meeker A, et al. Increased gene copy number of ERG on chromosome 21 but not TMPRSS2-ERG fusion predicts outcome in prostatic adenocarcinomas. Mod Pathol 2011; 24: 1511-1520.
70. Fine SW, Gopalan A, Leversha M, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion is associated with low Gleason scores and not with high-grade morphological features. Mod Pathol 2010; 23: 1325-1333.
71. Lotan TL, Epstein JI, Netto GJ, e col. ERG gene rearrangements are common in prostatic small cell carcinomas. Mod Pathol 2011; 24: 820-828.
72. Weiss G, Cottrell S, Distler J et al. DNA methylation of the PITX2 gene promoter region is a strong independent prognostic marker of biochemical recurrence in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol 2009; 181: 1678-1685.
73. Leite KR, Tomiyama A, Reis ST, et al. MicroRNA-100 expression is independently related to biochemical recurrence of prostatecancer. J Urol 2011; 185: 1118-1122.
74. Netto GJ, Cheng L. Emerging Critical Role of Molecular Testing in Diagnostic Genitourinary Pathology. Arch Pathol Lab Med 2012; 136:372-390.
75. Armstrong AJ, Netto GJ, Rudek MA, et al. A pharmacodynamic study of rapamycin in men with intermediate- to high-risk localized prostate cancer. Clin Res 2010; 16:3057-3066.

Capítulo 86

Dr. José Pontes Jr.
Dr. Luiz Carlos Neves de Oliveira

Biópsia da próstata

Palavras-chave: biópsia de próstata, câncer de próstata, diagnóstico

Introdução

O câncer de próstata (CaP) é o tumor sólido não cutâneo mais comum em homens de países ocidentais; respondendo também pela 2ª causa de óbitos por câncer.[1,2] O diagnóstico requer a obtenção de tecido prostático estabelecido pela biópsia guiada por ultrassom transretal.

A adoção do antígeno específico prostático (PSA) associado à evidência de que o rastreamento reduz a mortalidade pelo câncer em cerca de 30%[3] aumentou o número de indicações da biópsia na atualidade. Protocolos de acompanhamento ativo também mostraram que a biópsia anual é mais importante que o PSA no seguimento desses pacientes.[4] Além disso, só nos Estados Unidos cerca de 200 mil casos de CaP são diagnosticados por ano, e muitos outros são biopsiados para descartar o câncer. Em suma, o cenário atual tornou a biópsia um procedimento urológico rotineiro.

Indicação da biópsia de próstata

Níveis elevados de PSA ou toque retal suspeito são as principais indicações de biópsia. Em relação ao PSA, inexiste valor que diferencie com eficiência pacientes com e sem CaP. Sabe-se que os valores de PSA representam um risco contínuo de câncer, ou seja, quanto maiores os níveis de PSA maiores serão as chances de CaP, conforme mostrado na tabela 1.

Tabela 1. *Dados do grupo placebo do estudo que avaliou a finasterida na prevenção do CaP, onde todos os pacientes foram biopsiados ao término do estudo.*[5]

PSA sérico (ng/mL)	CaP (%)	Escore de Gleason > 7 (%)
< 0,5	6,6	13
0,6-1,0	10	10
1,1-2,0	17	12
2,1-3,0	24	19
3,1-4,0	27	25

Embora inexista consenso sobre o valor de corte, indica-se a biópsia de próstata quando os níveis de PSA estão acima de 2,5 ng/mL em homens até 60 anos e acima de 4 ng/mL naqueles acima dessa idade. De acordo com o Consenso em CaP da Associação Europeia de Urologia, deve-se também repetir a dosagem do PSA antes da indicação da biópsia.[6]

No entanto, o emprego isolado do PSA para esta indicação tem baixa especificidade. Se considerarmos apenas os casos entre 4 e 10 ng/mL até cerca de 70% dos pacientes farão biópsia desnecessariamente. Visando melhorar a sensibilidade e especificidade, recomenda-se a utilização dos derivativos do PSA e de nomogramas. As avaliações da velocidade, densidade e tempo de duplicação do PSA devem ser consideradas, especialmente em indivíduos com biópsia prévia negativa e persistência de suspeita de CaP. O uso da relação de PSA livre abaixo de 25% mantém detecção de 95% dos tumores ao mesmo tempo em que reduz em 20% o numero de biópsias desnecessárias.[7] Também foi desenvolvido nomograma que

estima a chance de biópsia positiva. Nessa ferramenta os fatores que influenciam a positividade são idade, etnia, história familiar, sintomas, toque retal alterado, PSA total e livre.[8]

Preparo

A administração do *fleet enema* inicialmente usado com o intuito de reduzir a carga bacteriana e a taxa de prostatites pós-biópsia não demonstrou benefícios, não sendo mais realizada.

O uso de anticoagulantes e antiagregantes deve ser averiguado. O uso de AAS era considerado contraindicação absoluta pelo maior risco de sangramento. Porém, meta-análise recente com 3.218 biópsias não observou maior chance de sangramento significativo quando esta era realizada na vigência de AAS. Nesse estudo, embora hematúria fosse mais frequente nos pacientes em uso de AAS ($p = 0,001$), não houve diferença na taxa de hematúria intensa, transfusão, sangramento retal ou hematospermia entre os grupos; concluindo os autores não ser necessária a suspensão do AAS antes da biópsia.[9]

Por outro lado, vários pacientes fazem profilaxia primária de evento coronariano com AAS mesmo na ausência de benefício comprovado para parte considerável dos que o fazem. A recomendação é que nos que realmente necessitam do AAS, visto a suspensão acarretar aumento na chance de evento cardíaco, a biópsia pode ser feita na vigência do medicamento. Naqueles em que a suspensão temporária é possível, recomenda-se a interrupção do AAS cinco dias antes e por 2-3 dias após a biópsia.

O paciente em uso de anticoagulantes orais deve migrar na semana anterior à biópsia para o clexane subcutâneo, sob orientação do cardiologista que o assiste. O anticoagulante será reintroduzido quando cessar o sangramento e de acordo com a condição clínica que exigir o anticoagulante. O ideal é a realização de coagulograma na véspera da biópsia para confirmar ausência de efeito residual do anticoagulante oral no TP. A biópsia transretal é contraindicada na presença de coagulopatia não corrigida, patologias anorretais, imunossupressão severa, antecedente de amputação retal e prostatite aguda.

Anestesia

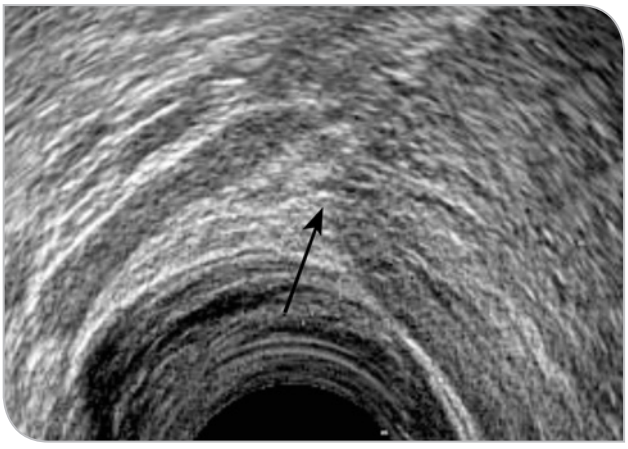
A biópsia apresenta média de 4-5 na escala visual de dor, sendo considerado exame doloroso por 96% dos pacientes que o fazem sem anestesia; tanto que 1/3 destes recusariam rebiópsia sem analgesia. Zisman avaliou 218 pacientes e observou que 20% deles classificaram a dor como severa.[10] Portanto o procedimento deve ser realizado sob alguma forma de anestesia. O uso de xilocaína intrarretal é de fácil realização e teoricamente a droga cruzaria o reto e alcançaria os nervos periprostáticos promovendo analgesia, porém foi demonstrado que tal via não produz anestesia adequada.

O bloqueio periprostático com xilocaína é o método mais empregado e oferece analgesia suficiente para a realização do procedimento na maioria dos pacientes. Em estudo randomizado foi observado escore na escala visual de dor de 4,5 para o grupo placebo *versus* 1,4 nos que receberam o anestésico ($p < 0,0001$).[11] Outro estudo randomizado com 64 biópsias com xilocaína *versus* solução salina mostrou que 68% dos pacientes com xilocaína *versus* 41% do grupo placebo disseram que fariam nova biópsia apenas se recebessem o bloqueio.[12]

O bloqueio periprostático é guiado pelo ultrassom transretal, sendo injetado 5 mL de xilocaína a 2% nos limites da inserção da vesícula seminal bilateralmente (Figura 1). O aparecimento de imagem hipoecoica nessa região ao ultrassom durante a injeção do anestésico atesta o bloqueio adequado. Indicamos de rotina 2 mL de dipirona EV e cetoprofeno nos casos de biópsia de saturação.

A realização do exame sob sedação tem maior custo, mas promove a melhor condição para a realização da biópsia. No entanto, torna-se necessária a monitorização com oxímetro e monitor de ECG, além de profissional anestesista.

Figura 1. *Local de injeção do anestésico para a biópsia de próstata.*



Antibioticoprofilaxia

A profilaxia antibiótica está sempre indicada, não havendo consenso sobre qual antibiótico e a duração da profilaxia. Em geral recomenda-se ciprofloxacina 500 mg via oral de 12/12 horas que é iniciada na véspera do exame e continuada por três dias após a biópsia. A crescente resistência das enterobactérias às quinolonas e ocorrência de prostatites pós-biópsia é motivo de preocupação. Dados da literatura mostram taxas de resistência à ciprofloxacina ao redor do globo que variam de 11% no Reino Unido a 23% na Ásia, indicando talvez, que a profilaxia com ciprofloxacina deva ser revista.[13,14]

A associação de segundo antibiótico parenteral no momento da biópsia parece reduzir a chance de prostatite. Um estudo com 741 biópsias que comparou ciprofloxacina associada ou não a gentamicina 80 mg intramuscular, e observou que internação por infecção foi de 1,3 *versus* 3% ($p = 0,045$) a favor da associação.[15]

A realização de "*swab*" anal previamente à biópsia pa-

rece ser a melhor estratégia para a redução de complicações infecciosas, pois dessa forma indica-se profilaxia dirigida e específica para cada paciente. Estudo retrospectivo com 457 biópsias, dos quais 112 receberam profilaxia guiada pelo "*swab*", resultou em nenhuma complicação nesse grupo *versus* 8 prostatites e uma *sepsis* no grupo controle.[16] Houve também redução significativa dos custos com o emprego do "*swab*", sendo necessário realizar 38 "*swabs*" para evitar 1 complicação infecciosa.[16]

O "*swab*" anal estaria indicado nos pacientes de risco e naqueles com relato de uso prévio de quinolona. Horcajada e cols. mostraram que uso prévio de ciprofloxacina esteve associado ao aparecimento de cepas resistentes em 50% dos casos, sendo necessários dois meses para o reaparecimento de cepas sensíveis.[17] Portanto, os indivíduos que tomaram ciprofloxacina nos dois meses que antecederam a biópsia devem receber profilaxia com cefalosporina ou realizar *swab* anal previamente à biópsia.

Ultrassom

O paciente é posicionado em decúbito lateral esquerdo e o *probe* transrretal inserido após lubrificação com lidocaína gel. O *probe* pode ser do tipo "*side fire*" ou "*end fire*", não havendo até o momento, evidência de superioridade entre os dois tipos. A anatomia zonal clássica da próstata não é claramente visível no ultrassom, porém visualiza-se a distinção entre zona periférica e de transição (Figura 2). Esta delimitação é facilitada especialmente nos casos com hiperplasia prostática benigna (HPB), em que a zona de transição, ao rechaçar a zona periférica, realça o limite entre essas duas zonas.

O volume prostático é determinado pela fórmula da elipsoide (V= longit. x transv. x ant. post x π/6) automaticamente pelo aparelho de ultrassom, assim que os três diâmetros longitudinal, transversal e anteroposterior são medidos. Considera-se a densidade da glândula semelhante à água e o volume normal até 25 g. A presença de protrusão do lobo mediano deve ser mencionada e aferida, visto que protrusão acima de 1 cm está associada a falha do tratamento clínico da HPB. As vesículas seminais são simétricas, homogêneas e de aspecto sacular, medem de 4 a 5,5 cm de comprimento e 2 cm de largura.

A glândula deve ser visualizada nos planos longitudinal e transversal em busca de lesões suspeitas na zona periférica, que são caracterizadas por áreas ou nódulos de aspecto hipoecoico e contornos irregulares. Nódulos na zona de transição têm menor significado clínico que os periféricos, uma vez que a HPB ocorre nessa zona e tem arranjo nodular.

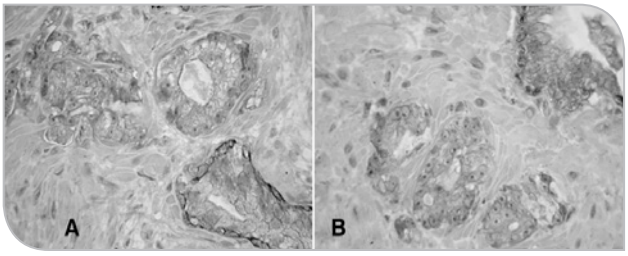
Sabe-se que 17 a 57% das lesões hipoecoicas são realmente CaP, o que reforça a necessidade de biopsiar essas áreas; mas também nos faz reconhecer que estas não são patognomônicas do tumor.[18] Por essa razão, o médico deve incluir na biópsia a eventual suspeita somada a amostragem randômica do restante da glândula com pelo menos 12 fragmentos.

Pontos hiper-refrigentes são frequentes e têm significado inespecífico. Porém, quando são encontradas calcificações grosseiras dispersas na zona de transição, o achado costuma estar associado a processo inflamatório prévio.

Em decorrência da baixa sensibilidade e especificidade do ultrassom com escala cinza, a elastografia e o Doppler foram propostos para melhorar a eficácia do exame. O CaP apresenta maior vascularização quando comparado às áreas normais adjacentes o que é atribuído ao processo de neoangiogênese necessário para a progressão da neoplasia. Assim, o emprego do Doppler detectaria áreas com maior vascularização e maior chance de corresponder às áreas com CaP, no entanto os estudos não são unânimes em mostrar vantagem do Doppler quando comparado ao ultrassom convencional. Talvez o desempenho menos observado em algumas séries deva-se ao fato de outras patologias, como prostatite, também cursarem com alterações ao Doppler. De qualquer forma, recomenda-se o uso do Doppler como técnica auxiliar na localização de áreas suspeitas, principalmente nos casos de rebiópsia.[19]

A elastografia baseia-se na obtenção de imagens por ultrassom de acordo com a compressão exercida pelo transdutor sobre a próstata, tendo o CaP menor elasticidade que a próstata normal. Estudo com 109 espécimens cirúrgicos de prostatectomia mostrou que a elastografia *ex-vivo* apresentou sensibilidade de 75% e especificidade de 76%, níveis superiores aos observados com a escala cinza ou Doppler.[20] Em estudo randomizado com 353 biópsias que comparou escala cinza *versus* elastografia, houve melhor detecção com a elastografia; porém a sensibilidade alcançada ainda não permite omitir a amostragem sistemática (Tabela 2).[21] O uso de contraste com microbolhas em adição à elastografia parece ser promissor, porém os dados ainda são imaturos para a definição do seu papel no diagnóstico do CaP.[22]

***Figura 2**. Expressão de 34 βE12 (a) e p63 (b) positivas afastando a possibilidade de câncer de próstata em paciente com diagnóstico de ASAP no HE.*



Cortesia Prof. Dra. Katia RM Leite

***Tabela 2.** Desempenho da biópsia de acordo com a metodologia empregada em 353 casos.*

	US convencional	Elastografia
Taxa de detecção (%)	39%	51% p < 0,027
Sensibilidade (%)	15	61
Especificidade (%)	29%	68

Apesar da vantagem da utilização do Doppler demonstrada em alguns estudos e dos dados iniciais promissores da elastografia; a amostragem sistemática com cerca de 12 a 14 fragmentos ainda é o método "padrão ouro" de biópsia de próstata.

Esquema de amostragem

A biópsia sistemática em sextante proposta por Hodge em 1989, revolucionou o diagnóstico do CaP quando comparado à biópsia dirigida a nódulos palpáveis. Porém, estudos posteriores com maior amostragem apontaram que o sextante tinha falso-negativo de 30%, atribuído a amostragem insuficiente, especialmente em próstatas maiores do que 50 cc. Outra razão é a obtenção dos fragmentos no plano parassagital, onde menor porção da zona periférica é amostrada. Atualmente o sextante é considerado método inadequado e não tem indicação na prática urológica.

As modificações do esquema basearam-se na melhora da amostragem da zona periférica com a lateralização dos fragmentos e compensação do impacto do volume da glândula com a retirada de maior número de fragmentos. Acredita-se que o mínimo de 12 fragmentos, abrangendo preferencialmente a zona periférica, deva ser amostrado em pacientes submetidos à primeira biópsia. Obviamente esse número não se aplica a todos os casos, especialmente àqueles com próstatas volumosas.

Impacto do volume da próstata

O volume é importante na decisão do esquema de amostragem, pois qualquer aumento do volume prostático reduz a taxa de detecção do câncer. Uzzo mostrou taxa de detecção do tumor de 23% e 38% com o mesmo esquema de biópsia respectivamente, se o volume era maior ou menor do que 50 cc.[23]

Considerando a influência do volume na taxa de detecção, foi proposto o Nomograma de Viena que determina o número mínimo de fragmentos necessários, com base no volume prostático, para garantir detecção de 90%.[24] A partir deste nomograma (Tabela 3), seis fragmentos são suficientes em paciente com 70 anos e próstata de 25 g, enquanto 55 anos e próstata de 70 g necessitaria de pelo menos 18 fragmentos para boa detecção.[24]

Tabela 3. *Nomograma de Viena PSA entre 2 e 10 ng/mL.*[20]

Volume (g)	Idade em anos			
	< 50	50-60	60-70	> 70
20-29	8	8	8	6
30-39	12	10	8	6
40-49	14	12	10	8
50-59	16	14	12	10
60-69	-	16	14	12
> 70	-	18	16	14

Método mais simples de estimar o número necessário de fragmentos foi proposto por Sfakianos, que comparou a relação do volume da próstata sobre o número de fragmentos amostrados de acordo com o diagnóstico obtido em 3.040 biópsias. A média da relação nos pacientes com e sem CaP foi respectivamente de 3,5 e 4,7 ($p < 0,0001$).[25] Dessa forma, a biópsia para próstata de 70 g (70÷3,5) necessitaria de 20 fragmentos para que seja mantida detecção adequada; enquanto 8 fragmentos seriam suficientes para uma de 30 g.

Lateralização da biópsia e maior amostragem

Direcionar a amostragem lateralmente é aspecto importante da técnica, uma vez que 3/4 dos tumores localizam-se na zona periférica. Tanto que esquemas que incorporam fragmentos laterais aumentaram a detecção em 14% sem aumentar o número de fragmentos.

Estudos que avaliaram os tumores não detectados por esquemas de menor amostragem mostraram que nesses casos o CaP localizava-se no corno anterior, região ápico-dorsal e posterolateral da zona periférica. Por essa razão a amostragem de no mínimo 12 a 14 fragmentos, que se denominou biópsia estendida, tornou-se o esquema padrão de biópsia de próstata.[6] A técnica estendida basicamente consiste na amostragem dos 6 fragmentos clássicos do sextante somado a 6-8 fragmentos lateralizados amostrando a zona periférica.

Outros aspectos

Embora até 25% dos tumores ocorram na zona de transição, a presença do tumor exclusivamente nessa área ocorre em apenas 3% dos casos. Por isso, a amostragem dessa zona é omitida nos esquemas de biópsia inicial. Corroborando a literatura, avaliamos 1.009 biópsias, nas quais encontramos 222 tumores, dos quais apenas 1,7% acometia apenas a zona de transição.[26]

Não há consenso sobre o modo de submissão dos fragmentos, se em frascos separados ou frasco único. Indicamos a coleta em separado, uma vez que a indicativa do local acometido pelo tumor tem importância na conduta cirúrgica e correlação com achados da ressonância empregada no estadiamento local.

Rebiópsia

A razão principal da necessidade de rebiópsia reside no falso-negativo existente com qualquer esquema de biópsia, mesmo nas biópsias estendidas com 12 fragmentos, nas quais o índice chega a 15%.[27] Na indicação da rebiópsia em indivíduos com mais de duas biópsias negativas, devemos ter em mente o equilíbrio entre o risco do diagnóstico desnecessário de tumores indolentes *versus* o erro potencial de não detectar o câncer significativo; não sendo possível aferir qual dessas duas situações é a mais frequente.[28]

A rebiópsia está indicada na persistência de elevação

de PSA ou surgimento de alterações ao toque retal em indivíduos com biópsia prévia negativa. Nesses casos indica-se maior amostragem e biópsia dirigida para o nódulo nos casos com toque suspeito. A amostragem da rebiópsia deve contemplar a zona de transição e a região anteroapical, além das áreas amostradas na biópsia estendida, resultando na retirada em média de 16 a 18 fragmentos.[29] Para o cálculo do número de fragmentos necessários pode ser empregado os nomogramas ou a divisão do volume pela relação de 3,5.[25] O uso do Doppler na busca de áreas suspeitas está indicado pelos motivos já expostos.

Alterações suspeitas em biópsia anterior

A presença de alterações suspeitas na primeira biópsia, como a proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP) é indicativo de novo exame. A rebiópsia deve focar a amostragem da área suspeita, além da amostragem randômica, e ser realizada após três meses; dessa forma a positividade pode chegar a 50%. Corroborando a necessidade de rebiopsiar os pacientes com ASAP, Leite e cols. avaliaram 98 rebiópsias de próstata e encontraram CaP em 40% destes pacientes *versus* 13% nos demais.[30]

Antes da rebiópsia, deve-se pedir revisão de lâmina e imunohistoquímica para citoqueratina de alto peso molecular (34 E12) e p63. O diagnóstico de CaP será estabelecido caso estes marcadores estejam negativos. Se ambos forem positivos (Figura 2), estará descartada a possibilidade de tumor nesse fragmento, permanecendo o diagnóstico de ASAP e estará indicada a rebiópsia.

Nos casos com neoplasia intraepitelial de alto grau (HGPIN), dizia-se não haver necessidade de rebiópsia, pois se houvesse CaP ele já teria sido detectado na primeira biópsia, caso esta fosse estendida. Contraditoriamente, dados recentes mostram que a chance de CaP em rebiópsia aumenta caso o HGPIN esteja presente em mais de 4 ou mais de 50% dos fragmentos amostrados na primeira biópsia. Estudo com 546 rebiópsias mostrou CaP em 32% destes casos, concluindo os autores pela indicação da rebiópsia.[31] O tema ainda é controverso, mas acredita-se que os casos com > 50% dos fragmentos acometidos por HGPIN mereçam rebiópsia ou pelo menos seguimento mais cuidadoso.

Até quando rebiopsiar?

Além das taxas de detecção, devemos considerar também as características histopatológicas dos tumores detectados em rebiópsias. Estudos mostram que quando considerados o escore de Gleason, os níveis de PSA e o estádio dos tumores detectados em segunda biópsia; esses tumores eram semelhantes aos diagnosticados já na primeira, justificando a realização da primeira rebiópsia.[29] O desafio atual é definir quando devemos parar de realizar rebiópsias, ou seja, qual é o número de rebiópsias necessário.

A persistência de níveis elevados de PSA e toque suspeito com mais de duas biópsias negativas é um dilema cotidiano do urologista. Teoricamente biópsias seriadas tendem a diagnosticar tumores indolentes, de menor Gleason, estádio e volume tumoral. Estudo europeu com 1.051 biópsias com PSA entre 4-10 ng/mL mostrou detecção de 22% na 1ª biópsia, sendo posteriormente encontrado CaP em 10, 5 e 4% na 1ª, 2ª ou 3ª rebiópsia respectivamente.[32] O estudo mostrou também que os tumores diagnosticados na 3ª ou 4ª rebiópsia tinham características indolentes, concluindo-se pela indicação de pelo menos duas rebiópsias após uma biópsia inicial negativa.

PCA3

O PCA3 (Progensa®) é um RNA mensageiro não codificante detectado na urina após massagem prostática; sendo que encontrar níveis elevados está associado a maior positividade em rebiópsias. A grande vantagem é que ao contrário do PSA, ele não se eleva na HPB ou na prostatite. O teste foi recentemente aprovado pela FDA como ferramenta auxiliar na indicação de rebiópsias, e logo estará disponível no mercado brasileiro. Em estudo com 226 rebiópsias das quais 27% foram positivas, foi demonstrado desempenho superior do PCA3 em relação ao PSA na previsão da positividade. Escore de PCA3 menor do que 5 resulta em biópsia positiva em 12%, *versus* 50% quando o escore foi superior a 100.[33]

Biópsia de saturação

Uma possibilidade para aqueles pacientes com 2 biópsias estendidas negativas, mas com suspeita de CaP é a realização da biópsia de saturação. A retirada de mais de 20 fragmentos foi proposta em função da menor detecção observada nos esquemas estendidos após duas biópsias negativas. Nessa situação a saturação tem detecção de até 30%, especialmente em próstatas volumosas.[28]

O aumento da detecção observada com o aumento do número de fragmentos não é infinito, parece que a partir de 20 não há aumento significativo da detecção. Estudo com 1.445 biópsias de saturação com 21 fragmentos comparou as taxas de detecção de acordo com os fragmentos considerados, e observou aumento significativo na detecção até a obtenção do 20º fragmento (Tabela 4).

Tabela 4. *Taxa de detecção de acordo com o aumento do nº de fragmentos.*

Fragmentos amostrados	Aumento na taxa de detecção
6 para 12	22% $p < 0,001$
12 para 18	7,2% $p < 0,02$
18 para 21	2,4% $p < 0,54$

Sobre o papel da saturação já na biópsia inicial, estudos mostram não haver diferença na detecção quando comparados os resultados da estendida *versus* saturação, concluindo-se pela indicação da saturação apenas para rebiópsias. Outro estudo com 650 biópsias observou melhor

previsão do estádio patológico e concordância do escore de Gleason nos pacientes cuja biópsia tinha 21 fragmentos, denotando outra vantagem da saturação.[34]

Ressonância multiparamétrica

A ressonância multiparamétrica consiste na análise combinada das imagens sem e com contraste (análise de difusão), somada à espectroscopia. O exame vem emergindo como método importante na localização de áreas suspeitas, especialmente em pacientes com biópsias prévias negativas, sendo os resultados superiores aos obtidos com o ultrassom com Doppler.

Trabalho recente com 171 rebiópsias, nas quais foi realizada retirada sistemática de 12 fragmentos somados a amostragem dirigida às áreas suspeitas na ressonância multiparamétrica, mostrou que a técnica dirigida identificou três vezes mais CaP que a amostragem sistemática (21 *versus* 7%). Somado-se a isto, dentre os pacientes com escore de Gleason ≥ 7, cerca de 40% dos casos seriam detectados apenas pela técnica dirigida.[35] Embora o papel exato da ressonância multiparamétrica ainda não tenha sido definido, a indicação na prática médica vem crescendo significativamente, sendo considerada principalmente naqueles com biópsia prévia negativa.

Biópsia transperineal

A biópsia transperineal constitui via opcional à transretal e apresenta taxas de detecção similar a esta última. As vantagens seriam a amostragem em plano paralelo e menor incidência de complicações infecciosas. A desvantagem reside na maior complexidade da técnica. A biópsia transperineal é uma boa opção para os pacientes com amputação retal, anomalias anorretais e naqueles com maior risco de septicemia pós-biópsia, como os pacientes imunossuprimidos.

Postula-se que a orientação do eixo da biópsia paralela ao eixo longitudinal da glândula permitiria maior detecção por possibilitar melhor amostragem da zona periférica na região mais anterior da próstata, existindo em alguns estudos, ligeira vantagem da via transperineal nos casos de rebiópsia.[28]

Complicações

A literatura mostrava 2% de prostatite quando empregada profilaxia com ciprofloxacina; porém dados recentes mostram elevação desta taxa decorrente da emergência de cepas resistentes às quinolonas. Estudo com 207 biópsias, empregando ciprofloxacina como profilático, mostrou internação por infecção de 6,3%, dos quais 77% por *E. coli* resistente a ciprofloxacina.[13]

Loeb e cols. avaliaram 17.472 biópsias entre 1991 e 2007, e encontraram internações pós-biópsia de 6,9% *versus* 2,7% na população controle. Nesta análise a infecção foi causa de internação em 40% dos casos.[36] Outro estudo com 75.190 biópsias mostrou aumento significativo da taxa de internação de 1% em 1996 para 4,1% em 2005, sendo infecção a causa da internação na maioria dos casos.[37]

Uma vez estabelecido o quadro de prostatite aguda, recomenda-se a coleta de urocultura, hemocultura, hemograma e PCR, além da troca empírica do antibiótico para cefalosporina de terceira geração ou aminoglicosídeo. Esta conduta é embasada em estudo com 1.273 biópsias usando quinolona como profilático, no qual foram observados 30 casos de prostatite; todas resistentes à ciprofloxacina, mas sensíveis à amicacina ou ceftriaxone.[38]

O sangramento é a complicação mais frequente. Hematúria ocorre em 20 a 60% dos casos, sendo severa em apenas 0,5%. Deve ser evitada amostragem na linha média, por maior risco de lesão uretral, e consequente uretrorragia. Enterorragia ocorre em quase todos os casos, sendo mínima e de caráter autolimitado na maioria. Enterorragia de maior intensidade ou com alteração hemodinâmica requer colonoscopia para clipagem ou cauterização com laser de argônio. Na ausência de serviço de colonoscopia, a hemostasia pode ser realizada com pontos em X na mucosa retal com fio absorvível; sendo o procedimento realizado sob anestesia e com auxílio de afastadores anais. Se a biópsia for sob sedação, alternativa é a introdução de sonda de *Foley* nº 24 intrarretal e insuflamento do balão com água destilada para tamponamento.

A hematospermia ocorre em 10 a 50% dos casos, em geral é autolimitada e pode durar até 45 dias. Retenção urinária ocorre em 0,4% dos casos, sendo mais propensos os pacientes com HPB e com sintomas do trato urinário inferior (LUTS) severo. Com o aumento da amostragem, houve preocupação se haveria aumento concomitante das complicações, porém estudo com 5.957 biópsias com 6, 10 ou 15 fragmentos não observou diferença na taxa de complicações.[39] A biópsia de saturação também não trouxe aumento significativo dessa taxa.

A correlação entre biópsia e disfunção erétil ainda não está clara; embora existam estudos mostrando esta associação. Helfand e cols. avaliaram o IIEF antes e após 134 biópsias e não encontraram diferença significativa no escore do IIEF 57. Só foi observada piora significativa naqueles com biópsia positiva, indicando que o fator psicológico tem papel importante na piora do IIEF.[40]

Pontos fundamentais

Na biópsia inicial está indicado o método de amostragem estendido com pelo menos 12 fragmentos. Nas rebiópsias deve-se aumentar o número de fragmentos, sendo indicada saturação naqueles com duas biópsias prévias negativas. Dados recentes mostram que a ressonância multiparamétrica da próstata e o PCA3 são ferramentas auxiliares na indicação de biópsia nos casos de pacientes com biópsias negativas e persistência de suspeita clínica de CaP. Alguma forma de analgesia é necessária independentemente do esquema da biópsia, assim como antibioticoterapia profilática.

Referências

1. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012;62(4):220-241.
2. www.inca.gov.br.
3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et. al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med. 2012;366(11):981-90.
4. Ross AE, Loeb S, Landis P, Partin AW, Epstein JI, Kettermann A, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. J Clin Oncol. 2010;28(17):2810-6.
5. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med. 2003; 349(3):215-24.
6. www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines.
7. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA. 1998; 279(19):1542-7.
8. Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MA, Appu S, et al. Assessing individual risk for prostate cancer. J Clin Oncol. 2007 Aug 20;25(24):3582-8.
9. Carmignani L, Picozzi S, Bozzini G, Negri E, Ricci C, Gaeta M et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsies in patients taking aspirin for cardiovascular disease: A meta-analysis. Transfusion and Apheresis Science 45 (2011) 275–280.
10. Zisman A, Leibovici D, Kleinmann J, Siegel YI, Lindner A. The impact of prostate biopsy on patient well-being: a prospective study of pain, anxiety and erectile dysfunction. J Urol. 2001;165(2):445-54.
11. Jones JS, Ulchaker JC, Nelson D, Kursh ED, Kitay R, Angie S, et al. Periprostatic local anesthesia eliminates pain of office-based transrectal prostate biopsy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2003;6(1):53-5.
12. Nash PA, Bruce JE, Indudhara R, Shinohara K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. J Urol. 1996;155(2):607-9.
13. Otrock ZK, Oghlakian GO, Salamoun MM, Haddad M, Bizri AR. Incidence of urinary tract infection following transrectal ultrasound guided prostate biopsy at a tertiary-care medical center in Lebanon. Infect Control Hosp Epidemiol. 2004 Oct;25(10):873-7.
14. Batura D, Rao GG, Nielsen PB. Prevalence of antimicrobial resistance in intestinal flora of patients undergoing prostatic biopsy: implications for prophylaxis and treatment of infections after biopsy. BJU Int. 2010; 106(7):1017-20.
15. Ho HS, Ng LG, Tan YH, Yeo M, Cheng CW. Intramuscular Gentamicin Improves the Efficacy of Ciprofloxacin as an Antibiotic Prophylaxis for Transrectal Prostate Biopsy. Ann Acad Med Singapore 2009;38:212-6.
16. Taylor AK, Zembower TR, Nadler RB, Scheetz MH, Cashy JP, Bowen D, et al.Targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy is associated with reduced incidence of postoperative infectious complications and cost of care. J Urol. 2012 Apr;187(4):1275-9.
17. Horcajada JP, Vila J, Moreno-Martínez A, Ruiz J, Martínez JA, Sánchez M et al. Molecular epidemiology and evolution of resistance to quinolones in Escherichia coli after prolonged administration of ciprofloxacin in patients with prostatitis. J Antimicrob Chemother. 2002; 49(1): 55-9.
18. Heijmink SW, Fütterer JJ, Strum SS, Oyen WJ, Frauscher F, Witjes JA, et al. State-of-the-art uroradiologic imaging in the diagnosis of prostate cancer. Acta Oncol. 2011;50:25-38.
19. Sauvain JL, Palascak P, Nader N, Gomez W, Bloqueau P, Bremon JM, et al. Power Doppler Imaging and prostate cancer: optional or necessary technique? J Radiol 2006; 87(9):1063-72.
20. Salomon G, Köllerman J, Thederan I, Chun FK, Budäus L, Schlomm T, et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. Eur Urol. 2008; 54(6):1354-62.
21. Brock M, von Bodman C, Palisaar RJ, Löppenberg B, Sommerer F, Deix T, et al. The impact of real-time elastography guiding a systematic prostate biopsy to improve cancer detection rate: a prospective study of 353 patients. J Urol 2012;187(6):2039-43.
22. Brock M, Eggert T, Palisaar RJ, Roghmann F, Braun K, Löppenberg B, et al. Multiparametric Ultrasound of the Prostate: Adding Contrast Enhanced Ultrasound to Real-Time Elastography to Detect Histopathologically Confirmed Cancer. J Urol. 2012 Nov. pii: S0022-5347(12)04802-1. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.183. [Epub ahead of print].
23. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED Jr. The influence of prostate size on cancer detection. Urology. 1995; 4:831-6.
24. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M, et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. J Urol 2005 ;174:1256-60.
25. Sfakianos JP, Thorner DA, Dovirak O, Weiss JP, Karanikolas NT. Optimizing prostate cancer detection during biopsy by standardizing the amount of tissue examined per core. BJU Int. 2011;108(10):1578-81.
26. Pontes Jr, Dantas LP, Mosconi Jr A, Lacerda JI, Forjaz NGM et al: Biópsia da zona de transição: é realmente necessária? Braz J Urol, 29: 41, Suppl. Special, Sep-Oct 2003.
27. Zaytoun OM, Jones JS. Prostate cancer detection after a negative prostate biopsy: lessons learnt in the Cleveland Clinic experience. Int J Urol. 2011; 18(8):557-68.
28. Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, Emberton M, Epstein JI, et al. Contemporary Role of Systematic Prostate Biopsies: Indications, Techniques, and Implications for Patient Care. Eur Urol. 2012 Sep 25 doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.033. [Epub ahead of print].
29. Terris MK Strategies for repeat prostate biopsies. Curr Urol Rep. 2009; 10(3):172-8.
30. Leite KR, Mitteldorf CA, Camara-Lopes LH. Repeat prostate biopsies following diagnoses of prostate intraepithelial neoplasia and atypical small gland proliferation. Int Braz J Urol 2005; 31(2):131-6.
31. Antonelli A, Tardanico R, Giovanessi L, Pesenti N, Gatti L, et al. Predicting prostate cancer at rebiopsies in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a study on 546 patients. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011; 14(2):173-6.
32. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? J Urol. 2001 Nov;166(5):1679-83.
33. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. Urology. 2007 Mar;69(3):532-5.
34. Descazeaud A, Rubin M, Chemama S, Larré S, Salomon L, Allory Y, et al. Saturation biopsy protocol enhances prediction of pT3 and surgical margin status on prostatectomy specimen. World J Urol 2006;24(6):676-80.
35. Sonn GA, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P, et al. Targeted Biopsy in the Detection of Prostate Cancer Using an Office Based Magnetic Resonance Ultrasound Fusion Device. J Urol 2013; 189, 86.
36. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. J Urol. 2011 Nov;186(5):1830-4.
37. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol. 2010 Mar;183(3):963-8.
38. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, Macchia RJ, Blank W, Grunberger I, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy--are fluoroquinolones still effective prophylaxis? J Urol. 2008;179(3):952-5.
39. Berger AP, Gozzi C, Steiner H, Frauscher F, Varkarakis J, Rogatsch H, et. al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. J Urol 2004;171:1478-80.
40. Helfand BT, Glaser AP, Rimar K, Zargaroff S, Hedges J, McGuire BB, et al. Prostate cancer diagnosis is associated with an increased risk of erectile dysfunction after prostate biopsy. BJU Int. 2012 May 28. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11268.x. [Epub ahead of print].

Capítulo 87

Dr. Jean Felipe
Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio
Dr. Marcelo Bento Linhares

Marcadores tumorais no câncer de próstata

Palavras-chave: marcadores, câncer de próstata, antígeno prostático, PSA, tumores, CaP

Até 2004, já haviam sido descritos pelo menos 91 biomarcadores para o câncer de próstata (CaP).[1] São vários tipos de marcadores, encontrados principalmente no sangue, urina ou tecidos biológicos. Alguns com papel mais diagnóstico, outros com papel prognóstico, outros como marcadores de progressão de doença, entre outras funções estudadas.

Apesar desse elevado número, quando falamos em CaP, o primeiro marcador que vem à mente é o PSA. Não é por acaso; ainda é, pelo menos por enquanto, o mais importante dos marcadores, e o padrão ao qual todos os outros são comparados.

Começaremos este capítulo descrevendo o PSA e seus derivados e, por fim, faremos uma breve abordagem sobre os outros principais marcadores, a maioria dos quais ainda em investigação.

Antígeno prostático específico (PSA ou hK3)

O antígeno prostático específico (PSA) é o principal marcador para o CaP (câncer de próstata). Foi descrito pela primeira vez na década de 70, e usado amplamente desde a década seguinte. Trata-se de uma glicoproteína, da família das calicreínas humanas, com grande especificidade para o tecido prostático. As calicreínas humanas são uma família de genes, localizados no cromossomo 19, que produzem uma série de proteases (15 descritas até o momento). Cada protease codificada por esses genes recebe uma nomenclatura: as três primeiras descritas são a hK1, hK2 e hK3, esta última também conhecida como PSA.

A maior concentração do PSA ocorre no lúmen prostático, que tem papel na liquefação dos líquidos seminais.[2] No sangue, é encontrado em baixas concentrações, na sua forma livre e principalmente conjugado a proteínas (principalmente alfa 1-antiquimiotripsina ou beta-2-microglobulina).[3]

As células tumorais do CaP não produzem mais PSA do que o tecido prostático normal; aliás, há evidências de que elas produzem ainda menos PSA.[4] Porém, provavelmente em função da alteração na arquitetura histológica da próstata, ocorre um aumento da concentração plasmática do PSA.[5]

As utilidades do PSA no CaP são muitas. É a principal arma que temos no rastreamento do CaP atualmente. Tem importância também no estadiamento da doença, informação imprescindível para definir o tratamento adequado para os pacientes. Permite avaliar a resposta ao tratamento, ajuda a detectar recidivas após tratamento local do tumor, entre outras funções.

Uma das limitações do uso do PSA para rastreamento do CaP é sua relativamente baixa especificidade para o CaP. Existem outras doenças e situações que podem aumentar a concentração sanguínea do PSA. Algumas são bem prevalentes, como a hiperplasia prostática benigna e os processos inflamatórios da próstata. Outras situações que poderiam aumentar o valor do PSA seriam, por exemplo, a massagem ou biópsia prostática. Além disso, o PSA é influenciado, entre outros fatores, pela idade do paciente, raça e tamanho prostático.

Uma questão muito estudada sempre foi o valor-limite do PSA. O valor tradicionalmente aceito como limite superior para o PSA é de 4,0 ng/mL. Porém, utilizando esse limite, ainda podemos deixar de diagnosticar muitos casos. Em 2004, Thompson et al. publicaram um importante estudo no *New England Journal of Medicine*; eles

pesquisaram a prevalência de CaP em 2.950 homens seguidos por 7 anos, com PSA menor do que 4 ng/mL, e com exame de toque retal normal. Ao final dos 7 anos, os pacientes foram submetidos a biópsia de próstata; 15% dos pacientes tinham CaP, e dentre esses tumores, 15% eram de alto grau.[6] A controvérsia quanto ao valor existe, pois se baixamos mais esse limiar, a especificidade do exame diminui muito, levando a muitas biópsias desnecessárias.

Considerando-se as limitações da dosagem do PSA total, algumas adaptações foram feitas para tentar melhorar o teste. Uma dessas adaptações é o PSA ajustado pela idade. Sabendo que o PSA varia com a idade, Moul et al. propuseram que diferentes limiares fossem usados para diferentes faixas etárias. Assim, para pacientes com idade entre 50 e 59 anos de idade, recomendaram o valor de 2 ng/mL como limite superior do PSA; para pacientes com maior idade, um valor maior de PSA seria tolerado.[7]

Outra modificação proposta é a densidade de PSA (PSAD). Sabe-se que o PSA aumenta com o tamanho da próstata, mesmo na ausência de tumores. Existe evidência de que o PSA aumenta 4% por milímetro de volume prostático. Logo, para próstatas mais volumosas, seria tolerado um valor mais alto de PSA.

Outras modificações propostas utilizando-se o valor total do PSA são a velocidade de aumento do PSA e o tempo de dobramento do PSA. A velocidade de aumento do PSA ainda não tem papel estabelecido no diagnóstico do CaP. Porém tem papel importante no prognóstico do CaP; a alta velocidade de elevação do PSA está associada a maior risco de recorrências[8] e menor intervalo até a recorrência.[9] De acordo com trabalho de D'Amico et al., pacientes com PSAV pré-operatório > 2,0 ng/mL/ano 7 anos antes da prostatectomia tiveram maior risco de morte por CaP.[10]

Derivados moleculares do PSA

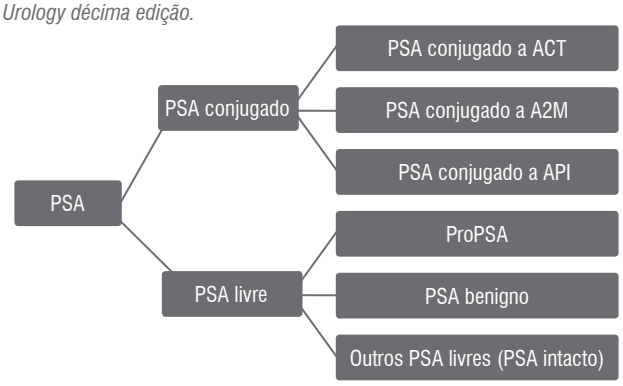
O PSA é encontrado em diferentes formas na corrente sanguínea. Essas diferentes formas, chamadas de derivados moleculares do PSA, podem ser dosadas no plasma, e têm sido muito estudadas. Na figura abaixo, podemos ver essas isoformas do PSA. Falaremos brevemente sobre cada um desses derivados.

O PSA livre é o PSA não conjugado a proteínas plasmáticas. Como já mencionado anteriormente, o tumor de próstata não produz mais PSA. Porém, o PSA produzido pelo tumor parece não sofrer processamento proteolítico. Com isso, mais PSA se conjuga a proteínas plasmáticas, diminuindo a porcentagem do PSA total que é livre (porcentagem de PSA livre), comparando-se a pacientes sem CaP. Em 2000, Catalona conduziu em estudo multicêntrico, com pacientes com CaP ou HPB, todos com PSA entre 4 a 10 ng/mL, e idade entre 50 e 75 anos. De acordo com esse estudo, o PSA livre mostrou-se superior ao PSA convencional, apresentando um ganho significativo de especificidade (27% contra 15%), e mantendo a sensibilidade de 95%.[11]

Em 1993, Christensson et al. mostraram que o valor de corte para percentual de PSA livre de 18% aumentava a capacidade de distinguir pacientes com ou sem câncer, comparando-se ao uso isolado do PSA total.[12] Em 1998, Catalona fez trabalho com homens com 50 a 75 anos e PSA entre 4 e 10 ng/mL e toque retal normal. Indicando biópsia de próstata quando a porcentagem de PSA livre era menor do que 25%, foi possível detectar 95% dos cânceres, e ainda evitando 20% de biópsias desnecessárias em 20%.[13] A porcentagem de PSA livre é aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*, empresa governamental americana) para pacientes com toque retal normal e elevações pequenas de PSA, dentro da chamada "zona cinzenta" do PSA (entre 4 e 10 ng/mL).

Conforme ilustrado na figura 1, o PSA livre tem 3 subfrações; proPSA (a proteína precursora do PSA), PSA benigno e PSA intacto.

Figura 1. *Derivados moleculares do PSA. Adaptado do Campbell-Walsh Urology décima edição.*



De acordo com trabalhos de Catalona et al. e Sokoll et al., o proPSA melhorou a especificidade sobre o tPSA e porcentagem de fPSA quando o PSA está entre 4 e 10 ng/mL.[14,15]

Já o PSA benigno foi descrito em 2000. Trata-se de uma forma específica do fPSA, encontrada predominantemente na zona de transição.[16] Comparado ao fPSA e ao PSA total, tem maior poder preditivo para aumento prostático em pacientes sem câncer.[17]

Além do PSA livre e suas subfrações, também é possível fazer a dosagem do PSA conjugado a proteínas. Este já foi pesquisado em 2 estudos multicêntricos; apesar do aumento de especificidade, se comparado ao PSA total, não se mostrou superior ao uso de % de PSA livre.[18] Já a densidade do PSA conjugado teve especificidade maior que a do PSA total ou da porcentagem de PSA livre.[19]

Como podemos ver, de modo geral, as diferentes combinações dos derivados do PSA têm mostrado algum ganho de especificidade em relação ao uso do PSA total. Esse ganho ocorre dentro da "zona cinzenta" do PSA (4-10 ng/mL). Isso porque quando o PSA está entre 10 e 20 ng/mL, seu valor preditivo positivo é elevado, podendo chegar a 80%. Apesar de alguns bons resultados com os diversos derivados do PSA, apenas a porcentagem de PSA livre tem mostrado resultados consistentes e clinicamente significativos.

Calicreína humana 2 (hK2)

Como descrito acima, é uma das proteases codificadas pelos genes da família das calicreínas humanas. É bastante semelhante ao PSA (hK3) em muitos aspectos. Sua sequência de aminoácidos tem 78% de homologia à sequência do PSA. Também é encontrada no líquido seminal e no sangue. Não se sabe ao certo sua função exata, mas sabe-se que o hK2 é capaz de ativar o proPSA em PSA.

Quando não há tumor no tecido prostático, a expressão de PSA no epitélio é muito maior que a de hK2[20,21]; no entanto, em tecido com câncer, a expressão de hK2 é maior. Além disso, hK2 tem a capacidade de diferenciar imunohistoquimicamente, por meio de diferentes graus de coloração, os graus mais altos de Gleason dos graus mais baixos. Isso porque quanto mais indiferenciado o tumor (maior o Gleason), maior a expressão tecidual de hK2.

Desde o desenvolvimento de anticorpos monoclonais para hK2, foi possível a dosagem de hK2 em amostras de sangue, e já foram até demonstrados elevados níveis séricos desta proteína em pacientes com CaP.[22] E como era de se esperar, já foram inclusive demonstrados níveis séricos mais baixos em tumores menos agressivos.

Em 1998, Kwiatkowski et al. demonstraram que a razão hK2/PSA livre poderia discriminar entre tecido benigno ou câncer.[23] No ano seguinte, Partin et al. demonstraram que usando uma combinação de hK2 e relação hK2/% de PSA livre era possível um aumento na taxa de detecção de câncer quando o PSA estava entre 2 e 10 ng/mL.[24]

Considerando-se os diversos trabalhos já realizados com o uso de hK2, podemos concluir que os resultados são bastante animadores. Porém mais estudos ainda são necessários.

Outras calicreínas humanas

Assim como o hK2 e o hK3 (PSA), outras proteases da família das calicreínas humanas também estão sendo estudadas como possíveis marcadores tumorais. As mais estudadas como possíveis marcadores para o CaP são a hK4, hK11, hK14 e hK15. As 4 têm apresentado resultados promissores em estudos, porém ainda é necessária uma melhor avaliação de todas elas.

PSMA (antígeno de membrana prostático-específico)

Trata-se de uma proteína muito estudada como potencial biomarcador para CaP. Apesar de também identificada no sistema nervoso central e no intestino, a PSMA é expressada predominantemente na próstata, mais especificamente na membrana celular das células epiteliais. Mais importante do que isso, sua expressão é aumentada nas próstatas com tumores, quando comparada a próstatas sem tumores.[25]

Seu papel como biomarcador prognóstico sérico ainda é controverso. Apesar de alguns estudos mostrarem que o PSMA pode diferenciar CaP avançado de CaP precoce[26,27], outros estudos não conseguiram mostrar uma efetividade maior que a do PSA.[28,29] Na prática, é um biomarcador ainda sob investigação, com um futuro bastante promissor.

PCA-3 (marcador urinário)

Também conhecido como DD3, o PCA3 (*prostate cancer gene 3*) é um gene prostático-específico altamente expressado em câncer de próstata. O RNAm codificado por este gene pode ser dosado na urina, e tem se mostrado muito promissor como possível marcador diagnóstico do CaP.

Vários ensaios já foram desenvolvidos para uso em laboratórios, para dosagem do RNAm do PCA3 na urina. Um desses ensaios, o *PROGENSA® PCA3 Assay* (da empresa *Gen-Probe Incorporated*), recebeu recentemente aprovação da FDA para uso clínico geral. O exame, segundo a FDA, é indicado para pacientes com elevação de PSA com biópsia de próstata negativa para presença de tumor. A ideia do exame é tentar evitar novas biópsias, quando desnecessárias. O exame deve ser colhido após um exame de toque retal. O resultado é relatado na forma de uma razão entre a quantidade de RNA de PCA3 e sobre a quantidade de RNA de PSA. Um resultado negativo ajuda o urologista e o paciente a decidirem se uma nova biópsia é necessária, em função do elevado valor preditivo negativo do exame. Em outras palavras, com o resultado negativo, a despeito da elevação de PSA, a probabilidade de se encontrar tumor em uma nova biópsia é pequena *(informações do site da Food and Drug Administration)*.

Antígeno do câncer prostático precoce (EPCA)

O EPCA (do inglês, *early prostate cancer antigen*) é outro promissor marcador para o CaP, para ser usado em associação com o PSA ou algum outro marcador. Trata-se de uma proteína nuclear que tem associação com o CaP.

De acordo com trabalho de Dhir et al., publicado em 2004, a dosagem de anticorpos anti-EPCA podia predizer o desenvolvimento de CaP 5 anos após uma biópsia negativa.[30] Ainda, análises imunohistoquímicas de tecido com CaP utilizando-se o EPCA resultaram na identificação do tumor com sensibilidade de 84% e especificidade de 85%.[30,31] Logo após tal descoberta, foram desenvolvidos ensaios do tipo ELISA para detectar o nível de EPCA sérico. Tais exames mostraram sensibilidade de 92% e especificidade de 94% para detecção do CaP.[32]

Apesar do potencial de ser mais um marcador tumoral no CaP, estudos mais amplos ainda são necessários antes de o exame ser validado.

Padrões proteômicos

É uma abordagem recentemente desenvolvida. Tradicionalmente, a pesquisa de um marcador é feita investigando-se moléculas (geralmente proteínas) ou genes individualmente. Essa nova abordagem envolve a visualização de padrões de espectometria de massa. A ideia seria encontrar um padrão proteômico que fosse característico da presença de câncer, que pudesse servir como uma impressão digital do tumor.[33]

Diversos trabalhos foram realizados utilizando espectometria de massa em amostras de sangue e urina. Porém, até o momento, a busca por marcadores tumorais do CaP utilizando padrões proteômicos ainda não teve sucesso.

Conclusão

Apesar da aceitação praticamente universal do PSA como marcador mais importante do câncer de próstata, esse exame tem diversas limitações. Essa ainda é uma área muito estudada, com diversos marcadores bastante promissores.

São muitos os marcadores em estudo, sendo apresentados apenas alguns dos marcadores séricos e urinários mais importantes. Apesar de não abordados neste capítulo, há também marcadores teciduais, porém ainda não têm importância na prática do urologista.

Referências

1. Tricoli JV, Schoenfeldt M, Conley BA. Detection of prostate cancer and predicting progression: current and future diagnostic markers. Clin Cancer Res 2004;10:3943–53.
2. (Lilja and Laurell, 1984; Lilja, 1985; Lilja et al, 1987; McGee and Herr, 1988; Christensson et al, 1990).
3. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha-1- antichymotrypsin. Clin Chem 1991;37:1618–25.
4. Meng FJ, Shan A, Jin L, Young CY. The expression of a variant prostate-specific antigen in human prostate. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002 Mar;11(3):305-9.
5. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med. 1987 Oct 8;317(15):909-16.
6. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr (2004) Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. N Engl J Med 350:2239–2246.
7. Moul JW, Sun L, Hotaling JM, et al. Age adjusted prostate specific antigen and prostate specific antigen velocity cut points in prostate cancer screening. J Urol 2007;177:499–503.
8. Patel DA, Presti JC, McNeal JE, et al. Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2005;23:6157–62.
9. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med 2004;351:125–35.
10. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med 2004;351:125–35.
11. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Percentage of free PSA in black versus white men for detection and staging of prostate cancer: a prospective multicenter clinical trial. Urology 2000;55:372–6
12. Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen MT, Cockett AT, Abrahamsson PA, Lilja H. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. J Urol. 1993 Jul;150(1):100-5.
13. Catalona WJ, Partin AW, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA. 1998 May 20;279(19):1542-7.
14. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2–4 ng/mL. J Urol 2003;170:2181–5.
15. Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD, et al. Proenzyme PSA for the early detection of prostate cancer in the 2.5–4.0 ng/ml total PSA range: preliminary analysis. Urology 2003;61:274–6.
16. Mikolajczyk SD, Millar LS,Wang TJ, et al. BPSA, a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. Urology 2000;55:41–5.
17. Canto EI, Singh H, Shariat SF, et al. Serum BPSA outperforms both total PSA and free PSA as a predictor of prostatic enlargement in men without prostate cancer. Urology 2004;63:905–10.
18. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, et al. Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter European trial. Urology 2002;60:4–9.
19. Sozen S, Eskicorapci S, Kupelia B, et al. Complexed prostate specific antigen density is better than the other PSA derivatives for detection of prostate cancer in men with total PSA between 2.5 and 20 ng/mL: results of a prospective multicenter study. Eur Urol 2005;47: 302–7.
20. Tremblay RR, Deperthes D, Têtu B, Dubé JY. Immunohistochemical study suggesting a complementary role of kallikreins hK2 and hK3 (prostate-specific antigen) in the functional analysis of human prostate tumors. Am J Pathol. 1997 Feb;150(2):455-9.
21. Darson MF, Pacelli A, Roche P, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Saeid MS, Young CY, Klee GG, Tindall DJ, Bostwick DG. Human glandular kallikrein 2 expression in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. Urology. 1999 May;53(5):939-44.
22. Becker C, Piironen T, Kiviniemi J, Lilja H, Pettersson K. Sensitive and specific immunodetection of human glandular kallikrein 2 in serum. Clin Chem. 2000 Feb;46(2):198-206.
23. Kwiatkowski MK, Recker F, Piironen T, Pettersson K, Otto T, Wernli M, Tscholl R. In prostatism patients the ratio of human glandular kallikrein to free PSA improves the discrimination between prostate cancer and benign hyperplasia within the diagnostic "gray zone" of total PSA 4 to 10 ng/mL. Urology. 1998 Sep;52(3):360-5.
24. Partin AW, Catalona WJ, Finlay JA, Darte C, Tindall DJ, Young CY, Klee GG, Chan DW, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Woodrum DL. Use of human glandular kallikrein 2 for the detection of prostate cancer: preliminary analysis. Urology. 1999 Nov;54(5):839-45.
25. Uetsuki, H., Tsunemori, H., Taoka, R. et al.: Expression of a novel biomarker, EPCA, in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate. J Urol, 174: 514, 2005.
26. Rochon YP, Horoszewicz JS, Boynton AL, et al. Western blot assay for prostate specific membrane antigen in serum of prostate cancer patients. Prostate 1994;25:219–23.
27. Murphy GP, Kenny GM, Ragde H, et al. Measurement of serum prostate-specific membrane antigen, a new prognostic marker for prostate cancer. Urology 1998;51:89–97.
28. Douglas TH, Morgan TO, McLeod DG, et al. Comparison of serum prostate specific membrane antigen, prostate specific antigen, and free prostate specific antigen levels in radical prostatectomy patients. Cancer 1997;80:107–14.
29. Beckett ML, Cazares LH, Vlahou A, et al. Prostate-specific membrane antigen levels in sera from healthy men and patients with benign prostate hyperplasia or prostate cancer. Clin Cancer Res.
30. Dhir, R., Vietmeier, B., Arlotti, J. et al.: Early identification of individuals with prostate cancer in negative biopsies. J Urol, 171: 1419, 2004.
31. Uetsuki, H., Tsunemori, H., Taoka, R. et al.: Expression of a novel biomarker, EPCA, in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate. J Urol, 174: 514, 2005.
32. Paul B, Dhir R, Landsittel D, et al. Detection of prostate cancer with a blood-based assay for early prostate cancer antigen. Cancer Res 2005;65:4097–100.
33. Jingjing You a,b, Paul Cozzi a,c, et. al. Innovative biomarkers for prostate cancer early diagnosis and progression. Oncology/Hematology 73 (2010) 10–22.

Capítulo 88

Dr. Daniel Kanda Abe
Dr. Flávio Guilherme Moreira Arêas

Câncer da próstata: cirurgia para o câncer localizado

Palavras-chave: tumor de próstata, tratamento cirúrgico e prostatectomia radical

O câncer de próstata (CaP) é a terceira principal causa de morte entre os tumores nos países desenvolvidos, com uma estimativa de 136.500 óbitos pela doença em 2011. Durante a avaliação inicial, se um paciente é diagnosticado com CaP localizado, sem extensão para as vesículas seminais, linfonodos regionais ou metástases, ele é candidato a uma das formas de terapia: conduta expectante, radioterapia (RT), braquiterapia ou cirurgia. Embora existam múltiplas opções de tratamento, a prostatectomia radical com linfadenectomia pélvica continua sendo o "padrão ouro" para o controle eficaz e preciso desta doença.[1]

O tratamento cirúrgico deve ser considerado sempre que existir intenção curativa. Estudos recentes destacam que mesmo pacientes com doença de alto risco se beneficiarão do tratamento cirúrgico, principalmente quando o paciente possui baixa ou nenhuma comorbidade associada e uma expectativa de vida mais prolongada.[2] Intuitivamente pacientes mais velhos tendem a morrer de outras causas, mas os resultados encontrados mostraram que aqueles com índice de comorbidades de Charlson, igual a 0 ou 1 também poderão se beneficiar do tratamento cirúrgico.

A cirurgia radical tem se consolidado como a estratégia de escolha para o controle oncológico efetivo do CaP, especialmente porque cursa com maiores taxas de sobrevida. Cooperberg (2010)[3] observou numa revisão do banco de dados CaPSURE que a taxa de mortalidade câncer-específica foi 2,2 e 3,2 vezes maior para pacientes tratados com RT e hormonioterapia, respectivamente, em relação àqueles submetidos a prostatectomia radical.

O procedimento cirúrgico radical pode ser realizado pelas vias aberta retropúbica ou perineal, videolaparoscópica ou robótica. Recentemente é notável um aumento considerável das técnicas minimamente invasivas. Os dados disponíveis atualmente não sugerem superioridade de qualquer abordagem em termos funcionais ou oncológicos, mas a tendência é que com a prática cirúrgica e a realização e publicação de estudos prospectivos, a cirurgia robótica venha mostrar melhores resultados, principalmente no que diz respeito à qualidade de vida e recuperação precoce da continência urinária e da função erétil.[4] Até o momento, o mais importante em relação à abordagem cirúrgica oferecida ao paciente é justamente a individualização do caso e a experiência do cirurgião numa determinada tática operatória.

Importância da curva de aprendizado na prostatectomia radical

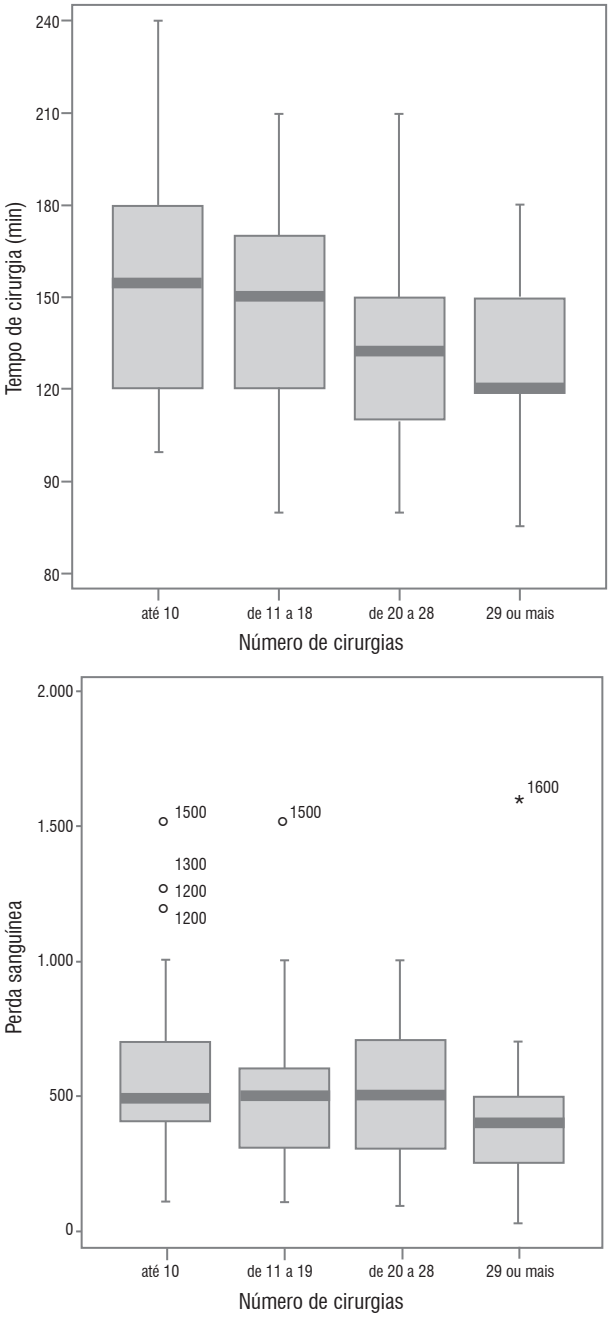
A curva de aprendizado em cirurgia pode ser definida como o número de casos necessários para realizar o procedimento com tempo cirúrgico razoável e uma taxa aceitável de complicações, gerando um resultado clínico adequado no pós-operatório associado a um menor período de internação hospitalar.[5]

Sabe-se que os números de prostatectomias radicais realizadas previamente pelo cirurgião afetam os resultados obtidos, tanto oncológicos quanto funcionais. Acredita-se que na curva de aprendizado 200 casos seriam necessários para alcançar um nível de *expert*.[6,7]

Dall´Oglio e colaboradores publicaram recentemente um trabalho analisando a curva de aprendizado dos residentes em programa de treinamento em serviço de referência, concluindo que após 20 prostatectomias radicais

retropúbicas houve uma redução significativa no tempo de cirurgia de 150 para 120 minutos e, após a 29ª, a necessidade de transfusão de sangue também diminuiu de 9% para 3% (Figura 1).[8] No entanto, o percentual de margem cirúrgica comprometida permaneceu estável durante a curva de aprendizado (23%). Na mesma linha, Vickers indicou que as taxas de margens positivas eram de 36% antes da 50ª cirurgia, 29% com 50-99 prostatectomias, 23% com 100-249, 22% com 250-999, e 11% com 1000 ou mais prostatectomias.[9]

Figura 1. *Tempo cirúrgico e perda sanguínea de acordo com o número de cirurgias.*[8]



Adaptado de Dall´Oglio e Saito et al., 2011

Mokulis mostrou que o aprendizado da prostatectomia radical perineal é possível, mas infelizmente esta prática vem se perdendo com o tempo e hoje são poucos os serviços capazes de realizá-la e ensiná-la.[10] Contudo, há estudos demonstrando que a abordagem perineal pode ser aprendida tão facilmente quanto a prostatectomia retropúbica. E se levarmos em conta fatores como perda sanguínea, tempo cirúrgico, complicações e dias de internação hospitalar poderemos chegar à conclusão de que a prostatectomia radical perineal poderia ser uma opção interessante de se aprender. Uma das principais preocupações durante o aprendizado da prostatectomia radical perineal se refere à lesão do reto. Estudo de Lassen et al. mostrou que as taxas de lesão do reto ocorrem em aproximadamente 11% dos casos e podem ser resolvidas facilmente e sem sequelas.[11]

Quanto às técnicas minimanente invasivas realizadas por cirurgiões com experiência cirúrgica em grandes centros, dados comparando a cirurgia robótica e laparoscópica mostraram: transfusão de sangue em 3% e 9,8%, margem cirúrgica positiva de 15,8% e 19,5%, média de tempo cirúrgico de 166 e 160 minutos e tempo médio de internação de 5,4 e 4,9 dias, respectivamente.[12]

Estudo descrevendo a curva de aprendizado da cirurgia robótica mostrou que cirurgiões com até 12 cirurgias tiveram um tempo operatório médio de 242 minutos e 58% de margens positivas. Com a realização de 13 a 188 prostatectomias robóticas o tempo foi reduzido para 165 minutos com o número de margens positivas caindo para 23%. Cirurgiões com mais de 189 cirurgias realizadas com auxílio do robô levaram um tempo médio de 134 min com 9% de margens positivas.[13]

Prostatectomia radical

A prostatectomia radical é amplamente utilizada como tratamento primário em pacientes com câncer de próstata localizado, atualmente estando associada a uma baixa mortalidade global (cerca de 0,5%). No entanto, existem potenciais complicações pós-operatórias e de longo prazo bem documentadas e que interferem na qualidade de vida dos pacientes. O tratamento cirúrgico radical representa o "padrão ouro" para o tratamento cirúrgico do câncer de próstata localizado. Com o tempo, a prostatectomia radical aberta retropúbica (PRR) tornou-se a operação mais comum para o CaP, e excelentes resultados de sobrevida em longo prazo têm sido relatados.

Prostatectomia radical retropúbica

A prostatectomia radical utilizando a técnica retropúbica foi aperfeiçoada por Walsh e colaboradores, que forneceram recursos consideráveis sobre a anatomia periprostática, o que reduziu as complicações associadas ao procedimento.[14] As técnicas incluem controle adequado do sangramento do complexo da veia dorsal, identificando também os ramos do plexo pélvico que inervam o corpo cavernoso, de modo que eles possam ser preservados e a função sexual mantida.[15]

O objetivo da abordagem retropúbica é remover toda a próstata, as vesículas seminais e os tecidos circundantes incluindo o colo da bexiga. A abertura do colo da bexiga é então moldada conforme necessário para o tamanho do coto uretral, onde uma anastomose ponta a ponta é realizada.

A realização de técnicas poupadoras de nervos influencia na recuperação pós-operatória da função sexual, sendo relatadas em várias séries com grande número de pacientes submetidos a cirurgia por um único cirurgião.[16,17] Em estudo multicêntrico avaliando a resposta da função sexual após uso de técnica poupadora de nervos foi observada uma melhor recuperação da função sexual nesses pacientes comparados àqueles que não se submetem a procedimentos poupadores de nervos, mesmo após ajuste da função sexual pré-tratamento.[18]

Prostatectomia radical perineal

Em um momento em que a ênfase é dada ao diagnóstico precoce com estadiamento adequado, há casos nos quais a linfadenectomia pélvica pode ser desnecessária. Nesses casos, uma das opções é a prostatectomia radical perineal que pode ser associada à menor morbidade, recuperação cirúrgica mais rápida e resultado oncológico satisfatório.

A primeira cirurgia perineal para o tratamento do CaP foi realizada pela primeira vez por Young em 1904 e descrito na literatura em 1905.[19] Indica-se esta abordagem a homens com baixo risco de comprometimento linfonodal, isto é, os pacientes com PSA ≤ 10 ng /mL e um escore de Gleason menor do que 7.

Pacientes específicos podem se beneficiar da abordagem perineal como aqueles portadores de obesidade troncular grave, cirurgias vesicais ou suprapúbicas prévias. Pacientes com alto risco de deiscência da ferida abdominal como usuários crônicos de esteroides ou pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica também podem ser candidatos adequados a esta técnica.[20]

Prostatectomia radical laparoscópica e robótica

Até o momento ainda não estão disponíveis estudos de qualidade que comparem as técnicas abertas às minimamente invasivas. A vantagem dessas técnicas cirúrgicas está nas perdas de sangue significativamente mais baixas e consequentemente menores taxas de transfusão, mas os dados existentes não foram suficientes para estabelecer a superioridade das técnicas minimamente invasivas sobre as abertas em termos de resultados funcionais e oncológicos. Melhores estudos prospectivos multicêntricos comparando as técnicas ainda são necessários.[21]

Complicações

As taxas de complicações precoces e tardias variam de 0,8% a 3,7% e 6,9% a 43%, respectivamente. O sangramento tem sido a principal complicação associada à prostatectomia radical, e esforços para reduzir o volume de perda sanguínea pode ser um fator-chave para evitar possíveis complicações precoces.[22] Outras complicações são os eventos tromboembólicos (incluindo embolia pulmonar) e infarto cardíaco (Tabela 1).

Complicações urinárias tardias como a estenose da anastomose e incontinência urinária de esforço podem afetar consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes. As taxas de estenose da anastomose podem variar desde 0,48% a 32%.[22-24] A taxa de incontinência urinária, que persiste ao longo de 12 meses, pode variar de 5,0% a 19,9%.[25] Fatores que predizem a recuperação precoce da continência após a prostatectomia radical são: pacientes mais jovens, preservação do ligamento puboprostático e do feixe neurovascular.[24,26,27] A relação entre a preservação do feixe neurovascular e recuperação da continência é ainda controversa porque existe uma opinião de que os candidatos à cirurgia de *preservação* tendem a alcançar a continência em função da natureza de sua saúde geral, idade e estado da doença.[28] Já está estabelecido que a experiência cirúrgica adequada é necessária para reduzir o risco de complicações relacionadas à cirurgia.

Tabela 1. *Complicações da prostatectomia radical.*

Complicações	Incidências (%)
Complicações intraoperatórias	
Morte perioperatória	0 – 2,1
Lesão ureteral	0 – 0,8
Lesão retal	0 – 5,4
Hemorragia	1 – 11,5
Lesão do nervo obturatório	0,2 – 1,9
Complicações precoces	
Infecção da ferida	0,2 – 5,6%
Deiscência de anastomose (fístula)	0,3 – 15,4
Abscesso pélvico	0 – 0,8
Linfocele	1,0 – 3,0
Trombose venosa profunda	0 – 8,3
Embolia pulmonar	0,8 – 7,7
Complicações tardias	
Incontinência urinária persistente por mais de 12 meses • Incontinência leve • Incontinência severa	4,0 – 50 0 – 15,4
• Estenose de uretra anterior	2,0 – 9,0
• Impotência sexual	29 – 100
• Obstrução do colo vesical	0,5 – 14,6

Adaptado de Heidenreich, 2010; Dillioglugi, 1997; Lepor, 2001.[22,29,30]

Linfadenectomia no câncer de próstata localizado

A linfadenectomia pélvica para o câncer de próstata é realizada rotineiramente na maioria dos serviços de Urologia e consiste no procedimento mais preciso e confiável para a detecção de invasão linfonodal no câncer de próstata. A incidência de doença metastática para linfonodos pélvicos tem diminuído drasticamente desde o advento do uso do exame de PSA. O comprometimento linfonodal durante a linfadenectomia pélvica continua a guiar as demais estratégias terapêuticas de tratamento complementar. Atualmente o padrão de dissecção é a remoção do tecido linfático a partir da veia ilíaca externa até o nervo obturador, estendendo-se proximalmente à bifurcação da artéria ilíaca comum e distalmente ao canal femoral proximal para incluir o linfonodo de Cloquet. Uma modificação desta dissecção é a extensão da ressecção, de modo a incluir o tecido linfático circundante à veia ilíaca interna e região pré-sacral.

A linfadenectomia estendida consiste, além da retirada dos linfonodos obturatórios, na retirada de linfonodos até o local onde o ureter cruza os vasos ilíacos comuns e incluem os linfonodos de cada lado da metade distal da artéria ilíaca comum, na sua bifurcação, bem como das regiões lateral e medial das artérias e veias ilíacas internas e externas. A linfadenectomia estendida deve ser realizada em pacientes com risco intermediário e alto no câncer de próstata localizado, não só para a obtenção de teste mais preciso, mas porque existem evidências indiretas o suficiente de que tal prática possa beneficiar os pacientes.

Atualmente, a *Associação Americana de Urologia* recomenda que a linfadenectomia estendida seja reservada aos pacientes de alto risco com maior chance de envolvimento ganglionar. A *Associação Europeia de Urologia* recomenda o procedimento para homens com CaP intermediário ou alto risco. Já para os pacientes de baixo risco pode-se optar por realizar somente a prostatectomia radical sem linfadenectomia associada.

As taxas de complicações relacionadas à linfadenectomia no CaP variam de 2% a 51%. As principais complicações resultantes desse procedimento, principalmente da linfadenectomia estendida, consistem em linfoceles, linfedema, trombose venosa profunda, lesão do nervo obturatório, lesão retal e ureteral e raros casos de embolia pulmonar que foram descritos.[2,29] Para tratamento da linfocele a reintervenção cirúrgica e a drenagem percutânea guiada por ultrassonografia são os principais tratamentos empregados.

Conclusões

O manejo do tratamento do CaP localizado exige uma avaliação adequada sobre a gravidade da doença, os benefícios potenciais e efeitos colaterais do tratamento. Deve-se levar em conta principalmente a idade do paciente, o estado de saúde e suas preferências individuais.

No planejamento do tratamento do câncer de próstata localizado já existem estudos suficientes demonstrando que nem sempre os tumores precisam ser tratados, mas quando for necessária a cirurgia para o tratamento do câncer de próstata localizado, esta tem fornecido excelentes taxas de controle da doença a longo prazo, com o risco de morte pelo câncer após a cirurgia entre 5% e 10% nas melhores séries. Mesmo com os resultados funcionais amplamente variáveis, principalmente relacionados com a experiência dos cirurgiões, as técnicas cirúrgicas, principalmente a prostatectomia radical aberta, têm fornecido resultados aceitáveis em relação à qualidade de vida dos pacientes.

Referências

1. Dorin RP, Daneshmand S, Lassoff MA, Cai J, Skinner DG, Lieskovsky G. Long-term outcomes of open radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. Urology 79: 626-631, 2012.
2. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, Thuret R, Bianchi M, Shariat SF, Briganti A, Jeldres C, Perrotte P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Survival benefit of radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: estimations of the number needed to treat according to tumor and patient characteristics. J Urol. 2012 Jul;188(1):73-83.
3. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM et al: Comparative risk -adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. Cancer 2010; 116: 5226.
4. Boorjian SA, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, Karnes RJ, Moul JW, Schaeffer EM, Stief C, Zorn KC.: A critical analysis of the long-term impact of radical prostatectomy on cancer control and function outcomes. European Urology 61 (2012) 664-675.
5. Vickers AJ, Bianco FJ, Serio AM, Eastham JA, Schrag D, Klein EA, et al.: The surgical learning curve for prostate cancer control after radical prostatectomy. J Natl Cancer Inst. 2007; 99: 1171-7.
6. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, et al.: Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol. 2003; 170: 2292-5.
7. Rosser CJ, Kamat AM, Pendleton J, Robinson TL, Pisters LL, Swanson DA, et al.: Impact of fellowship training on pathologic outcomes and complication rates of radical prostatectomy. Cancer. 2006; 107: 54-9.
8. Saito FJ, Dall'Oglio MF, Ebaid GX, Bruschini H, Chade DC, Srougi M. Learning Curve for Radical Retropubic Prostatectomy. Int Braz J Urol. 2011 Jan-Feb;37(1):67-74.
9. Vickers A, F Bianco, Cronin A, eastaham J, Klein E, Kattan M, et al.: The learning curve for surgical margins after open radical prostatectomy: implications for margin status as an oncological end point. J Urol. 2010; 183: 1360-5.
10. Mokulis J, Thompson I. Radical prostatectomy: is the perineal approach more difficult to learn? J Urol. 1997 Jan;157(1):230-2.
11. Lassen PM, Kearse WS. Rectal injuries during radical perineal prostatectomy. Urology. 1995; 45:266.
12. Rozet F, Jaffe J, Braude G, Harmon J, Cathelineau X, Barret E, et al.: A direct comparison of robotic assited versus pure laparoscopic radical prostatectomy: a single institution experience. J Urol. 2007; 178: 478-82.
13. Jaffe J, Castellucci S, Cathelineau X, Harmon J, Rozet F, Barret E, et al.: Robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a single-institutions learning curve. Urology. 2009; 73: 127-33.
14. Reiner WG, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical

retropubic surgery. J Urol. 1979 Feb; 121(2):198-200.

15. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. Prostate. 1983; 4(5):473-85.
16. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. J Urol 2000;55:58–61.
17. Burkhard FC, Kessler TM, Fleischmann A, Thalmann GN, Schumacher M, Studer UE. Nerve sparing open radical retropubic prostatectomy--does it have an impact on urinary continence? J Urol. 2006 Jul;176(1):189-95.
18. Stanford, J. L., Feng, Z., Hamilton, A. S., Gilliland, F. D., Stephenson, R. A., Eley, J. W. et al: Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. JAMA, 283: 354, 2000.
19. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. 1905.
20. Janoff DM, Parra RO. Contemporary appraisal of radical perineal prostatectomy. J Urol. 2005 Jun;173(6):1863-70.
21. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van Poppel H. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol. 2009 May;55(5):1037-63. doi: 10.1016/j.eururo.2009.01.036. Epub 2009 Jan 25.
22. Dillioglugil O, Leibman BD, Leibman NS, Kattan MW, Rosas AL, Scardino PT. Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. J Urol. 1997 May;157(5):1760-7.
23. Tomschi W, Suster G, Höltl W. Bladder neck strictures after radical retropubic prostatectomy: still an unsolved problem. Br J Urol. 1998 Jun;81(6):823-6.
24. Hisasue S, Takahashi A, Kato R, Shimizu T, Masumori N, Itoh N, Tsukamoto T. Early and late complications of radical retropubic prostatectomy: experience in a single institution. Jpn J Clin Oncol. 2004 May;34(5):274-9.
25. Benoit RM, Naslund MJ, Cohen JK. Complications after radical retropubic prostatectomy in the Medicare population. Urology 2000;56:116–20.
26. Leandri P, Rossignol G, Gautier JR, Ramon J. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and quality of life. Experience with 620 consecutive cases. J Urol 1992;147:883–7.
27. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, Goad JR, Ohori M, Boone TB, et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. J Urol 1996;156:1707–13.
28. Poore RE, McCullough DL, Jarow JP. Puboprostatic ligament sparing improves urinary continence after radical retropubic prostatectomy. Urology 1998;51:67–72.
29. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol. 2011 Jan;59(1):61-71. doi: 10.1016/j.eururo.2010.10.039. Epub 2010 Oct 28.
30. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. J Urol. 2001 Nov; 166(5):1729-33.

Capítulo 89

Dr. Carlos Vita Abreu
Dra. Flavia Gabrielli

Câncer da próstata: radioterapia no câncer localizado

Palavras-chave: grupos de risco, comparação de tratamentos, radioterapia tridimensional (RT3D), radioterapia com intensidade modulada (IMRT), radioterapia guiada por imagem (IGRT), braquiterapia (BT)

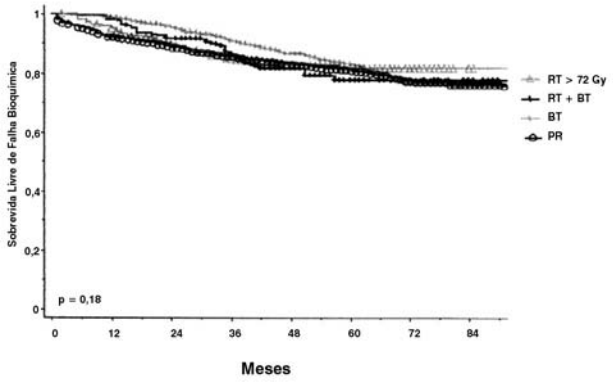
Introdução

A alta prevalência do câncer de próstata na população masculina, certamente motivada pela disponibilidade da dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA), faz com que a discussão sobre as melhores estratégias de tratamento para esses pacientes seja muito relevante. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou que em 2012 cerca de 60 mil novos casos de câncer de próstata foram diagnosticados, correspondendo ao tipo mais incidente na população masculina brasileira (30,8% do total de casos novos diagnosticados).[1]

O tratamento do câncer de próstata localizado é capaz de interferir na história natural da doença, aumentando a sobrevida livre de falha bioquímica (SLFB), controle local (CL) e sobrevida global (SG).[2] Porém, a decisão sobre a melhor modalidade terapêutica é complexa, já que se trata de doença com curso insidioso para a qual eventualmente não há sequer a indicação formal de rastreamento, situação em que estão os pacientes com doença assintomática e expectativa de vida inferior a 5 anos, ou mesmo a indicação de tratamento, caso daqueles pacientes com doença de baixo risco e expectativa de vida inferior a 10 anos, ou mesmo 20, nos casos de doença de muito baixo risco.[3]

Costuma-se dizer que em câncer de próstata localizado, seja de baixo risco ou intermediário, o tratamento é escolhido pelo paciente, de acordo com suas próprias expectativas, já que na comparação de modalidades, o desfecho bioquímico de longo prazo é equivalente[4] como mostra a Figura 1. Porém cada um deles acaba por expor o paciente a efeitos colaterais em curto e longo prazo, muitas vezes com impacto não desprezível em qualidade de vida.

***Figura 1**. Comparação de modalidades de tratamento em câncer de próstata localizado.*



Neste capítulo o tratamento com radioterapia (RT) para o câncer de próstata localizado, de baixo risco ou de risco intermediário, será abordado com ênfase na evolução das técnicas disponíveis, seus resultados e a toxicidade relacionada ao tratamento.

Definição dos grupos de risco

Para auxiliar na escolha da modalidade de tratamento e na interpretação dos resultados obtidos, o paciente com câncer de próstata deve ser classificado em grupos de risco, que conceituam o chamado estadiamento combinado, resultante da avaliação de parâmetros clínicos (toque retal, eventualmente corroborado por exames de imagem), bioquímicos (valor do PSA) e anatomopatológicos (escore de Gleason). Na última publicação do sistema da *American Joint Com-*

mittee on Cancer staging (AJCC), que se baseia no sistema TNM, foi incorporado o escore de Gleason e o PSA pré-tratamento na definição dos estádios.[5] Mesmo assim este não é o sistema preferencialmente utilizado na avaliação dos pacientes com câncer de próstata tratados com RT.[6]

Diversas classificações de risco e normogramas preditores de diversos desfechos estão disponíveis na literatura médica, sendo que 2 merecem destaque (Tabela 1). A primeira delas é a classificação proposta por D'Amico e colaboradores, realizada por meio da observação de pacientes submetidos a prostatectomia radical (PR), RT ou braquiterapia (BT), que leva em conta os resultados quanto a SLFB.[7] Já a classificação do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), proposta por Roach e colaboradores, avalia a probabilidade de sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida câncer-específica (SCE). Há ainda uma terceira classificação proposta pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) que prediz o risco de sobrevida livre de recorrência (SLR)[8] e utiliza mais dados do que as classificações anteriormente mencionadas (Tabela 2). Essas classificações são frequentemente reavaliadas na literatura médica e validadas em séries institucionais ao redor do mundo, fazendo com que novas propostas de classificação sejam feitas e novos fatores de risco sejam descobertos.[9]

Além destas classificações prognósticas propostas, outras variáveis podem ser analisadas no contexto pré-tratamento e são utilizadas para refinar o *status* de risco do paciente, estratégia muito interessante especialmente nos casos de doença de risco intermediário. Uma delas é a porcentagem de amostras positivas na biópsia. Em pacientes portadores de doença de risco intermediário, a positividade de mais do que 50% de fragmentos favorece uma SLFB semelhante à de pacientes com doença de alto risco, da mesma maneira que aqueles com doença de risco intermediário, e menos do que 34% das amostras positivas apresentam prognóstico mais semelhante àqueles de baixo risco.[10] Outro dado fornecido pela biópsia é a presença de invasão perineural (IPN), que remete a maior probabilidade de doença extraprostática no espécimen pós-PR. Sua importância prognóstica não é consensual na literatura, mas há dados que demonstram a associação da IPN como fator independente de SLFB em pacientes com doença de baixo risco.[11,12] Outro importante fator prognóstico é a ocorrência de Gleason 7 na biópsia com componente terciário de Gleason 5 acima de 10%, que denota SLFB semelhante ao Gleason 8-10.[13] Ainda sobre o escore de Gleason, a diferenciação entre o paciente com Gleason 7 decorrente da soma de 3+4 ou 4+3 deve ser feita, já que o primeiro apresenta melhor SLFB, melhor SCE e SG.[14] A avaliação da dinâmica do PSA também fornece dados prognósticos. O conceito de velocidade de elevação do PSA se baseia na avaliação dos valores de PSA no ano pré-tratamento. Os pacientes que apresentam velocidade igual ou superior a 2 mg/mL/ano têm maior probabilidade de morrer por câncer de próstata em comparação com aqueles com velocidade de elevação do PSA inferior a 2 ng/mL/ano (19% *versus* 0% para pacientes de baixo risco e 24% *versus* 4% para paciente de maior risco)[15].

***Tabela 1**. Grupos de risco de acordo com as classificações de D'Amico e RTOG.*

D'Amico	Fatores prognósticos	SLFB em 10 anos
Baixo risco	T1-T2a, G ≤ 6, PSA ≤ 10	80% a 85%
Risco intermediário	T2b e/ou G 7 e/ou PSA 10-20	65%
Alto risco	≥ T2c ou G 8-10 ou PSA ≥ 20	35%
RTOG	**Fatores prognósticos**	**SLD em 10 anos**
Baixo risco	T1-T2 e G ≤ 6	86%
Risco intermediário	T1-T2 e G 7, ou T3 ou N1 com G ≤ 6	75%
Alto risco	T1-T2 e G 8-10, ou T3 ou N1 com G 7	62%
Muito alto risco	T3 ou N1 com G 8-10	34%

***Tabela 2**. Classificação de risco de acordo com o NCCN.*

NCCN	Fatores prognósticos
Muito baixo risco *	T1c, G ≤ 6, PSA < 10, menos do que 3 amostras positivas na biópsia e ≤ 50% de câncer em cada amostra, densidade do PSA < 0,15
Baixo risco *	T1-T2a, G ≤ 6, PSA <10
Risco intermediário	T2b-T2c ou G 7 ou PSA 10-20
Alto risco	T3a ou G 8-10 ou PSA > 20
Muito alto risco	T3b-T4
Metastáticos	Qualquer T, qualquer N, M1

**A classificação do NCCN leva em conta ainda a expectativa de vida do paciente para a tomada de decisão.*

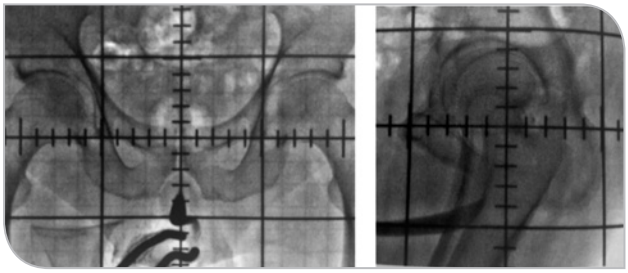
Tratamento com radioterapia externa

O tratamento do câncer de próstata com radioterapia convencional

Os primeiros tratamentos para tumores de próstata com RT utilizavam técnica convencional, cujo planejamento se baseava em radiografias ortogonais, com número limitado de campos de tratamento. Nesses casos, a definição do alvo de tratamento era feita de maneira simples e incerta, por meio da observação de referências ósseas e outros parâmetros indiretos, como aqueles fornecidos por uma uretrografia retrógrada (Figura 2). A avaliação da distribuição de dose tornava-se limitada nesses planejamentos, não sendo possível conhecer a dose recebida pelos órgãos normais. Em razão de tais dificuldades, a

dose de tratamento nestes planejamentos convencionais era limitada pelos efeitos colaterais causados especialmente em reto e bexiga.

***Figura 2**. Planejamento de radioterapia para câncer de próstata com técnica convencional.*



A tabela 3 demonstra as taxas de controle de doença utilizando radioterapia convencional.[16] É importante notar que esses dados se referem à era pré-PSA e qual tal julgamento era realizado por meio do toque retal e de outros parâmetros clínicos, denotando que a falha só era detectada na presença de doença grosseira.

***Tabela 3.** Taxa de controle de câncer de próstata após tratamento com radioterapia convencional na era pré PSA.*

Estádio	Taxa de controle em 10 anos	Taxa de controle em 15 anos
T1	92% a 96%	83%
T2	71% a 83%	65% a 68%
T3	69% a 81%	44% a 75%

O racional para o escalonamento de dose e as limitações da radioterapia convencional

Ainda na década de 80, muito antes dos principais avanços tecnológicos em RT, foram publicados os primeiros estudos observacionais relatando aumento de controle de doença com o escalonamento de dose.[17] Para os tumores de próstata em estádio inicial, a dose preconizada de 60 Gy parecia ser adequada, porém para tumores mais avançados doses mais altas começavam a ser testadas, ultrapassando os 70 Gy para tumores T4.

Em um estudo pioneiro conduzido por Pollack e colaboradores, 1127 homens com câncer de próstata foram tratados com RT entre os anos de 1987 a 1997.[18] A dose de prescrição, agrupada entre 67 Gy ou menos, 68 Gy a 77 Gy e maior do que 77 Gy, foi definida de acordo com a presença de variáveis prognósticas, como PSA pré-tratamento, escore de Gleason e estádio T. Em uma análise multivariada, a dose de RT foi identificada como fator prognóstico independente, sendo que os pacientes com PSA pré-tratamento superior a 10 ng/mL foram os que obtiveram maior benefício com o escalonamento de dose. A taxa de SLFB aumentou em 52% (de 61% para 93%) quando a dose de prescrição aumentou do nível de dose intermediária para o nível de alta dose nos pacientes com doença T1/2 e PSA superior a 10 ng/mL.

O ganho de sobrevida com o escalonamento de dose foi demonstrado pela primeira vez pelo RTOG em publicação que compilou os dados de aproximadamente 1500 pacientes tratados em diversos ensaios clínicos entre 1975 e 1992.[19] Nos pacientes com Gleason 8 a 10, doses de prescrição acima de 66 Gy resultaram em aumento de sobrevida em 10 anos e redução de 29% da taxa mortalidade câncer de próstata específica (MCPE) e redução de 27% da mortalidade global (MG).

Na contramão desses sucessos alcançados com o escalonamento de dose estava a toxicidade do tratamento, já que a taxa de complicações acompanhou o aumento da dose prescrita. De maneira geral, houve um aumento de 6% para 11% de complicações nos pacientes tratados com RT convencional com dose superior a 65 Gy.[20] Este número pode ser ainda maior nos estudos em que o relato de toxicidade foi mais detalhado, por exemplo, no aumento da ocorrência de proctite grau 2 de 20% para 60% quando a dose recebida na parede anterior do reto foi superior a 75 Gy.[21] Era necessário, portanto, que houvesse maior possibilidade de conformar a dose ao alvo de prescrição, e que se conhecesse e controlasse de maneira mais eficiente as doses em órgãos de risco.

A introdução da radioterapia tridimensional e a consolidação do escalonamento de dose

Com o surgimento da tomografia computadorizada (TC) que se tornou mais acessível a partir da década de 90, houve um grande salto tecnológico na área de RT. Nesse momento iniciou-se a radioterapia tridimensional (RT3D) ou radioterapia conformacional que, por utilizar uma TC para seu planejamento, permitiu uma melhor definição do alvo, maior conformidade de dose no alvo, utilização de múltiplas entradas de campo e o conhecimento da dose recebida pelos órgãos de risco (Figura 3). Estudos clínicos iniciais datados da época da introdução da RT3D revelaram que tal técnica evita que em câncer de próstata o tumor grosseiro seja excluído do campo de tratamento (*geographic miss*) em 40% dos casos em comparação com o planejamento convencional com radiografias.[22]

Em ensaio clínico conduzido no *Royal Marsden Hospital*, comparou-se os desfechos de pacientes tratados com técnica convencional *versus* RT3D, ambos com dose de 64 Gy.[23] Nos pacientes tratados com RT3D, a incidência de toxicidade tardia clinicamente relevante foi reduzida de maneira significativa em comparação com o tratamento com técnica convencional (5% *versus* 15%). Outras séries prospectivas randomizadas obtiveram diminuição da toxicidade tardia na mesma magnitude com o uso da radioterapia tridimensional[24,25], fortalecendo o nível de evidência para seu emprego.

***Figura 3**. Ilustração de 1 corte tomográfico de definição dos volumes de interesse (órgãos de risco e alvo) para o tratamento de câncer de próstata com técnica RT3D. No quadrado tracejado a bexiga, no círculo tracejado o reto, nos círculos cinza o fêmur esquerdo e direto e no quadrado branco a próstata.*

O primeiro grande ensaio clínico randomizado de escalonamento de dose com RT3D foi realizado por Pollack e colaboradores no *MD Anderson Cancer Center*.[26] Nesse estudo, conduzido entre os anos de 1993 a 1998, foram incluídos 305 homens com câncer de próstata T1 a T3, randomizados entre tratamento com 70 Gy *versus* 78 Gy. Em última atualização, com seguimento mediano de 9 anos, foi possível observar que o escalonamento de dose diminuiu as falhas bioquímicas e clínicas, assim como a MCPE nos pacientes com PSA superior a 10 ng/mL ou doença de alto risco.[27] A alta toxicidade retal encontrada no grupo de alta dose (26% de toxicidade igual ou superior a grau 2 pela classificação do RTOG *versus* 12% em 6 anos) permitiu o conhecimento do mais importante *constraint* (limite de dose) para planejamento de tratamentos com RT3D, limitando a 25% o volume de reto a receber dose de 70 Gy, com significativa redução da toxicidade do tratamento.

O papel do escalonamento de dose no grupo de pacientes de baixo risco foi bem avaliado em estudo conduzido por Zietman e colaboradores. Nesse estudo não foram incluídos pacientes de alto risco e quase 60% eram pacientes de baixo risco. A primeira fase de tratamento utilizou dose de 50.4 Gy e, a seguir, a randomização foi feita entre *boost* de 19.8 Gy *versus* 28.8 Gy, totalizando 70.2 Gy *versus* 79.2 Gy.[28] A maior particularidade desse estudo foi a utilização de feixe de prótons para a realização do *boost*, com base no conceito de que, por suas características físicas de distribuição de dose, o feixe de prótons permitiria poupar ainda mais os órgãos normais vizinhos da dose de radiação. Em sua última atualização, com seguimento mediano de 8,9 anos, foi demonstrado que os pacientes que receberam dose de tratamento escalonada tiveram menor probabilidade de apresentar falha bioquímica (razão de risco de 0,57). Utilizando o critério de falha bioquímica da *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO), observou-se que estas ocorreram em 32,4% dos pacientes do braço de dose convencional *versus* 16,7% no braço de dose escalonada ($P < 0,001$). A diferença na ocorrência de falha bioquímica foi ainda mais chamativa quando se analisou apenas os pacientes de baixo risco (28,2% *versus* 7,1%), indicando que também há papel para o escalonamento de dose nesse grupo de pacientes. Não houve, contudo, diferença em SG entre os dois braços do estudo (78,4% *versus* 83,4%), assim como não houve diferença na incidência de toxicidade igual ou superior a grau 3 (2%).[29]

Todas as vantagens trazidas pela RTD3D permitiram que o escalonamento da dose de tratamento fosse consagrado, melhorando o controle tumoral com taxas de toxicidade agudas e tardias mais aceitáveis. A tabela 4 resume os principais estudos de escalonamento de dose. Tais dados fizeram com que a Sociedade Brasileira de Radioterapia recomendasse que a radioterapia tridimensional fosse a técnica padrão mínima recomendada para os tratamentos de câncer de próstata.

***Tabela 4.** Principais estudos de escalonamento de dose.*

Estudo	Pacientes	Doses e técnica	Seguimento mediano	Benefício
MDACC* [26,27]	N = 301 T1b-T3 Sem HT	70 Gy *vs* 78 Gy 1ª fase 2D e *boost* 3D	9 anos	78 Gy – 0% MCPE 70 Gy – em pacientes < 70 anos, 3 vezes mais MCPE
Zietman[28,29]	N = 393 T1b-T2b; PSA < 15	70,2 Gy *vs* 79,2 Gy 1ª fase 3D e *boost* 3D com feixe de prótons	8.9 anos	79,2 Gy – menos falha bioquímica (16,7% *vs* 32,4% P < 0,0001)
Peeters[30]	N = 669 T1b-T4	68 Gy *vs* 78 Gy	51 meses	78 Gy – melhor SLFB (64% *vs* 54%, P = 0,02)
MRC RT01[31]	N = 843 T1b-T3N0, PSA < 50 (55% risco baixo e intermediário)	64 *vs* 74 Gy associado a HT neoadjuvante	63 meses	74 Gy – aumento de SLFB (60% *vs* 71%)

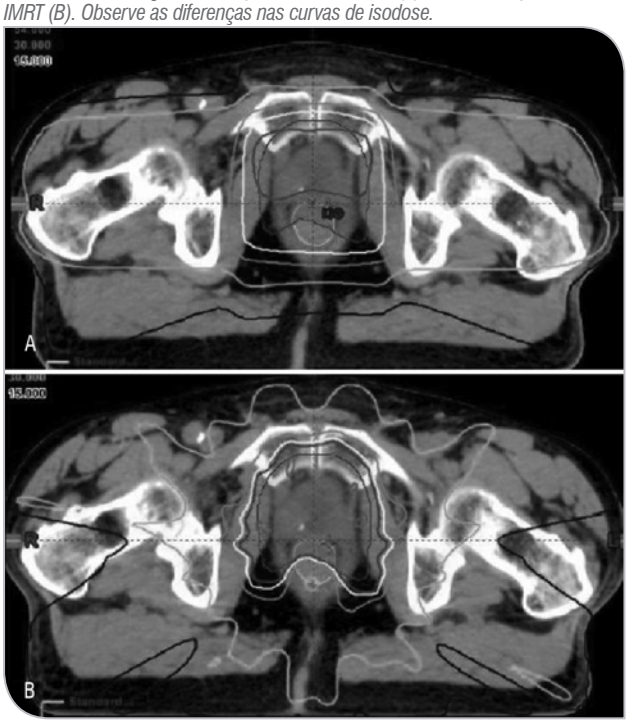
**M.D.Anderson Cancer Center*

Radioterapia com intensidade modulada (IMRT)

A busca por melhorias nos tratamentos não cessou. O aperfeiçoamento dos softwares de planejamento, o desenvolvimento de recursos nos aceleradores lineares, como o colimador multilâminas e, acima de tudo, o domínio do conhecimento da história natural da doença, de suas vias de disseminação, da anatomia e de aspectos radiológicos pelo radioterapeuta, permitiram que o próximo passo fosse dado em direção à implementação da radioterapia com intensidade modulada (IMRT).

O IMRT permitiu que fossem obtidas curvas de isodose que literalmente contornam alvos côncavos, por meio da técnica de planejamento inverso e da variação na fluência do feixe, o que se torna particularmente atraente para os casos de câncer de próstata, nos quais há ganho demonstrado com o escalonamento de dose e a preocupação com os órgãos normais (Figura 4).

***Figura 4**. Comparação de planejamento com RT3D (A) versus planejamento com IMRT (B). Observe as diferenças nas curvas de isodose.*

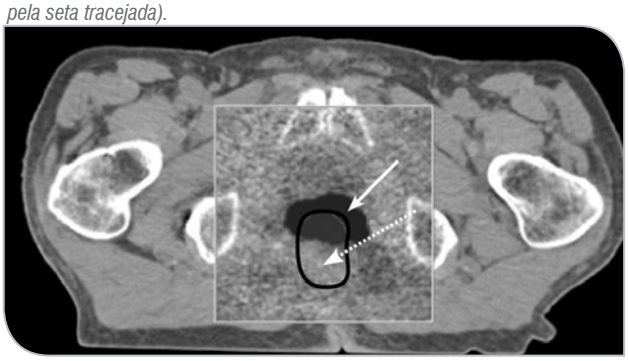


Zelefsky e colaboradores publicaram os dados retrospectivos sobre os pacientes tratados com técnica 3D ou IMRT no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*.[32] Essa série incluiu mais de 1500 pacientes entre os anos de 1988 e 2000, com tumores de próstata estádio T1-T3, tratados com dose que variou entre 66 Gy a 81 Gy. O seguimento mediano desses pacientes foi de 10 anos. Na amostra total de pacientes, a chance de desenvolver toxicidade que necessitasse de conduta médica foi de 9%. Entretanto, o uso de IMRT reduziu de maneira significativa a toxicidade retal em comparação com RT3D (13% *versus* 5%).

Radioterapia guiada por imagem (IGRT)

A radioterapia guiada por imagem (IGRT) refere-se a uma técnica de tratamento que utiliza um método imagenológico para aumentar a acurácia do tratamento. Este amplo conceito não se refere, portanto, a técnica de planejamento da radioterapia (convencional, RT3D ou IMRT) mas sim a checagem de parâmetros de posicionamento no paciente pré-tratamento. Sua importância baseia-se no fato de que o planejamento da radioterapia é realizado por meio de uma sequência de imagens obtidas em um único momento, que se tornam uma referência de posicionamento para o paciente ao longo de todo o tratamento, sem que haja a identificação de alterações interfração, causadas por exemplo, por diferenças no enchimento e distensão da ampola retal ou por alteração do peso do paciente (Figura 5).

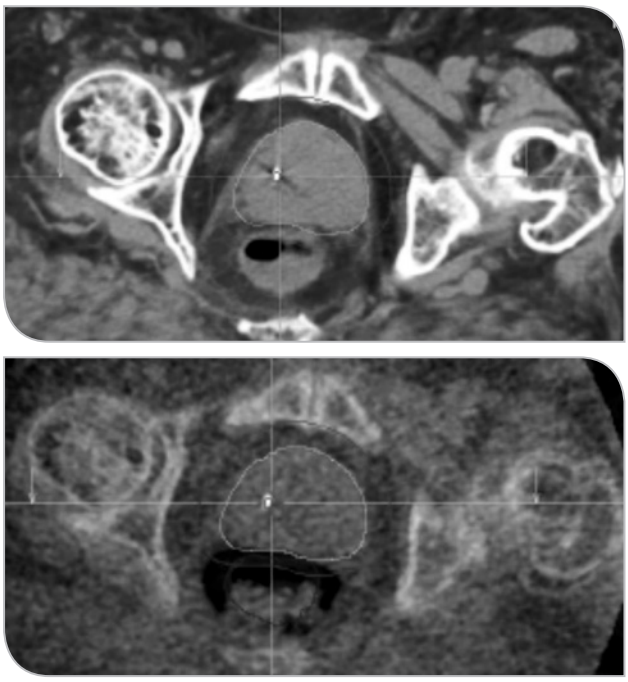
***Figura 5.** Alterações anatômicas de um paciente constatadas durante tratamento com IGRT. Observe a distensão da ampola retal detectada na imagem pré-tratamento (volume indicado pela seta branca na janela em destaque) em comparação com a imagem de planejamento (volume indicado pela seta tracejada).*



Os aceleradores lineares mais modernos dispõem de acessórios capazes de realizar uma TC do paciente em posição de tratamento, que permite ao radioterapeuta a comparação com parâmetros do planejamento e a correção das variações de posicionamento.

Em câncer de próstata o IGRT apresenta uma de suas indicações mais consensuais. A relação dose-resposta no tratamento do câncer de próstata motivou o emprego de altas doses de prescrição que, por sua vez, podem elevar o risco de morbidade, especialmente retal. A utilização de uma ferramenta de acurácia de posicionamento permite que, imediatamente antes do tratamento, a posição da próstata seja checada e corrigida se necessário, minimizando a ocorrência dos erros interfração (Figura 6). Além disso, a checagem diária de posicionamento com IGRT permite que haja redução de margens de tratamento, diminuindo o volume irradiado. A conclusão definitiva sobre o ganho de toxicidade e/ou controle bioquímico com IGRT depende da condução de ensaios clínicos, porém o racional para seu uso fez com que se tornasse uma recomendação formal do NCCN para tratamentos de câncer de próstata com dose igual ou superior a 78 Gy3.

***Figura 6**. Tratamento com IGRT para paciente com câncer de próstata. Observe a imagem do planejamento do paciente com a presença de um fiducial na próstata e a seguir a imagem do IGRT e a identificação da mesma semente.*



O emprego da hormonioterapia

A utilização da hormonioterapia (HT) em combinação com a RT em câncer de próstata localizado pode ser realizada no contexto neoadjuvante, adjuvante ou concomitante. A inclusão de grupos heterogêneos de pacientes nos principais ensaios clínicos randomizados que avaliaram o papel do HT associado a RT, dificulta a avaliação precisa dos resultados por grupo de risco.[33] Por outro lado há uma crescente expansão do conhecimento acerca de todos os malefícios associados ao uso da HT, incluindo osteoporose, doença cardiovascular, alterações endocrinológicas, disfunção sexual e outras, que têm impacto negativo em qualidade de vida e podem aumentar a mortalidade associada ao tratamento.[34] A ocorrência e gravidade de tais efeitos colaterais associados ao uso da HT têm relação direta com a duração do tratamento, que ainda estão sob investigwação, não sendo possível definir até o momento qual a sua duração ideal.[35] Dessa maneira, a indicação da HT no câncer de próstata localizado deve ser cautelosa.

Dados observacionais multi-institucionais norte-americanos, que incluíram quase 20 mil pacientes, demonstram que nos pacientes idosos com mais de 66 anos e com doença localizada, o uso de HT primário, sem associação com nenhuma modalidade de tratamento local, não apresenta impacto em SG e muito pouco impacta em SCPE, em comparação com uma conduta conservadora expectante, indicando que esta não deve ser a primeira opção de tratamento para esta população.[36]

Não há benefício na adição de HT ao tratamento local para população de pacientes com doença de baixo risco, exceto pela diminuição do volume da próstata. Já a população com risco intermediário foi avaliada em diversos ensaios clínicos randomizados, porém de maneira heterogênea. No estudo conduzido por Denham e colaboradores[37] apenas 15% do total de pacientes era de risco intermediário, sendo que os 85% restantes eram de alto risco, o que faz com que seja questionável a estrapolação do ganho de CL, SLFB, SCPE e sobrevida livre de metástases (SLM) com a adição de HT por 3 a 6 meses para a população de interesse. Um estudo que merece destaque para a avaliação da população de risco intermediário foi o conduzido por Lavadiere e colaboradores, que incluiu 70% de pacientes com risco intermediário e demonstrou aumento de SLFB com a adição de HT por 3 a 10 meses (42% *versus* 67%).[38] Talvez o dado mais intrigante seja o aumento de SG em 8 anos atingido no estudo conduzido por D'Amico e colaboradores (61% *versus* 74%), que propuseram a adição de 3 anos de HT ao tratamento com RT, em uma população que continha 80% de pacientes com risco intermediário. Em todos esses estudos a dose de RT pode ser considerada baixa e insatisfatória para os padrões atuais, o que se constitui em mais uma dificuldade para a interpretação precisa dos resultados.

Mesmo com a crítica aos ensaios clínicos que utilizaram RT com dose considerada baixa para os atuais padrões, não há dados disponíveis na literatura médica, com alto nível de evidência, que demonstrem o impacto e a necessidade da indicação HT associada a RT com dose escalonada nos pacientes com doença localizada.[39] Dessa maneira, recomenda-se que as condutas sejam baseadas nos dados disponíveis ainda que estejam de certa forma obsoletos.

Frente ao dilema de ganho com HT *versus* toxicidade, os esquemas de HT intermitente surgem como uma opção individualizada para os pacientes com intolerância ou recusa diante da HT. Porém não há até o momento evidência na literatura médica que favoreça a utilização de HT intermitente *versus* HT contínua, especialmente na população com doença em estádio precoce, já que não há conhecimento de seu impacto em SG, SLD e SLFB. Porém, sabe-se que esta prática tem impacto positivo em qualidade de vida por reduzir os efeitos colaterais relacionados a HT.[40]

Radiocirurgia extracraniana para próstata

Recentemente, os estudos em radiobiologia sugeriram que a relação a/b do câncer de próstata está por volta de 1.2 a 1.5 Gy, muito inferior a ao valor de 10 Gy atribuído à maioria dos tumores. Em termos práticos isto sugere que esses tumores se beneficiam de tratamentos hipofracionados, ou seja, aqueles que utilizam dose diária acima da dose convencional de 180 cGy a 200 cGy em tratamentos com menor duração total. O ganho com a radioterapia hipofracionada em câncer de próstata baseia-se, portanto, no fato de que os resultados de controle oncológico seriam similares aos dos tratamentos com fracionamento conven-

cional sem um aumento na toxicidade.

O conceito de radiocirurgia extracraniana (SBRT) remete a uma modalidade de RT planejada com extrema precisão, realizada em até 5 frações, totalizando alta dose biológica equivalente. Há peculiaridades para o planejamento e posicionamento do paciente, e recomenda-se fortemente o uso de IGRT.[41]

No tratamento do câncer de próstata, a evidência para o uso do SBRT recai sobre séries institucionais com seguimento curto, mas com resultados otimistas, demonstrando SLFB em torno de 90% a 100%, com toxicidade retal e vesical semelhante às séries com fracionamento convencional.[42,43]

Recomenda-se, portanto, que a indicação de SBRT atualmente seja feita apenas dentro de ensaios clínicos, e que as conclusões acerca da eficácia e segurança desta modalidade aguardem a publicação de dados mais maduros, já que não houve até o momento avaliação de toxicidade em longo prazo.

O emprego de prótons

O racional para o emprego do uso de feixe de prótons, partículas de alta energia, para o tratamento do câncer de próstata baseia-se na característica de sua curva de distribuição de dose, chamada Pico de Bragg, que permite que a dose atinja o alvo na profundidade, com rápida queda após o que provocaria menor toxicidade relacionada ao tratamento por irradiar menos os órgãos normais adjacentes. Entretanto não há até o momento sólidas evidências sobre seu uso, seja com relação a sua segurança em longo prazo, seja sobre sua equivalência ou superioridade em relação aos tradicionais feixes de fótons. Ainda, o elevado custo de implantação de um centro de protonterapia torna ainda mais questionável qualquer afirmação acerca do favorecimento dessa técnica.

Tratamento com braquiterapia

A braquiterapia (BT) da próstata refere-se à técnica de tratamento que utiliza fontes radioativas seladas, inseridas diretamente na glândula prostática pelo radioterapeuta, com o objetivo de fornecer alta dose na região de interesse e permitir rápida queda de dose nos órgãos normais adjacentes. É uma das modalidades de escolha no tratamento do câncer de próstata localizado de baixo risco e sua combinação com RT está descrita na literatura como uma opção para pacientes de risco intermediário e alto.

Há duas modalidades de BT de próstata: a BT com alta taxa de dose (do inglês *high dose rate* [HDR]) e a BT com baixa taxa de dose (do inglês *low dose rate* [LDR]). Para ambas as modalidades, o preparo do paciente e o planejamento do tratamento são realizados de maneira muito semelhante. Sob anestesia, o paciente é colocado em posição de litotomia para que haja adequada visualização da região perineal, por onde é feito o implante das fontes. A orientação da colocação de tais fontes é feita de maneira geral com a utilização de um aparelho de ultrassom retal. As contraindicações para BT podem ser visualizadas na tabela 5.[44,45]

***Tabela 5**. Contraindicações para BT da próstata.*

Contraindicações absolutas	- Expectativa de vida inferior a 5 anos - Grandes defeitos pós-ressecção transuretral - Risco operatório inaceitável - Metástase a distância
Contraindicações relativas	- Lobo médio proeminente - Múltiplas cirurgias pélvicas prévias - "escore urinário" elevado - Volume prostático ≥ 60 cm^3 - Invasão de vesículas seminais

A BT HDR da próstata utiliza implantes temporários de fontes de Iridium 192. Uma das grandes vantagens desta técnica é que o carregamento das fontes é realizado após o posicionamento dos cateteres na próstata do paciente, evitando a exposição da equipe à radiação. Diversos esquemas de fracionamento estão disponíveis na literatura e, de maneira geral, envolvem pequeno número de sessões, comparado ao tratamento com duração 7 a 8 semanas da RT. A monoterapia com BT BHDR está indicada apenas a pacientes de baixo risco, com taxa de SLFB por volta de 85% a 100%.[45] Há dados que sugerem que BT HDR possa ter um efeito biológico mais favorável em relação à modalidade LDR.[46]

Já a BT LDR utiliza sementes radioativas, sendo que no Brasil é utilizada somente a semente de Iodo 125. Não há evidências que demonstrem qualquer diferença no desfecho dos pacientes tratados com sementes de Iodo 125 ou Palladium 103[47], que é um isótopo radioativo disponível em outros países. Apesar de se tratar de procedimento que expõe, ainda que minimamente, a equipe a radiação, sua principal vantagem está no fato de se tratar de uma modalidade de tratamento realizada numa única fração. Após o implante, a atividade das sementes cai progressivamente. Assim como na BT HDR, somente os pacientes com doença de baixo risco devem ser submetidos a BT LDR como monoterapia, com controle bioquímico ao redor de 90%.[48]

Para o tratamento de pacientes com doença de risco intermediário, o emprego de BT deve estar associado a RT, com ou sem HT, porém com maior toxicidade relacionada ao tratamento.[49,50] No grupo de pacientes com doença de alto risco são poucas as evidências sobre o uso de BT. D'Amico e colaboradores publicaram uma série retrospectiva de pacientes com câncer de próstata de alto risco submetidos a tratamento com BT, RT e HT. Para esse estudo foi proposta uma análise retrospectiva dos desfechos dos pacientes submetidos a BT monoterapia *versus* a adição de RT ou HT a BT ou mesmo a combinação das 3 modalidades. Foi possível concluir na avaliação dos 1342 pacientes incluídos que BT associado a RT e HT reduziu a MCPE em comparação a monoterapia com BT (razão de riscos de 0,32)[51], demonstrando que pode haver um papel para a BT nesse grupo de pacientes.

Toxicidade dos tratamentos com radioterapia

O objetivo de qualquer tratamento é o sucesso terapêutico com mínimos efeitos colaterais agudos e tardios, especialmente no caso dos pacientes com câncer de próstata em estádio precoce que, seja com cirurgia ou radioterapia, apresentam longo período de sobrevida.

Para padronizar a avaliação dos pacientes submetidos a tratamento oncológico, o *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) e o *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) adotaram a classificação para eventos adversos publicada pelo *National Cancer Institute* (NCI) chamada *Common Terminology Criteria for Adverse Eventes* (CTCAE)[52] (Tabela 6). Todos os sintomas apresentados são classificados em 5 graus, que variam entre sintomas leves, que requerem apenas observação sem qualquer intervenção, até sintomas que levam a óbito. Na identificação de mais de um sintoma, o paciente deve ser classificado com aquele que recebe a nota mais alta.

De modo geral, a RT apresenta vantagens em relação às opções cirúrgicas, por evitar as complicações relacionadas ao próprio ato cirúrgico e a anestesia, como sangramentos, transfusões e eventos cardiopulmonares.

A comparação dos desfechos de qualidade de vida com as diversas modalidades de tratamento disponíveis para câncer de próstata é difícil. A avaliação das queixas do paciente pode ser subjetiva, mesmo com a utilização de tabelas de classificação de toxicidade. Além disso, as técnicas de tratamento evoluíram como um todo, o que torna os dados das séries menos recentes discutíveis.

A toxicidade tardia da RT3D aumenta em função da dose de prescrição. As taxas de toxicidade retal e geniturinária que necessitam de intervenção médica agressiva (toxicidade igual ou superior a grau 3 pela classificação do CTCAE) observadas em longo prazo ficam em patamares aceitáveis, que variam entre 4% e 12%.[10]

Uma revisão sistemática de 18 ensaios clínicos randomizados e 473 estudos observacionais publicados até 2007 propôs a comparação da eficácia e toxicidade das diversas modalidades de tratamento para câncer de próstata em estádio precoce (RT, BT, PR e HT) *versus* observação vigilante.[53] O que se viu foi que todos os tratamentos provocam algum grau de efeito colateral, porém cada um deles com uma severidade e duração distintas.

Dados obtidos do banco de dados associação americana de urologia (*American Urological Association – AUA*) demonstram que a disfunção urinária é mais frequente em homens submetidos a PR em comparação com aqueles submetidos a radioterapia externa.[54] Com relação a incontinência urinária observou-se uma taxa de 5% a 35% nos pacientes submetidos a PR *versus* 2% a 6% naqueles tratados com RT, com uma incidência de estenose de uretra e hematúria maior no último grupo.[11,12]

Os resultados do *Prostate Cancer Outcomes Study*[55], um estudo de coorte cujo objetivo foi avaliar após 24 meses a satisfação dos pacientes submetidos a tratamento para câncer de próstata, demonstraram que a incontinência urinária é mais frequente nos pacientes submetidos a PR (35%) do que naqueles submetidos a radioterapia externa (12%). Mesmo assim, mais de 90% dos pacientes incluídos no estudo afirmam que manteriam sua escolha de modalidade de tratamento, demonstrando a importância do papel do médico, em esclarecer os métodos de tratamento e seus efeitos colaterais, e da participação do paciente na decisão terapêutica.

Após tratamentos com BT, a ocorrência de efeitos colaterais urinários agudos não é infrequente, e tem relação com efeitos obstrutivos e irritativos, relacionados a resposta inflamatória local associada a irradiação. Por outro lado, o risco de incontinência urinária é mínimo em pacientes sem antecedente de ressecção transuretral prévia.[53] Dados institucionais demonstram que a seleção dos pacientes ideais para a BT não se limita ao já

Tabela 6. *Classificação CTCAE para eventos adversos relacionados aos tratamentos oncológicos.*

Evento adverso	Grau				
	1	2	3	4	5
Proctite	Desconforto retal sem indicação de intervenção	Sintomas com indicação de intervenção médica. Limitação de atividades diárias	Sintomas severos que limitam capacidade de manter cuidados pessoais	Risco de vida. Indicação de intervenção urgente	Óbito
Cistite não infecciosa	Hematúria microscópica; aumento mínimo da frequência urinária, disúria ou noctúria; incontinência	Hematúria moderada; aumento moderado da frequência, urgência, disúria ou noctúria ou incontinência; necessidade de colocação de cateter urinário ou irrigação vesical; impacto limitado nas atividades de vida diárias	Hematúria grosseira; transfusão, medicações endovenosas ou internação hospitalar; intervenções, cirúrgicas, endoscópicas ou radiológicas são indicadas	Consequências com ameaça à vida; intervenção médica de urgência é indicada	Óbito
Disfunção erétil	Piora da função erétil (frequência ou rigidez da ereção), mas intervenções não são indicadas	Piora da função erétil (frequência ou rigidez da ereção); intervenções médicas são indicadas	Piora da função erétil (frequência ou rigidez da ereção) porém as intervenções médicas não são eficientes. Há a necessidade de colocação de prótese.		

mencionado estadiamento combinado, mas deve incluir uma avaliação da sintomatologia urinária basal do paciente, já que a ocorrência de sintomas urinários são mais frequentes nos pacientes que apresentam o "escore urinário" (*International Prostate Sympton Score* [IPSS]) pré-implante ≥ 20.[56]

As séries sobre BT do grupo de Seatle demonstram que risco de incontinência urinária, o pós-BT, é inferior a 5% porém nos pacientes submetidos a ressecção transuretral esta taxa pode chegar a 30%.[57]

A função erétil do paciente com câncer de próstata é afetada tanto com o tratamento cirúrgico quanto com radioterapia, porém por intermédio de mecanismos diferentes. A disfunção provocada pela cirurgia vem sendo cada vez menos frequente com a utilização de técnicas preservadoras de nervos e a provocada pela radioterapia é altamente responsiva a vasodilatadores. Porém, a adição de hormonioterapia deteriora ainda mais a qualidade de vida sexual do paciente.[58]

Em uma coorte de pacientes com 5 anos de seguimento após tratamento com PR ou RT, a análise de dados de qualidade de vida pré e pós-tratamento permitiu a conclusão de que ambas as modalidade de tratamento têm impacto negativo em função sexual, porém a incidência de disfunção erétil foi maior no grupo cirúrgico (79,3% *versus* 63,5%).[59]

O estudo SPIRIT, projetado com o objetivo de comparar os desfechos do tratamento com BT *versus* PR em pacientes com doença de baixo risco, foi fechado precocemente por baixo recrutamento. Porém a avaliação dos 168 pacientes incluídos e seguidos por 6 anos permitiu que fosse avaliada a qualidade de vida desses pacientes após o tratamento por meio do uso de questionários de qualidade de vida. Foi possível observar que não houve diferenças intestinais/retais entre os pacientes dos dois braços de tratamento, porém os escores de satisfação urinária foram sutilmente superiores com BT (91.8 *versus* 88,1; P = 0,02) assim como os escores de satisfação sexual (52.5 *versus* 39.2; P = 0,001) e satisfação pessoal (93.6 *versus* 76.9; P < 0,001).[60]

Comparação entre as modalidades de tratamento: cirurgia, radioterapia externa e braquiterapia no câncer de próstata localizado

A comparação de modalidades de tratamento para câncer de próstata, por meio de ensaios clínicos prospectivos e randomizados, tem sido dificultada pela heterogeneidade das populações incluídas nos estudos anteriores a era PSA, e pela falta de ensaios clínicos prospectivos e randomizados.

Na comparação entre PR e RT, um único estudo randomizado foi conduzido na era pré-PSA, porém mostrou-se inconclusivo pela heterogeneidade dos pacientes incluídos.[61,62]

Um dos dados mais consagrados a respeito da comparação de modalidades foi originado de uma avaliação restrospectiva de 2991 pacientes com estádio T1 ou T2 tratados na *Cleveland Clinic Foundation* ou no *Memorial Sloan Kettering Cancer* Center (MSKCC). Neste estudo a RT com dose igual ou superior a 72 Gy foi comparada com PR, RT com dose inferior a 72 Gy, RT + BT e BT LDR. Cerca de 20% dos pacientes incluídos recebeu HT de curto prazo (menos do que 6 meses). A única modalidade que apresentou resultado claramente inferior foi RT com dose inferior a 72 Gy (p < 0,001). Na avaliação por grupo de risco, as outras modalidades foram equivalentes, com controle bioquímico de 85% a 90% no baixo risco e 65% a 75% nos pacientes de risco intermediário e alto. Como em toda série retrospectiva, devem ser feitas ressalvas quanto a interpretação, já que houve uma tendência em indicar RT para pacientes mais idosos e de maior risco.[63]

Outra série clássica de comparação de modalidades é a proposta por D'Amico e colaboradores, que revisaram os dados referentes a 1872 pacientes tratados na Universidade da Pensilvânia e na Harvard Medical School. Os pacientes foram estratificados em grupos de risco e a seguir os desfechos com PR, BT (associada ou não a HT) e RT externa, com dose de 66 Gy no grupo de baixo risco e 75 Gy no grupo de risco intermediário, foram comparados. Para o grupo de pacientes com doença de baixo risco não houve diferença significativa em controle bioquímico, porém no risco intermediário a BT apresentou resultado inferior[7], o que torna razoável a afirmação de que nesse grupo de pacientes a BT deve ser acompanhada de HT ou RT.

Para comparar os desfechos de BT *versus* PR, Pickels e colaboradores propuseram, numa série retrospectiva uninstitucional, uma comparação por meio de um normograma cirúrgico que leva em conta os fatores prognósticos de cada paciente e a experiência do médico cirurgião como fator independente.[64] Nesse estudo foram incluídos 1254 pacientes, com seguimento mediano de 56 meses, de risco baixo e intermediário. O que se pode observar é que o controle bioquímico em 5 anos com braquiterapia foi de 90,6%, superior ao predito pelo normograma para PR de 86,8% (p = 0,003), demonstrando a equivalência das modalidades.

Uma revisão sistemática da literatura com a finalidade de comparar a BT LDR *versus* PR encontrou apenas 1 ensaio clínico randomizado e prospectivo, o que faz ressalvas a sua interpretação, que incluiu 200 pacientes de baixo risco em 1 centro italiano.[65] Pelo curto seguimento de 5 anos do estudo, o único desfecho avaliado foi a SLFB, que não foi diferente entre os dois braços avaliados (91,8% *versus* 91%; P = 0,875).[66]

Seguimento do PSA e definições de falência bioquímica pós-radioterapia/braquiterapia

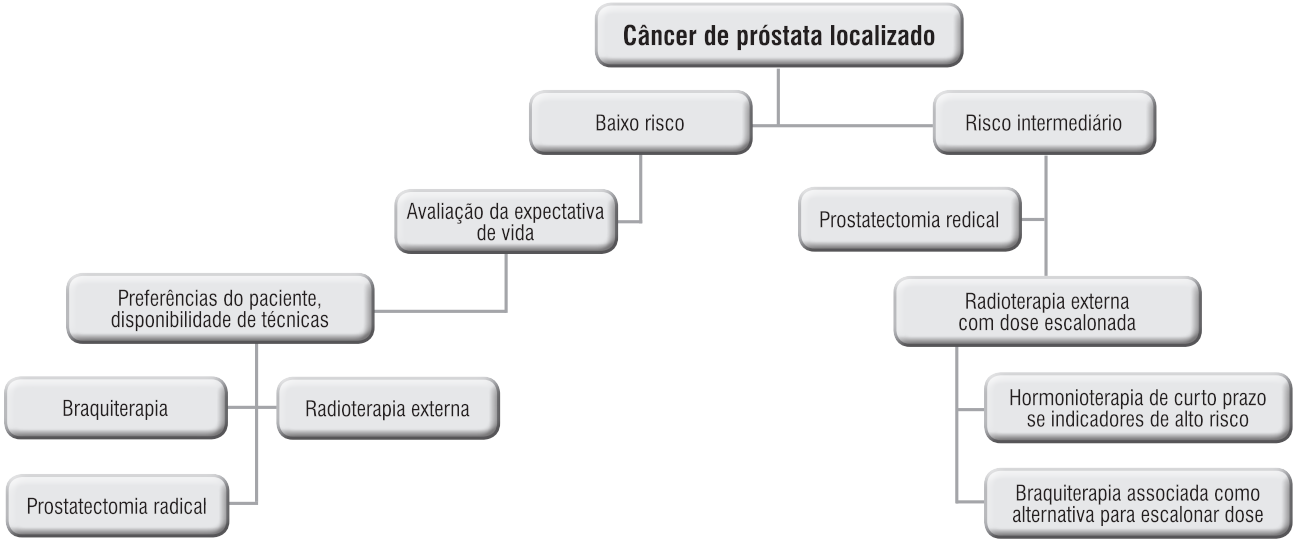
O seguimento do paciente com câncer de próstata pós-RT/BT requer conhecimento da dinâmica específica do PSA após estes tratamentos, que muito pouco se assemelha àquela pós-tratamento cirúrgico, na qual é esperada uma queda abrupta do PSA com valores indetectáveis. Na verdade, o PSA pós-RT ou BT evolui com queda lenta, atingindo seu nadir após 2 a 3 anos para RT externa (mediana de 18 meses) e 3 a 4 anos para BT.

O efeito *bounce*, definido como uma subida benigna do PSA, tem sua provável etiologia na prostatite actínica crônica. É mais frequentemente observado em pacientes submetidos a BT do que RT. Nos pacientes submetidos a BT, a ocorrência de *bounce* pode variar entre 17% a 31% dos casos, sendo 50% destes entre 1 e 2 anos após o implante.[67] O conhecimento desse evento é importante para evitar intervenções precipitadas.

Há duas definições de falha bioquímica pós-RT. A mais antiga delas é a chamada definição ASTRO, criada em 1996, que estipula que a falha é diagnosticada após 3 subidas consecutivas do PSA após o nadir. Sua desvantagem é que este diagnóstico é feito em retrospecto, sendo sua sensibilidade de 61% e sua especificidade 80%. Este foi o critério adotado pela maioria dos estudos relatados neste capítulo. Anos mais tarde, na conferência da ASTRO de 2005 em Phoenix, uma nova proposta de definição de falha bioquímica pós-RT foi feita: nadir do PSA + 2 ng/dL. Esta classificação recomenda que um seguimento mínimo de 2 anos seja feito.[68] Sua especificidade de 87% e sensibilidade de 74% foram superiores ao conceito anteriormente adotado[69] (Fluxograma).

Conclusões

Fluxograma.



Referências

1. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa de câncer 2012. Acessado em 18 de dezembro de 2012. Rio de Janeiro, 2012. Disponível em http://www.inca.gov.br/estimativa/2012
2. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson S, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami H, Johansson J. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early stage prostate cancer. N Eng J MEd 2011; 364:1708-1717.
3. Prostate Cancer IN: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2013 (acesso em janeiro de 2013). Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
4. Kupelian PA, Potters L, Khundia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > or = 72 Gy, permanente seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 25-33.
5. American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago Illinoins. AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010). Springer Science+Buisness Media, LCC (SBM).
6. Zaorsky NG, Li T, Devarajan K, Horwitz EM, Buyyounouski MK. Assessment of the American Joint Committee on Cancer staging (sixth and seventh editions) for clinically localized prostate cancer treated with external beam radiotherapy and comparison with the National Comprehensive Cancer Network risk-stratification method. Cancer 2012; 118:5535:5543.
7. D'Amico AV, et al: Biochemical outcomes after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280:969-974.
8. Prostate cancer guidelines. NCCN clinical practice guidelines in oncology, NCCN; 2013.
9. Rodrigues G, Warde P, Pickles T, Crook J, Brundage M, Souhami L, Lukka H. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: a critical review. Can Urol Assoc J 2012; 6:121-127.
10. D'Amico AV, Schultz D, Silver B, Henwy L, Hurwitz M, Kaplan I, Beard CJ, Renshaw AA. The clinical utility of the percent of positive prostate biopsies in predicting biochemical outcome following external-beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49: 679-684.
11. Beard CJ, Chen MH, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Hurwitz M, D'Amico AV. Perineural invasion is associated with increased relapse after external beam radiotherapy for men with low-risk prostate cancer and may be a marker for occult, high-grade cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58:19-24.

12. AV, Wu Y, Chen MH, Nash M, Renshar AA, Richie JP. Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer. J Urol 2001; 165:126.
13. Patel AA, Chen MH, Renshaw AA, D'Amico AV. PSA failure following definitive treatment of prostate cancer having biopsy Gleason score 7 with tertiary grade 5. JAMA 2007; 298:1533-1538.
14. Tollefson MK, Leibovich BC, Slezak JM, Zincke H, Blute ML. Long-term prognostic significance of primary Gleason patterns in patients with Gleason score 7 prostate cancer: impact on prostate cancer specific survical. J Urol 2006; 175: 547-551.
15. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al. Preliminary results of a randomized trial radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. J Clin Oncol 18:3904-3911.
16. Khoo VS. Radiotherapeutic Techniques for prostate cancer, dose escalation and brachytherapy. Clin Oncol 2005; 17:560-571.
17. Hanks GE, Leibel SA, Krall JM, Kramer S. Patterns os care studies: dose-response observations for local controlo of adenocarcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11:153-157.
18. Pollack A, Smith LG, Von Eschenbach AC. External beam radiotherapy dose response characteristics of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48:507-512.
19. Valicenti R, Lu J, Pilepich M, Asbell S, Grignon D. Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials. J Clin Oncol 2000; 18:2740-2746.
20. Hanks GE, Krall JM, Martz KL, Diamond JJ, Kramer S. The outcome of 313 patients with T1 (UICC) prostate cancer treated with external beam irradiation . Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14:243-248.
21. Smith WGJM, Helle PA, van-Putten LJ, Wijnmaalen AJ, Seldenrath JJ, van-der-Werf-Messing BH. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external beam radiotherapy in relation to rectal dose. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18:23-29.
22. Goitein M, Wittenberg J, Mendiondo M, et al. The value of CT scanning in radiation therapy planning: a prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979; 5: 1787-1798.
23. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet 1999; 353:267-272.
24. Koper, PC, Stroom JC, Van Putten WLJ, Korevaar GA, Heijmen BJM, Wijnmaalen A, Jansen PP, Hanssens PEJ, Griep C, Krol ADG, Samson MJ, Levendag PC. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43:727-734.
25. Michalski JM, Bae K, Roach M, Markoe AM, Snadler HM, Ruy J, Parliament MB, Straube W, Valicenti RK, Cox JD. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer on RTOG 9406, a Phase I/II Dose Escalation Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76:14-22.
26. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53:1097-1105.
27. Kuban DA, Lev LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, Pollack A. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 79:1310-1317.
28. Zietman AL, Desilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. A randomized controlled trial. JAMA 2005, 294: 1233-1239.
29. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, et al. Randomized trial comparing coventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoa of the prostate; long-term results from Proton Radiation Onccology Group/American College of Radiology 95-09. J Clin Oncol 2010; 28:1106-111.
30. Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 2006; 24:1990-1996.
31. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose versus standart-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2007; 8: 475-487.
32. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, Amols HI. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-diensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70:1124-1129.
33. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason M. Neo-adjuvant and adjuvante hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 12, Art N0 CD006019. DOI:10.1002/14651858.CD006019.pub4
34. Lockwood GT, Steven EC, Xianglin LD. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. Cancer 2009; 115:2388-2399.
35. Dal Pra A, Cury FL, Souhami L. Combining radiation therapy and androgen deprivation for localized prostate cancer- a critical review. Curr Oncol 2010; 17: 28-38.
36. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. JAMA 2008; 300: 173-181.
37. DenhamJW, Steiger A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. Lancet Oncol 2011; 12:451-459.
38. Laverdiere J, Nadib A, Bedoya LD, Ebacher A, Fortin A, Wang CS, Harel F. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administred with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. J Urol 2004; 171: 1137-1140.
39. Smith, MJ, Akhtar NH, Tagawa ST. The current role of androgen deprivation in patients undergoing dose-escalated external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Prostate Cancer 2012; 2012: 280278
40. De Conti P, Atallah A N, Arruda HO, Soares, BGO, El Dib RP, Wilt TJ. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. Cochrabe Database of Systematic Reviews. In : The Cochrane Library, Issue 12. N0 CD005009. DOI: 10.1002/14651858. CD005009.pub4
41. Buyyounouski MK, Price RA, Jr. Harris EE, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary management of early-stage, low-to intermediate-risk prostate cancer: report of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Emerging Technology Committee. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76:1971-1304.
42. Freeman DE, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. Radiat Oncol 2011;6:3.
43. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, et al. Stereotactic hypofracionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67:1099-1105.
44. Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanente brachytherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44: 789-799.
45. Yamada Y, Rogers L, Demanes Dj, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. Brachytherapy 2012; 11: 20-32.
46. Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, et al. Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 316.
47. Niehaus A, Merrick GS, Butler WM, et al. The influence of isotope and prostate volume on urinary morbidity after prostate brachytheray. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64:136.
48. Merrick GS, Butler Wm, Wallner KE, et al. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer. Urology 2004; 64:754-759.
49. Lee N, Wuu CS, Brody R, et al. Factors predicting for postimplanta-

tion urinary retention after permanente prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48:1457-1460.

50. Henkel TO, Kahmann F. Permanent brachytherapy: prostate seed implants as an out-patient treatment. Arch Ital Urol Androl 2000; 72:295-301.
51. D'Amico AV, Moran BJ, Braccioforte MH, et al. Risk of death from prostate cancer after brachytherapy alone or with radiation, androgen suppression therapy, or both in men with high-risk disease. J Clin Oncol 2009; 29:3923-3928.
52. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
53. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. Ann Int Med 2008; 148:435-448.
54. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. American Urological Association Education and Research 2007. Acessado em HTTP://auanet.org/guidelines
55. Hofman RM, Hunt WC, Gilliland FD, Stephenson RA, Potosky AL. Patient satisfaction with treatment decisions for clinically localied prostate carcinoma. Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. Cancer 2003; 97:165-1662.
56. Terk MD, Stock RG, Stone NN: identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. J Urol 1998, 160:1379-1382.
57. Blasko JC, Radge H, Luse RM, et al. Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localized prostate cancer? Urol Clin North Am 1996; 23: 633-650
58. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfacion with outcome among prostate-cancer survivors. N Eng J Med 2008; 358:1250-1261.
59. Potosky, AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cance: The Prostate Cancer Outcomes Study. J Nat Cancer Inst 2004; 96:1358-1367.
60. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, et al. Comparison of Health-Related Quality of life 5 years after SPIRIT: surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. J Clin Oncol 2011; 29: 362-368.
61. Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, Stephani S. Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1982; 128:502-504.
62. Hanks GE. More on the Uro-Oncology Research Group reporto f radical surgery vs. radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14:1053-1054.
63. Kupelian PA, Potters L, Khutia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > or = 72 Gy, permanente seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58:25-33.
64. Pickles T, Morris WJ, Kattan MW, Yu C, Keyes M. Comparative 5-year outcomes of brachytherapy and surgery for prostate cancer. Brachytherapy 2011; 10:9-14.
65. Peinemann F, Grouven U, Hemkens L, Bartel C, et al. Low-dose rate brachyterapy for men with localized prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In : The Cochrane Library, Issue 1, Art. No. CD008871. DOI: 10.1002/14651858.CD008871.pub7
66. Giberti C, Chiono L, Gallo F, et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. World Journal of Urology 2009; 27: 6-7-612.
67. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA. Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56:448-453.
68. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65: 965-974.
69. Thames H, Kuban D, Levy L, et al: Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57:929-943.

Capítulo 90

Dr. Gustavo Franco Carvalhal
Dr. Eduardo Franco Carvalhal

Câncer da próstata: conduta expectante e vigilância ativa

Palavras-chave: vigilância ativa, câncer de próstata, antígeno prostático específico

O paradigma da progressão clínica no câncer de próstata

O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais comumente diagnosticada no sexo masculino, excetuando-se os tumores de pele.[1] Estima-se que nos Estados Unidos da América, 16% dos homens sofrerão um diagnóstico ao longo de sua vida, sendo que a mortalidade câncer-específica acaba sendo bem menor (cerca de 3%). Dessa forma, podemos inferir que está correto o antigo aforisma que prega que " ... é mais comum morrer *com* um câncer de próstata do que morrer *do* câncer de próstata". Na verdade, estudos clássicos da era anterior ao antígeno prostático específico (PSA) demonstraram uma elevada prevalência histológica de cânceres de próstata em autópsias: um homem com 50 anos de idade apresentaria mais de 30% de chances de apresentar focos de neoplasia maligna em sua próstata, ao passo que o mesmo se daria em mais de 60% dos septuagenários.[2] Mais recentemente, em uma análise de pacientes do *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT), no qual a biópsia prostática era mandatória ao final dos sete anos do estudo, diagnosticou-se câncer de próstata em 14% dos homens com PSA < 4,0 ng/mL.[3] Adicionalmente, em vários estudos randomizados sobre rastreamento do câncer prostático, verificou-se que o número de pacientes tratados para salvar uma vida da mortalidade específica por câncer de próstata variava de 12 a 48 pacientes.[4, 5]

Contudo, apesar de ser muito mais prevalente do ponto de vista histopatológico do que clinicamente, o câncer de próstata, por sua elevada prevalência, permanece como a segunda causa de mortalidade por câncer nos Estados Unidos.[1] No Brasil, o câncer de próstata também é importante causa de morbidade e de mortalidade segundo os registros do Instituto Nacional do Câncer. Dados recentes de um estudo prospectivo sobre o rastreamento do câncer de próstata em 231 municípios de seis estados brasileiros estabeleceram que temos uma taxa de detecção populacional semelhante à da norte-americana, o que sugere um comportamento biológico similar.[6]

O comportamento biológico variável dos cânceres da próstata faz com que seja impossível determinar com exatidão sua evolução clínica num dado paciente. Há, porém, fatores que nos permitem prever com algum grau de confiabilidade o comportamento desses tumores quando do seu diagnóstico. A classificação de risco de progressão mais utilizada na clínica é a de D'Amico (Quadro 1), que contempla dados como o PSA sérico, o toque retal e o escore patológico de Gleason obtido na biópsia pré-tratamento.[7]

Quadro 1. *Grupos de risco de Progressão (D'Amico).*

	Risco baixo	Risco intermediário	Risco alto
PSA	< 10 ng/mL	10 – 20 ng/mL	> 20 ng/mL
cT	T1c, T2a	T2b	≥ T2c
Escore de Gleason	≤ 6	7	8 – 10

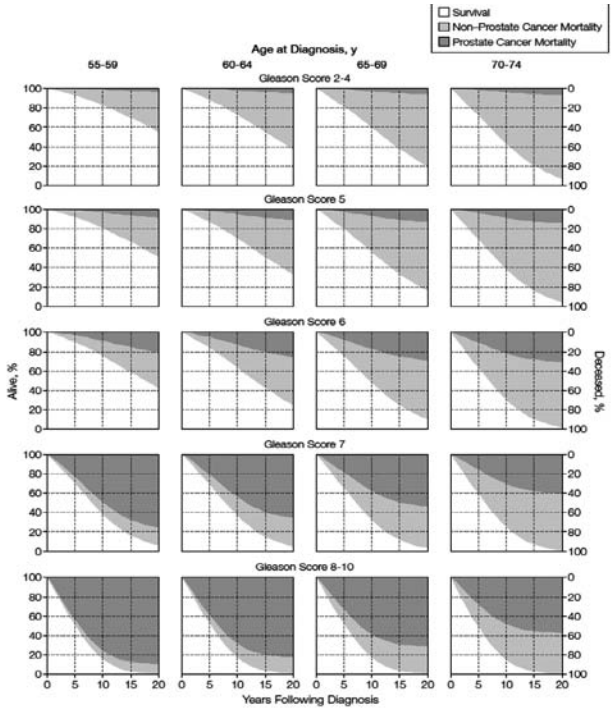
Mais recentemente, o *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* definiu uma classificação de risco ainda mais específica: pacientes com *Risco Muito Baixo de Progressão* (T1c, Gleason ≤ 6, PSA < 10ng/mL, < 3 fragmentos positivos, < 50% de câncer em cada fragmento positivo, densidade do PSA < 0,15), pacientes com *Risco Baixo de Progressão* (T1c-T2a, Gleason ≤ 6, PSA > 10), pacientes com *Risco Intermediário de Progressão* (cT2b-T2c, ou Gle-

ason 7, ou PSA 10-20 ng/mL), pacientes com *Risco Elevado de Progressão* (cT3a, ou Gleason 8-10, ou PSA > 20 ng/mL). Outras variáveis como idade do paciente, história familiar de neoplasia prostática, raça, número de biópsias positivas, comorbidades, entre outras, também são determinantes da evolução clínica dos pacientes. Diversos escores e nomogramas foram criados no intuito de tentar predizer o potencial biológico das neoplasias prostáticas de acordo com bases de dados institucionais.[8-11] No entanto, até o momento nenhum grupo de risco ou fator prognóstico utilizado isoladamente ou em nomogramas nos permite identificar com certeza absoluta a evolução clínica de um paciente individual.

Séries históricas: estudos de observação (*Watchful Waiting*)

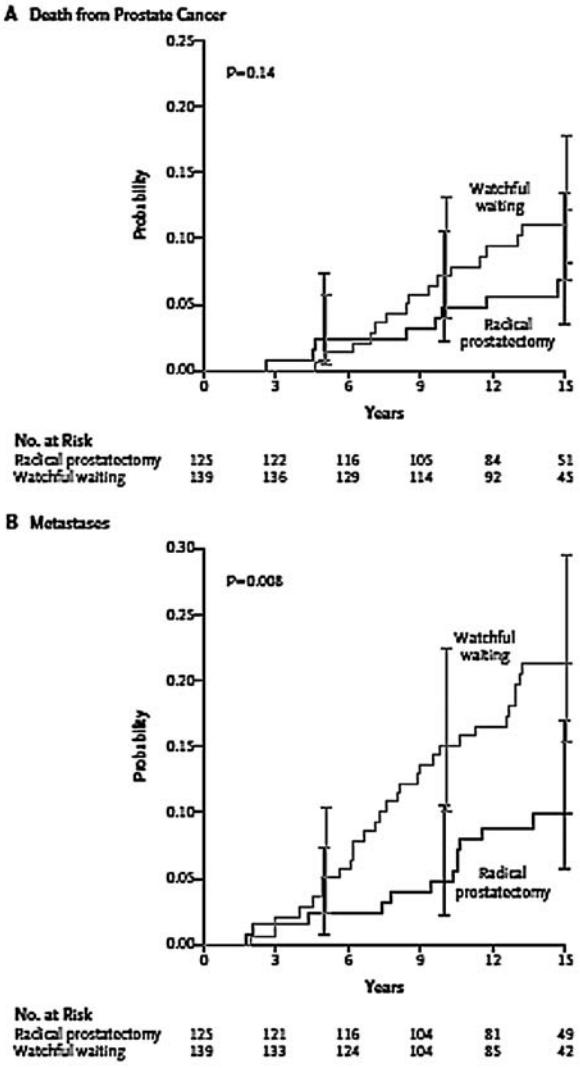
As séries sobre acompanhamento expectante em câncer de próstata mais consistentes são as descritas por Albertsen e cols., que publicaram as sobrevidas câncer-específicas e geral em pacientes que optaram por não tratar suas neoplasias inicialmente, fazendo uso de tratamento com bloqueio hormonal em face da progressão clínica da doença. Os dados disponíveis para 20 anos permitem algumas constatações: o escore de Gleason da biópsia permite inferir as chances de mortalidade específica e geral, mas estas diferem muito de acordo com a faixa etária dos pacientes ao diagnóstico. Pacientes mais jovens e com tumores mais agressivos tendem a falecer da doença, ao passo que os mais idosos e com tumores menos agressivos raramente apresentarão mortalidade câncer-específica (Figura 1).[12,13]

Figura 1. *Mortalidade câncer-específica e geral de acordo com a faixa etária ao diagnóstico e com o escore de Gleason da biópsia.*



Existe na literatura um estudo clínico prospectivo, randomizado, comparando as sobrevidas câncer-específicas e geral em pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado submetidos a prostatovesiculectomia radical ou a conduta observante, com bloqueio hormonal em face da progressão clínica da doença. Esse estudo, realizado na Escandinávia, demonstrou a superioridade da cirurgia em promover uma melhor sobrevida geral e específica em 15 anos de seguimento. No entanto, essa vantagem somente foi constatada em pacientes com menos de 65 anos quando do diagnóstico (Figura 2), não apresentando relevância estatística em faixas etárias mais avançadas.[14]

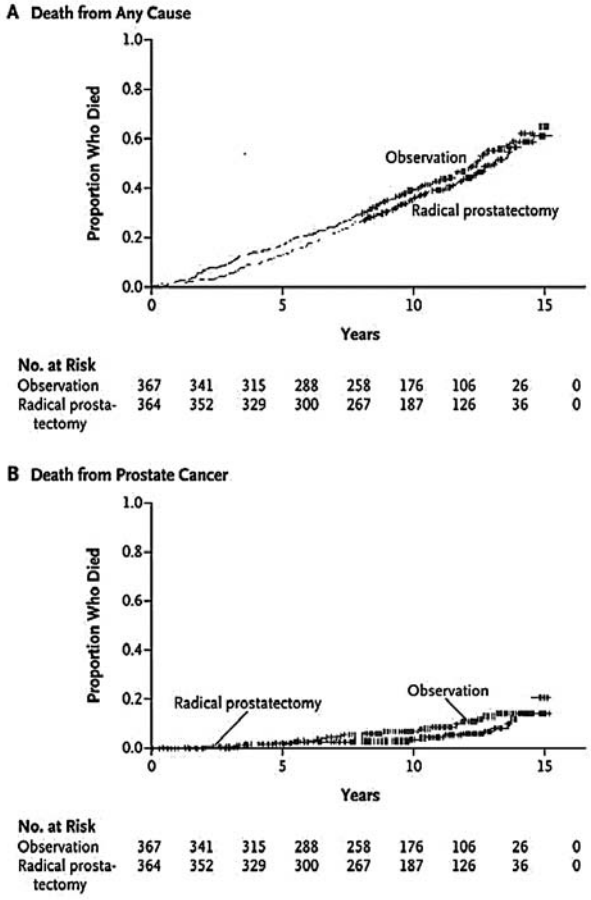
Figura 2. *Diferenças na ocorrência de metástases clínicas e na mortalidade, em pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado, randomizados entre observação e prostatovesiculectomia radical, seguimento de 15 anos (para homens com < 65 anos).*



Mais recentemente, foram publicados os dados do *Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial – PIVOT*, estudo norte-americano que distribuiu pacientes em condutas de intervenção (prostatovesiculectomia radical) ou ob-

servação.[15] Neste estudo, 731 homens foram randomizados entre 1994 e 2002 e o seguimento mediano foi de 10 anos. Houve uma redução não estatisticamente significativa de 2,6% no risco de morte (5,8% *versus* 8,4%) no grupo da cirurgia, mas esta somente foi constatada em pacientes com PSA mais elevado ao diagnóstico (> 10 ng/mL) e houve uma tendência a melhores resultados com a cirurgia em pacientes com risco intermediário e elevado de progressão, mas não entre os pacientes com doença de baixo risco. Esse estudo foi criticado, porém, pela ocorrência de migração de um braço a outro do estudo após a randomização (10,1% realizaram prostatectomia radical e 20,4% realizaram radioterapia entre os inicialmente randomizados para observação).[15] A figura 3 demonstra a mortalidade geral e câncer-específica dos pacientes estudados no *PIVOT*.[15]

Figura 3. *Mortalidade geral e específica por câncer de próstata em pacientes no estudo randomizado entre observação e prostatectomia radical.*



Mudança no perfil dos cânceres de próstata diagnosticados na era do PSA

A detecção cada vez mais precoce dos tumores de próstata através do exame de toque retal e principalmente por meio do uso disseminado do antígeno prostático específico (PSA) fez com que houvesse uma mudança no cenário atual do diagnóstico destas neoplasias. A maioria dos cânceres de próstata diagnosticados atualmente são tumores impalpáveis, de menor volume tumoral e com potencial curativo maior do que os diagnosticados no passado. Existe, porém uma chance maior de identificarmos tumores que talvez não progredissem durante sua evolução natural para doença clínica e mortalidade.[16-18]

Uma vez que a maioria dos tumores de próstata indolentes identificados em autópsias nos estudos clássicos apresentavam características comuns, alguns autores criaram critérios que permitiam inferir que estes tumores seriam, a princípio, clinicamente insignificantes. Assim, Ohori e cols.[19] definiram que os tumores clinicamente insignificantes seriam aqueles com menos de 0,5 cc de diâmetro, nenhum padrão de Gleason 4 ou 5 e confinado à glândula. Já Epstein definiu tumores insignificantes como sendo os de volume inferior a 0,2 cc, escore de Gleason inferior a 7 e confinados à glândula, além de introduzir o conceito de densidade do PSA ≤ 0,15.[20] O problema é que estes critérios se referem a peças de autópsias ou de cirurgias radicais e frequentemente os achados da biópsia pré-tratamento diferem substancialmente dos achados cirúrgicos. Por exemplo, existe cerca de 30% de chance de encontrarmos tumores de escore de Gleason 7 ou mais nas peças cirúrgicas de pacientes com Gleason 6 ou menos nas biópsias pré-operatórias.[21] Os critérios para doença provavelmente insignificante com base em biópsias pré-tratamentos, portanto, apresentam limitações intrínsecas.

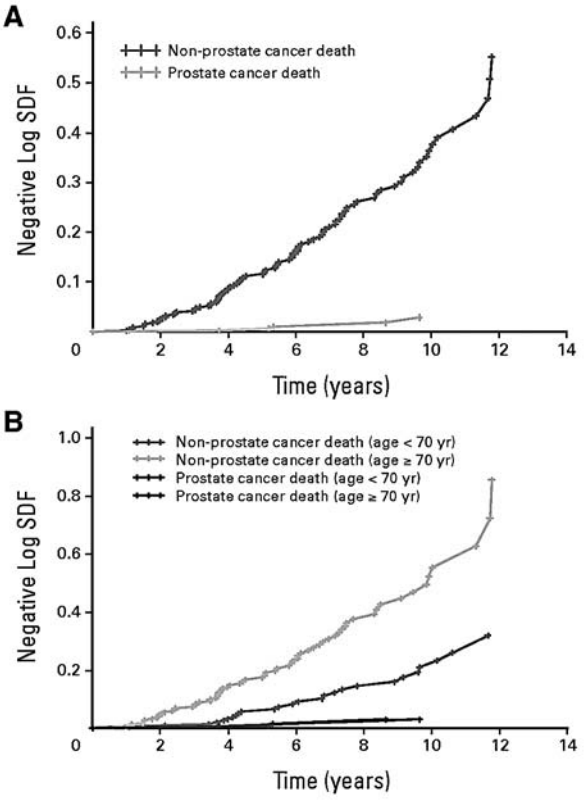
Vigilância ativa (*Active surveillance*): racional e resultados das maiores séries

Os vários protocolos de vigilância ativa apresentam algumas características comuns: para ser apto a participar o paciente deve apresentar doença em poucos fragmentos de biópsia, com escores de Gleason menos agressivos, tumores menos palpáveis e PSAs mais baixos. Dessa forma, espera-se estar selecionando pacientes mais aptos a se beneficiarem da conduta de não-intervenção inicial. Os pacientes que eventualmente progredissem seriam identificados a tempo, e terapias com potencial curativo poderiam ainda ser instituídas com bons resultados. Para tanto, os protocolos diferem dos protocolos antigos de observação, uma vez que o seguimento é mais intenso com exame físico e PSA, biópsias sequenciais são mandatórias e tratamentos potencialmente curativos são oferecidos nas evidências diretas ou indiretas de progressão clínica ou patológica.[22]

Ainda há poucos relatos de resultados em longo prazo de séries que utilizam os protocolos de vigilância ativa. O estudo mais longevo e com resultados importantes é o da Universidade de Toronto.[23] Nesse protocolo, para poder participar do protocolo de vigilância ativa o paciente deve apresentar tumores clinicamente localizados de estágio T1c ou T2a, biópsia de Gleason 6 ou menos e PSA < 10 ng/mL; para homens com mais de 70 anos, aceita-se Gleason 7 (3+4) e PSA < 15 ng/mL. Tratamentos intervencionistas (cirurgia ou radioterapia, hormonioterapia) são oferecidos a pacientes que apresentarem

progressão clínica, com aumento de área palpável do tumor, necessidade de cirurgia desobstrutiva, sintomas de doença metastática, progressão do PSA: tempo de duplicação do PSA < 3 anos, calculado a partir de modelo disponível on-line (http://psakinetics.sunnybrook.ca), ou evidências de progressão do grau de Gleason nas biópsias seriadas, oferecidas um ano após a entrada e a cada três anos subsequentemente.[23] No protocolo de Toronto, em 450 homens com uma mediana de seguimento próxima a 7 anos, 62% se mantiveram livres de intervenção. A sobrevida geral foi de 68% e a sobrevida câncer-específica foi de 97%, em 10 anos (atuariais). Dos pacientes que morreram por câncer de próstata (3%), todos apresentavam tempo de duplicação do PSA < 1,6 anos. Na figura 4, podemos identificar os riscos de mortalidade específica por câncer de próstata e de mortalidade geral de acordo com a faixa etária do paciente ao ingressar no estudo; pacientes com < 70 anos apresentaram chances 8,8 vezes maiores de morrerem de outras causas do que do câncer de próstata, enquanto pacientes com 70 anos ou mais ao entrarem no estudo morreram 33,3 vezes mais de outras causas do que do câncer de próstata.

Figura 4. *Risco de mortalidade geral e câncer-específica de acordo com a faixa etária quando da entrada no protocolo de vigilância ativa (estudo de Toronto).*



A principal indicação de tratamento e abandono do protocolo de vigilância na série de Toronto foi a progressão do Gleason observada nas biópsias seriadas.[23]

A Universidade Johns Hopkins apresenta um protocolo de vigilância ativa mais agressivo: os pacientes somente são elegíveis se forem de muito baixo risco, cT1c, 1 ou 2 fragmentos positivos de Gleason 6 ou menos, com menos de 50% dos fragmentos contendo tumor e densidade de PSA < 15%.[24,25] Os pacientes são seguidos com laboratório e toque retal a cada seis meses e biópsias anuais, com a terapia oferecida caso haja progressão. Com uma sobrevida mediana de cerca de três anos, cerca de 59% dos pacientes permaneciam em vigilância ativa.[25] Os resultados de patologia dos pacientes tratados cirurgicamente num segundo momento mostraram doença de Gleason 7, ou extensão extracapsular, ou margens ou linfonodos positivos em cerca de 20% dos casos (resultados levemente inferiores aos relatados nas séries mais contemporâneas de prostatectomia radical).[25] Os dados de mortalidade desse estudo, porém, não estão maduros. Até o momento, não houve relato de mortalidade de câncer-específica em uma atualização do estudo, já com 798 pacientes incluídos.[26]

O estudo europeu *Prostate Cancer Research International (PRIAS)*[27] publicou resultados dos primeiros 500 pacientes ainda com seguimento mediano muito curto (1,02 anos), relatando que cerca de um quarto dos homens abandonou o estudo após os primeiros 2 anos; a primeira biópsia de controle mostrou progressão para Gleason 7 ou mais em 22%, e houve casos de tempo de duplicação de PSA desfavorável em 53%.[27] A rebiópsia foi novamente o fator mais comum de abandono do protocolo.

Outras séries de vigilância ativa também têm publicado resultados iniciais animadores, com 61%-92% dos pacientes permanecendo em vigilância ativa em protocolos com seguimentos medianos de 3,8-5,3 anos.[24,28-30] A maioria dos estudos relata, no entanto, que a ansiedade muitas vezes é um fator que faz com que o paciente migre dos protocolos de observação para os tratamentos ativos, o que pode ocorrer em cerca de 10-20% dos casos.[31]

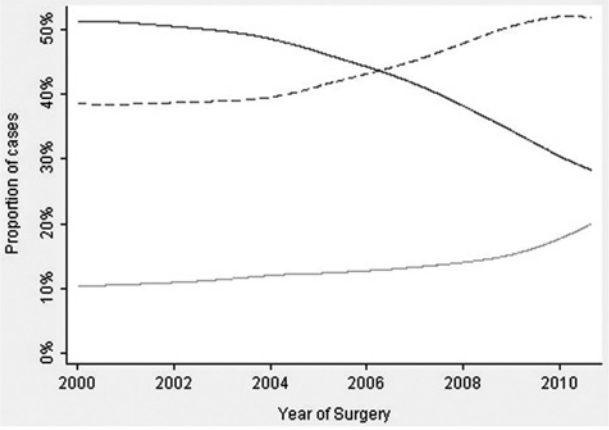
Conclusões e perspectivas futuras: separando o joio do trigo

O conceito de vigilância ativa pode vir a ser o grande diferencial que justifica plenamente a detecção precoce das neoplasias de próstata. Caso seja possível acompanhar com segurança neoplasias de risco baixo ou muito baixo ao diagnóstico (e estima-se que cerca de 40% dos tumores inicialmente diagnosticado hoje nos Estados Unidos se enquadrem nessas categorias), estaríamos evitando o tratamento desnecessário de tumores indolentes, bem como as sequelas reconhecidas dos tratamentos, como mortalidade e complicações perioperatórias, estenoses de uretra e escleroses de colo vesical, impotência sexual, incontinência urinária, cistites e proctites rádicas, entre tantas outras complicações conhecidas dos tratamentos cirúrgicos e radioterápicos. A maturidade das séries atuais de vigilância nos dará a segurança necessária para essas condutas até que tenhamos maiores subsídios genéticos ou moleculares que nos permitam basear nossas condutas.[32] Até o momento, podemos indicar a vigilância com alguma segurança levando em conta os fatores já abordados: PSA, toque retal, Gleason, número e percentual tumoral nos fragmentos positivos, estadiamento clínico, veloci-

dade e densidade do PSA, história clínica e familiar, raça, faixa etária e comorbidades/expectativa de vida do paciente.[33] Novos fatores, como o u-PC3[34], e avanços nos exames de imagem, como na ressonância nuclear magnética (RNM)[35], podem ainda ser úteis na determinação do potencial evolutivo destas neoplasias em um futuro próximo.

O fato é que estamos cada vez mais operando menos e acompanhando de perto pacientes com doença de baixo risco, reservando os tratamentos radicais para doenças de maior agressividade.[36] A figura 5 demonstra claramente esta tendência, ao identificar a mudança no perfil de pacientes submetidos a prostatectomia radical durante a última década em um dos hospitais norte-americanos mais reconhecidos no tratamento do câncer, o *Memorial Sloan-kettering Cancer Center MSKCC)* de Nova York.[37]

Figura 5. *Proporção dos pacientes que foram à prostatectomia radical como tratamento inicial de acordo com o grupo de risco ao diagnóstico no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) de 2000 a 2010.*



Referências

1. Siegel, R., Naishadham, D., Jemal, A.: Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin, 62: 10, 2012.
2. Sakr, W. A., Grignon, D. J., Crissman, J. D. et al.: High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. In Vivo, 8: 439, 1994.
3. Thompson, I. M., Pauler, D. K., Goodman, P. J. et al.: Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. N Engl J Med, 350: 2239, 2004.
4. Hugosson, J., Carlsson, S., Aus, G. et al.: Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol, 11: 725, 2010.
5. Schroder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J. et al.: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med, 360: 1320, 2009.
6. Faria, E. F., Carvalhal, G. F., Vieira, R. A. et al.: Program for prostate cancer screening using a mobile unit: results from Brazil. Urology, 76: 1052, 2010.
7. D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B. et al.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA, 280: 969, 1998.
8. Cooperberg, M. R., Broering, J. M., Carroll, P. R.: Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis. J Natl Cancer Inst, 101: 878, 2009.
9. Kattan, M. W., Eastham, J. A., Stapleton, A. M. et al.: A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst, 90: 766, 1998.
10. Kattan, M. W., Zelefsky, M. J., Kupelian, P. A. et al.: Pre-treatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. J Clin Oncol, 21: 4568, 2003.
11. Loeb, S., Carvalhal, G. F., Kan, D. et al.: External validation of the cancer of the prostate risk assessment (CAPRA) score in a single-surgeon radical prostatectomy series. Urol Oncol, 2010.
12. Albertsen, P. C., Hanley, J. A., Fine, J.: 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA, 293: 2095, 2005.
13. Albertsen, P. C., Moore, D. F., Shih, W. et al.: Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. J Clin Oncol, 29: 1335, 2011.
14. Bill-Axelson, A., Holmberg, L., Ruutu, M. et al.: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med, 364: 1708, 2011.
15. Wilt, T. J., Brawer, M. K., Jones, K. M. et al.: Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med, 367: 203, 2012.
16. Carvalhal, G. F., Daudi, S. N., Kan, D. et al.: Correlation between serum prostate-specific antigen and cancer volume in prostate glands of different sizes. Urology, 76: 1072, 2010.
17. Faria, E. F., Carvalhal, G. F., Vieira, R. A. et al.: Comparison of clinical and pathologic findings of prostate cancers detected through screening versus conventional referral in Brazil. Clin Genitourin Cancer, 9: 104, 2011.
18. Loeb, S., Gonzalez, C. M., Roehl, K. A. et al.: Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. J Urol, 175: 902, 2006.
19. Ohori, M., Wheeler, T. M., Dunn, J. K. et al.: The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. J Urol, 152: 1714, 1994.
20. Epstein, J. I., Walsh, P. C., Carmichael, M. et al.: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA, 271: 368, 1994.
21. Pelzer, A. E., Colleselli, D., Bektic, J. et al.: Over-diagnosis and under-diagnosis of screen- vs non-screen-detected prostate cancers with in men with prostate-specific antigen levels of 2.0-10.0 ng/mL. BJU Int, 101: 1223, 2008.
22. Klotz, L.: Strengthening evidence for active surveillance for prostate cancer. Eur Urol, 63: 108, 2012.
23. Klotz, L., Zhang, L., Lam, A. et al.: Clinical results of long-term follow -up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. J Clin Oncol, 28: 126, 2010.
24. Bastian, P. J., Carter, B. H., Bjartell, A. et al.: Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. Eur Urol, 55: 1321, 2009.
25. Carter, H. B., Kettermann, A., Warlick, C. et al.: Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. J Urol, 178: 2359, 2007.
26. Tosoian, J. J., Trock, B. J., Landis, P. et al.: Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. J Clin Oncol, 29: 2185, 2011.
27. van den Bergh, R. C., Vasarainen, H., van der Poel, H. G. et al.: Short-term outcomes of the prospective multicentre 'Prostate Cancer Research International: Active Surveillance' study. BJU Int, 105: 956, 2010.
28. Cooperberg, M. R., Cowan, J. E., Hilton, J. F. et al.: Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. J Clin Oncol, 29: 228, 2011.
29. Soloway, M. S., Soloway, C. T., Williams, S. et al.: Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. BJU Int, 101: 165, 2008.
30. Patel, M. I., DeConcini, D. T., Lopez-Corona, E. et al.: An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. J Urol, 171: 1520, 2004.
31. Dall'Era, M. A., Albertsen, P. C., Bangma, C. et al.: Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol, 62: 976, 2012.
32. Xia, J., Trock, B. J., Cooperberg, M. R. et al.: Prostate cancer mortality following active surveillance versus immediate radical prostatectomy. Clin Cancer Res, 18: 5471, 2012.
33. Klotz, L.: Active surveillance for favorable-risk prostate cancer: background, patient selection, triggers for intervention, and outcomes. Curr Urol Rep, 13: 153, 2012.
34. Tosoian, J. J., Loeb, S., Kettermann, A. et al.: Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. J Urol, 183: 534, 2010.
35. Fradet, V., Kurhanewicz, J., Cowan, J. E. et al.: Prostate cancer managed with active surveillance: role of anatomic MR imaging and MR spectroscopic imaging. Radiology, 256: 176, 2011.
36. Karavitakis, M., Ahmed, H. U., Abel, P. D. et al.: Trends in pathologic outcomes after introduction of active surveillance in the UK: Implication for focal therapy. Prostate, 2012.
37. Silberstein, J. L., Vickers, A. J., Power, N. E. et al.: Reverse stage shift at a tertiary care center: escalating risk in men undergoing radical prostatectomy. Cancer, 117: 4855, 2011.

Capítulo 91

Dr. Giuliano Betoni Guglielmetti
Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio
Dr. Rafael Ferreira Coelho

Câncer de próstata localizado: tratamento das margens positivas e falhas locais

Palavras-chave: câncer de próstata, radioterapia adjuvante

Introdução

Por princípio, o tratamento cirúrgico de neoplasias consiste na remoção completa desses tumores. A presença de tumor na margem cirúrgica da ressecção define margem cirúrgica positiva (MP) e pode representar permanência de células tumorais no leito cirúrgico. A importância das MP varia de acordo com a neoplasia avaliada, podendo ter um grande fator prognóstico (ex: sarcomas) ou pouca importância na evolução (ex: carcinoma renal de células claras).

A incidência de MP na prostatectomia radical varia de 6 a 41%.[1] É o único fator influenciável pela cirurgia que comprovadamente interfere no prognóstico oncológico e está relacionada ao cirurgião e técnica cirúrgica.[2] Cirurgiões com maior experiência tendem a apresentar menor incidência de MP.[3] Adicionalmente, esta incidência tem diminuído significativamente nas últimas décadas, e séries mais recentes têm mostrado incidências menores do que 15% para pacientes com tumores localizados.[1,4,5] Tal redução pode estar relacionada a: 1 – mudança no estadiamento, a evolução no rastreamento e diagnóstico pode ter aumentado a incidência de tumores menores e localizados; 2 – evolução da técnica cirúrgica; 3 – maior experiência e volume de casos tratados por cirurgiões comprometidos com a realização de prostatectomia radical.[1,3,6,7]

Definição

A definição de MP pode variar de acordo com o autor.[8,9] No entanto, a definição mais utilizada e aceita é: presença de tumor junto à tinta na superfície da peça ressecada. É importante que os critérios utilizados sejam os mesmos. Alguns patologistas menos especializados podem incluir como margem positiva tumores que estejam a 1 mm ou menos da margem cirúrgica, mas que não alcançam a superfície da ressecção, o que não vai ser interpretado dessa forma pela equipe cirúrgica. Tal proximidade com a margem não interfere no prognóstico oncológico e não deve ser interpretada como margem positiva.[10,11]

Causas e localização

Margens positivas resultam da invasão inadvertida da próstata durante a cirurgia ou incisão de tumor com extensão extraprostática. O processamento da peça e avaliação pelo patologista podem influenciar na incidência de margens positivas. Artefatos secundários ao processamento podem ser erroneamente identificados como margem positiva e o método de processamento pode subdimensionar a incidência de margens positivas.[5,11,12] Diminuir o número de cortes na amostragem patológica pode não identificar 12 a 16% das margens positivas.[12] Lesões e ruptura na cápsula prostática geradas por manipulação cirúrgica, não por real incisão marginal ao tumor, podem ser interpretadas pelo patologista como margem positiva, mas provavelmente não têm influência na incidência de recidiva tumoral. É difícil quantificar qual a real incidência e impacto de tais margens positivas, porém devem estar presentes em todas as grandes séries, subdimensionando o impacto das margens positivas reais. Ohori e colegas reportaram série de pacientes com tais margens positivas; 100% estavam livres de recidiva em 5 anos de seguimento.[13]

Do ponto de vista anatômico, é importante lembrar que

a cápsula prostática está em contato íntimo com o reto, bexiga, feixes neurovasculares e o complexo esfincteriano. Ressecção da próstata com grande margem certamente provocará piores resultados funcionais, como continência e função sexual. Por outro lado, na tentativa de obter bons resultados funcionais, o cirurgião pode inadvertidamente realizar ressecção incompleta e obter margens positivas.[14]

O local mais comum de encontrar margens positivas é a região apical.[12,15] Alguns autores não encontraram aumento na incidência de recidiva bioquímica em pacientes com margens positivas nessas regiões[16,17] e tal fato pode ser explicado por ali não haver cápsula e limite bem definido, criando uma falsa margem positiva. Em outras séries, a margem apical mostrou influência na incidência de recidiva bioquímica, mas margens em outras regiões, em especial na região posterolateral, mostraram incidência significativamente maior de recidiva bioquímica.[5]

Diminuindo a incidência de margens positivas

Conforme dito anteriormente, a incidência de margens positivas vem diminuindo nas últimas décadas.[1,4,5] Antes da introdução do PSA, a maioria dos pacientes era submetida a prostatectomia por conta de tumores palpáveis e de estádio avançado.[18,19] Houve uma migração para tumores menores e menos avançados, que têm menor chance de apresentarem margem positiva.[20]

Refinamento nas técnicas de prostatectomia radical também influenciaram positivamente a incidência de margens positivas. Algumas séries mostraram que a remoção do feixe neurovascular em tumores supostamente mais avançados associado a mudança nas técnicas de preservação do feixe e dissecção apical foram capazes de diminuir a incidência de margens positivas de 24 para 8%.[13,15]

Nesse contexto, a experiência e o cirurgião têm papel fundamental na incidência de margens positivas. Eastham e col.[3] publicaram uma série de 4.629 pacientes submetidos a prostatectomia radical por 44 cirurgiões diferentes. Houve diferença estatisticamente significativa na margem positiva quando os cirurgiões foram comparados em relação ao volume cirúrgico ($p = 0,01$), no entanto, houve também diferença significativa entre cirurgiões de experiência e volume semelhantes, mostrando que o cirurgião isoladamente tem papel na incidência de margens positivas. Em outra série com 2.402 pacientes, volume cirúrgico se mostrou fator independente para predizer a incidência de margens positivas ($p < 0,001$).[21]

Fatores de risco

A probabilidade de encontrar margem positiva varia diretamente com o estádio tumoral. Varia desde 5% em pacientes com estádio clínico T1a, até 53% em indivíduos com estádio T3.[14] A frequência de margens positivas aumenta em 2.2 e 5.4 vezes em pacientes com extensão extraprostática e escore de Gleason maior que 6, respectivamente. Adicionalmente, pacientes com PSA abaixo de 10 ng/mL apresentam incidência de margens entre 24-30% enquanto esta varia de 33-43% quando o PSA pré-operatório é maior do que 10 ng/mL.

Por conta disso, avaliação criteriosa pré-operatória pode auxiliar a predizer a chance de extensão extracapsular e auxiliar na conduta cirúrgica, visando impedir eventual margem positiva.[22] Infelizmente, avaliação clínica com PSA e exame digital da próstata são imprecisos para detecção de pequenas extensões extraprostáticas e os exames de imagem disponíveis ainda apresentam limitações críticas. O melhor exame disponível para estadiamento local do câncer de próstata é a ressonância magnética (RM) prostática.[23] Idealmente deve combinar fases morfológicas com fases funcionais (perfusão, difusão e espectroscopia) aumentando a sensibilidade e especificidade. Mesmo assim, depende de radiologistas experimentados e a sensibilidade e especificidade variam na literatura de 13 – 95% e 49 – 97%, respectivamente.[24]

Com o objetivo de diminuir a incidência de margens positivas e melhorar os resultados em pacientes com tumores localmente avançados, alguns autores estudaram o papel do tratamento hormonal neoadjuvante. De modo geral, os trabalhos foram consistentes em mostrar diminuição da incidência global de margens positivas na ressecção da próstata, mas sem alterar o curso natural da doença, sobrevida câncer-específica e sobrevida livre de recidiva, tornando-se uma prática em desuso atualmente.[25-28]

Em relação à técnica cirúrgica, aparentemente não existe relação entre a via empregada e a incidência de margens positivas.[29] No entanto, revisão sistemática publicada comparando as técnicas aberta, laparoscópica e robótica encontrou menor incidência geral de margens positivas em pacientes submetidos a prostatectomia radical robótica.[30]

História natural dos pacientes com margens positivas

Margem positiva na prostatectomia radical afeta negativamente o prognóstico oncológico do câncer de próstata.[13,14,31,32] O risco de recorrência bioquímica nesses pacientes é 2,3 a 3,4 vezes maior[4,33,34] que nos pacientes sem margens positivas, correspondendo a aproximadamente 50% em 5 anos.[35] O fato de muitos pacientes não apresentarem recorrência clínica ou bioquímica pode ser explicado por: 1 – células tumorais residuais são destruídas por isquemia ou fibrose local; ou 2 – Margens positivas podem ser secundárias a artefatos cirúrgicos ou do processamento patológico.[14,33,36]

Outros fatores estão relacionados a um pior prognóstico oncológico como PSA pré-tratamento, estádio clínico, escore de Gleason e estádio patológico[2] entretanto, a margem cirúrgica é o único fator influenciável pelo cirurgião.[1]

Alguns estudos sugerem que a extensão e posição da

margem têm influência no seu impacto.[33,37] Shikanov e col. avaliaram a relação da extensão da margem positiva em 1.398 pacientes submetidos a prostatectomia radical robô-assistida.[37] Foi encontrada relação estatisticamente significativa da extensão da margem com a chance de recidiva bioquímica. Margens inferiores a 1 mm não apresentaram maior chance de recidiva, enquanto margens com extensão entre 1-3 mm (HR – 9,6, p = 0,03) ou maiores do que 3 mm (HR – 14,8, p = 0,01) sim.

A localização da margem positiva também tem influência na incidência de recidiva bioquímica.[5,33] Margens positivas no colo vesical ou na região posterolateral estão associadas a maior risco de recorrência e progressão enquanto margens apicais têm evolução mais favorável.[4,5,38,39] Adicionalmente, o risco de recidiva bioquímica em pacientes com margem microscópica focal ou única é 2,1 a 2,5 vezes menor que em pacientes com margens extensas e multifocais.[33,39,40] Por último, quanto maior o escore de Gleason na margem encontrada, maior a incidência de recidiva bioquímica.[41]

Tratamento nas margens positivas

A necessidade de tratamento adjuvante na presença de margens positivas é ainda assunto de grande controvérsia na literatura. Tratamento adjuvante em câncer de próstata é definido como intervenção antes da recidiva bioquímica visando diminuir a chance desta ocorrer. O motivo da controvérsia é que até 60% dos pacientes com margens positivas não apresentarão recidiva bioquímica em longo prazo, tornando assim, o tratamento adjuvante desnecessário e associado a efeitos colaterais significativos.[42,43]

Basicamente, existem duas condutas a serem seguidas quando frente a margens positivas após a prostatectomia radical: radioterapia adjuvante ou observação associada a radioterapia de resgate se necessário.

O câncer de próstata é sabidamente sensível a radioterapia e a associação de RDT após cirurgia para pacientes com alto risco de recidiva local ou com recidiva comprovada é suportada por estudos que mostram resposta bioquímica completa, diminuição da progressão clínica e mortalidade câncer-específica.[44-47]

Radioterapia adjuvante

RDT adjuvante tem potencial benefício em pacientes com recidivas locais, seja no leito prostático ou nos linfonodos regionais. Evidências sugerem que o padrão inicial de recorrência tumoral após prostatectomia radical é predominantemente local.[48] Em um estudo prospectivo randomizado comparando prostatectomia radical a *watchful waiting*, a incidência de recorrência local comprovada por biópsia foi de 19% comparada a 13% de metástases a distância.[49] Adicionalmente, estudos com imagem pélvica por recorrência bioquímica após PR mostram recorrência local em 42 – 81% dos casos.[50-53]

Quem defende a RDT adjuvante advoga que esta seria mais eficaz que a RDT de salvamento, pois doença mínima e localizada poderia se espalhar e escapar do controle local se esperado existir recidiva clínica ou bioquímica.[42] Inúmeros estudos retrospectivos e não randomizados consistentemente reportaram resultados oncológicos superiores em pacientes submetidos a RDT adjuvante após achados patológicos adversos, como margem positiva ou extensão extraprostática. No entanto, tais estudos possuem limitações metodológicas importantes e não fornecem nível de evidência adequado para suportar a prática clínica.[54-56]

Existem 3 estudos prospectivos e randomizados que suportam a indicação de RDT adjuvante: o *Southwest Oncology Group* (SWOG) 8794, o *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) 22911 e o *German Cancer Society* (ARO 96-02).

- SWOG 9794[45] – 425 pacientes tratados com prostatectomia radical e com margens positivas e/ou estádio patológico T3N0 foram randomizados a receber 60 a 64 Gy de radioterapia pélvica ou observação. A radioterapia foi realizada em até 16 semanas da cirurgia. Acompanhamento médio desses pacientes foi de 12,7 e 12,5 anos para o grupo radioterapia e controle respectivamente. A incidência de sobrevida livre de metástases foi de 54% para pacientes submetidos a radioterapia adjuvante contra 43% no grupo controle (95% IC 0,54 – 0,94, p = 0,016). A sobrevida geral foi de 59% contra 48% para o grupo submetido a radioterapia e controle respectivamente (95% IC 0,55 – 0,96, p = 0,023). Apesar do resultado favorável à radioterapia adjuvante, é importante ressaltar que somente 1/3 dos pacientes do grupo controle foi submetido a RDT de salvamento e o estudo não deixa claro qual foi o critério utilizado para tal conduta nem qual era o PSA dos pacientes no momento da RDT de salvamento. Trinta e sete por cento dos pacientes receberam RDT de salvamento após recidiva pélvica confirmada, ou seja, apresentavam recidiva local avançada.
- EORTC 22911[47] – 1.005 pacientes submetidos a prostatectomia radical retropúbica com pT3N0 e/ou margens positivas foram randomizados a receber radioterapia pélvica adjuvante com 60 Gy ou observação. Os pacientes tiveram acompanhamento médio de 5 anos após a cirurgia. A radioterapia foi realizada em media 90 dias e no máximo em 16 semanas após a cirurgia. Radioterapia adjuvante foi relacionada a maior sobrevida livre de recidiva bioquímica ou clínica (98% IC 0,37- 0,62, p = 0,48). A incidência de recidiva bioquímica foi de 44,2 contra 21,4% nos grupos controle e radioterapia respectivamente. A incidência de recidiva locorregional também foi menor no grupo radioterapia (5,4% X 15,4%, p < 0,001). Dos pacientes do grupo controle, somente a 78,8% dos pacientes foi proposta alguma forma de tratamento de salvamento para recidiva bioquímica e 54,6% receberam RDT como pri-

meira linha após recidiva. Em uma reanálise dos dados publicada posteriormente, somente os pacientes com margens positivas apresentaram benefício estatisticamente significativo com a radioterapia adjuvante.[57] No entanto, não houve diferença em relação a recidiva a distância ou sobrevida nesses pacientes. Uma atualização recente e não publicada do EORTC 22911 com acompanhamento médio de 10,6 anos não foi capaz de mostrar benefício para sobrevida livre de progressão ou sobrevida geral, mostrando benefício apenas para sobrevida livre de recidiva.[58]

- ARO 96-02[46] – 388 pacientes submetidos a prostatectomia radical com estádio patológico T3N0 e/ou margem positiva foram randomizados entre radioterapia adjuvante e observação. A dose da radioterapia foi de 60 Gy e realizada entre 6 a 12 semanas da cirurgia. O seguimento médio foi de 53,7 meses. O grupo submetido a radioterapia adjuvante apresentou sobrevida livre de recidiva em 5 anos superior, 72% *versus* 54% (HR = 0,53, IC 95% 0,37 – 0,79, p = 0,001). Novamente, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à incidência de metástases e sobrevida.

Em resumo, esses estudos comprovam que radioterapia é superior a observação em pacientes com margens positivas ou alto risco de recidiva local. Todos mostraram consistentemente redução na incidência de recidiva bioquímica; no entanto, mostram resultados conflitantes em relação a incidência de progressão clínica e sobrevida. Adicionalmente, nenhum desses estudos tem metodologia capaz de comparar radioterapia de resgate a radioterapia adjuvante.

Observação associada a radioterapia de resgate se necessário

Observação seguida de radioterapia de salvamento tem como potenciais vantagens: 1 – O tratamento e suas complicações ficam restritos a pacientes que apresentam recidiva bioquímica; 2 – Se realizada precocemente, talvez possua a mesma taxa de resposta que a RDT adjuvante; 3 – Grande parte dos indivíduos que seriam selecionados para RDT adjuvante nunca apresentariam recidiva; 4 – A incidência de mortalidade por outras causas, que não câncer de próstata, é bastante superior na maioria dos pacientes candidatos a RDT adjuvante.[42]

Diferentemente da RDT adjuvante, que possui benefício estabelecido e alto nível de evidência, a RDT de salvamento não está baseada em estudos prospectivos randomizados. No entanto, também não existe evidência mostrando superioridade da RDT adjuvante em relação à RDT de salvamento. Existem 3 estudos prospectivos buscando comparar RDT adjuvante a RDT de resgate. O estudo TROG RAVES 0803 analisará 470 pacientes com PSA indetectável, pT2 ou pT3N0M0 e margens positivas randomizados a RDT adjuvante ou após recidiva bioquímica. O estudo GETUG-17 envolve 718 pacientes com PSA indetectável e pT3-4N0M0 com margens positivas, randomizados em RDT adjuvante + hormonioterapia *versus* RDT de resgate + hormonioterapia. Por último, o estudo RADICALS, com 2.600 pacientes, PSA abaixo de 0,2 ng/mL e achados patológicos adversos após prostatectomia radical, também randomiza esses pacientes em RDT adjuvante *versus* resgate.[59]

Apesar de não haver estudos com alto nível de evidência, muitos estudos retrospectivos são consistentes em mostrar bons resultados com a RDT de resgate quando realizada precocemente. Stephenson e col.[60] analisaram 501 pacientes que receberam RDT de salvamento em 5 centros norte-americanos entre 1987-2002. Em análise multivariada, progressão do PSA após RDT de salvamento esteve relacionada a escore de Gleason 8 – 10 (p < 0,001), PSA antes da radioterapia maior que 2,0 ng/mL (p < 0,001), margens negativas (p < 0,001), tempo de duplicação do PSA < 10 meses (p = 0,001) e invasão de vesículas seminais (p = 0,02). Tal associação sugere que esses pacientes são os que menos se beneficiam da RDT de salvamento. Adicionalmente, quando divididos por valor de PSA pré-RDT, os pacientes que realizaram adjuvância com PSA < 0,6 ng/mL apresentaram melhor prognóstico que os pacientes que a fizeram com PSA entre 0,6 – 2,0 ng/mL (HR 2,8, IC 95% 2,0 – 4,0, p = 0,006). Pacientes sem esses fatores de mal prognóstico apresentaram probabilidade de estarem livres de progressão em 4 anos de 77%.

Em outro estudo retrospectivo multicêntrico com 1.540 pacientes[61], a probabilidade de estar livre de progressão em 6 anos foi de 32%, no entanto, os pacientes que realizaram RDT de resgate com PSA menor ou igual a 0,5 ng/mL apresentaram probabilidade estimada de 48%, comparados a 40%, 28% e 18% dos pacientes que realizaram RDT respectivamente com PSA entre 0,51 – 1,0 ng/mL, 1,1-1,5 ng/mL e maior do que 1,5 ng/mL. A taxa de resposta da RDT de salvamento em pacientes com PSA < 0,6 parece semelhante à resposta encontrada nos estudos prospectivos de RDT adjuvante. Nesse mesmo contexto, Briganti e col.[62] compararam 500 pacientes que realizaram observação seguida de radioterapia de salvamento se necessário com PSA < 0,5 ng/mL a 390 pacientes que realizaram RDT adjuvante. Apesar de existir diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a estádio patológico, margens positivas e escore de Gleason, foi realizado pareamento entre os grupos por escore de propensão. Não foi encontrada diferença entre os grupos em relação a sobrevida livre de recidiva bioquímica em 2 anos (91,4% e 92,8% para radioterapia adjuvante e de resgate respectivamente) ou aos 5 anos (78,4% *versus* 81,8%). Além disso, 55% dos pacientes inicialmente em observação nunca apresentaram recidiva e foram poupados de RDT desnecessária.

As complicações relacionadas a RDT adjuvante não são desprezíveis. No estudo SWOG 8794[45], estas foram

duas vezes mais comuns nos pacientes submetidos a RDT adjuvante (23,8% *versus* 11,9%, p = 0,002), que apresentaram 3,3% de proctite ou sangramento retal. Estenose de uretra e incontinência urinária também foram mais comuns nesses pacientes (17,8% *versus* 9,5% e 6,5% *versus* 2,8% respectivamente). No estudo EORTC 22911[47], 4,2% dos pacientes do grupo radioterapia adjuvante apresentaram toxicidade grau III em 5 anos enquanto o grupo controle apresentou somente 2,6%. Adicionalmente, RDT está associada a piores resultados na recuperação sexual e aumenta o risco de tumores secundários.[63,64]

O papel da associação de hormonioterapia a radioterapia de salvamento não está bem definido e os resultados na literatura são controversos.[44,65] No entanto, existe cada vez mais evidência de que a hormonioterapia aumenta riscos cardiovasculares, osteoporose, ginecomastia, e pode aumentar a mortalidade desses indivíduos.[66,67] Por conta disso, hormonioterapia associada a RDT de salvamento não é amplamente utilizada na prática clínica.

Recidiva local

Existem definições diversas para recidiva após prostatectomia radical. A mais aceita consiste em duas medidas de PSA acima de 0,2 ng/mL.[68] Após radioterapia como tratamento primário para câncer de próstata, PSA 2,0 ng/mL acima do nadir é considerado recidiva.[69]

Existe 80% de chance de se tratar de recidiva local após prostatectomia radical quando: elevação do PSA após 3 anos da cirurgia, tempo de duplicação do PSA > 11 meses, escore de Gleason < 7 e estádio menor ou igual a pT3aN0 ou com margens positivas.[70]

Exames de imagem têm papel limitado na identificação da recidiva. O melhor exame para pesquisa de recidiva local é a ressonância magnética, preferencialmente com o uso de bobina endorretal.[71] No entanto, tem melhores resultados com PSA > 2,0 ng/mL, o que determina resultados piores para radioterapia de salvamento. Biópsia de próstata após radioterapia primária está indicada somente se procedimentos de salvamento como prostatectomia radical estão indicados.[70]

Tratamento na recidiva local após radioterapia primária

Para recidivas locais após tratamento primário com radioterapia, opções de tratamento incluem: prostatectomia de salvamento, crioterapia, HIFU (*high-intensity focused ultrasound*) e braquiterapia de salvamento.

A prostatectomia de salvamento vem ganhando popularidade por apresentar bons resultados oncológicos em longo prazo.[72,73] Na maior série publicada na literatura, com 404 pacientes, a sobrevida câncer-específica, sobrevida livre de metástases e sobrevida livre de recidiva em 10 anos foi de 83%, 77% e 37%, respectivamente.[72] Os resultados funcionais são piores, com altas taxas de disfunção erétil (80-100%) e incontinência urinária (21-90%).[73]

Crioterapia de próstata tem sido investigada como uma alternativa minimamente invasiva à prostatectomia radical de salvamento. Avanços tecnológicos e técnicos melhoraram resultados e diminuíram complicações.[74] Ismail e col.[75] reportaram taxa de sobrevida livre de recorrência bioquímica em 5 anos de 73, 45 e 11% para pacientes de baixo, intermediário e alto risco. HIFU é ainda técnica em estudo e não possui resultados consistentes para aplicação na prática médica como técnica de salvamento.[76] Braquiterapia de salvamento apresenta sobrevida livre de recidiva bioquímica em 5 anos de 20 a 70%, com grande variação entre as séries. Falta de padronização e definição de critérios de recidiva e sucesso dificultam a interpretação desses resultados. Possíveis complicações dessa técnica incluem fístulas, hematúria, hematoquezia, estenose de uretra, incontinência urinária e disfunção erétil.[76-78]

Conclusão

As opções e tratamentos existentes devem ser amplamente discutidos com os pacientes frente a margens positivas e recidivas locais, juntamente com os riscos e benefícios envolvidos. Apesar de não haver alto nível de evidência suportando a radioterapia de salvamento precoce, tal opção tem alcançado popularidade no meio urológico. Esperamos que os novos estudos prospectivos e randomizados em andamento consigam esclarecer a literatura atual.

Referências

1. Swindle P EJ, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol. 2005;174:S47-S51.
2. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. J Urol. 2001;165(1):119-25. Epub 2000/12/23.
3. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol. 2003;170(6 Pt 1):2292-5. Epub 2003/11/25.
4. Godoy G, Tareen BU, Lepor H. Site of positive surgical margins influences biochemical recurrence after radical prostatectomy. BJU Int. 2009;104(11):1610-4. Epub 2009/06/25.
5. Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M, Serio AM, Gorbonos A, Maru N, et al. Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. Urology. 2007;70(5):965-9. Epub 2007/12/11.
6. Han M, Partin AW, Chan DY, Walsh PC. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. J Urol. 2004;171(1):23-6. Epub 2003/12/11.
7. Nielsen ME. How bad are positive margins after radical prostatectomy and how are they best managed? J Urol. 2009;182(4):1257-8. Epub 2009/08/18.
8. van den Ouden D BF, Boevé ER, Schröder FH. Positive margins after radical prostatectomy: correlation with local recurrence and distant progression. Br J Urol. 1993;72(4):489-94.
9. Zietman AL CJ, Shipley WU, Althausen AF. Adjuvant Irradiation after radical prostatectomy for adenocarcinoma of prostate: analysis of freedom from PSA failure. Urology. 1993;42(3):292-8.

10. Epstein JI SJ. Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? J Urol. 1997;157:241-3.
11. Epstein JI PG, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. Cancer. 1993;71:3582-93.
12. Hall GS KC, Epstein JI. Evaluation of radical prostatectomy specimens. A comparative analysis of sampling methods. Am J Surg Pathol. 1992;16(4):315-24.
13. Ohori M WT, Kattan MW, Goto Y, Scardino PT. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol. 1995;154:1818-24.
14. Wieder JA SM. Incidence, etiology, location and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. J Urol. 1998;160:299-315.
15. Rosen MA GL, Lapin S, Wheeler T, Scardino PT. Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol. 1992;148:331-7.
16. Blute ML BD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Martin SK, Amling CL, Zincke H. Anatomic site-specific positive margins in organ confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. Urology. 1997;50:733-9.
17. Fesseha T SW, Grignon D, Banerjee M, Wood DP, Pontes EJ. Prognostic implications of a positive apical margin in radical prostatectomy specimens. J Urol. 1997;158:2176-9.
18. Catalona WJ DS. Nerve-sparing radical prostatectomy: extraprostatic tumor extension and preservation of erectile function. J Urol. 1985;134(6):1149-51.
19. Scardino PT SK, Wheeler TM, Carter SS. Staging of prostate cancer. Value of ultrasonography. Urol Clin North Am. 1989;16(4):713-34.
20. Oesterling JE SV, Zincke H, Bostwick DG. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumors. Urol Clin North Am. 1993;20(4):687-93.
21. Chun FK, Briganti A, Antebi E, Graefen M, Currlin E, Steuber T, et al. Surgical volume is related to the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in European patients. BJU Int. 2006;98(6):1204-9. Epub 2006/10/13.
22. Partin AW KM, Subong ENP, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. JAMA. 1997;277:1445-51.
23. Puech P, Huglo D, Petyt G, Lemaitre L, Villers A. Imaging of organ-confined prostate cancer: functional ultrasound, MRI and PET/computed tomography. Curr Opin Urol. 2009;19(2):168-76. Epub 2009/02/04.
24. Hricak H CP, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer. A multidisciplinary perspective. Radiology. 2007;243:28-53.
25. Soloway MS, Sharifi, R., Wajsman, Z., Mcleod, D., Wood,, D. P. Ja-P-B, A. for the Lupron Depot Neoadjuvant, Group PCS. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxMO) prostate cancer. J Urol.154:424-8.
26. Goldenberg SL, Klotz, L. H., Srigley, J., Jewett, M. A. S.,, Mador D, Fradet, Y., Barkin, J., Chin, J., Paquin, J. M., Bullock MJ, Laplante, S. and Canadian Urologic Oncology, Group. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. J Urol. 1996;156:873-7.
27. Witjes WP SC, Debruyne FM. Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 NO MO prostatic carcinoma. Urology. 1997;49:65-9.
28. Abas F KM, Soloway MS. Induction androgen deprivation therapy before radical prostatectomy for prostate cancer--initial results. Br J Urol. 1996;77(3):423-8.
29. Lowrance WT, Elkin EB, Jacks LM, Yee DS, Jang TL, Laudone VP, et al. Comparative effectiveness of prostate cancer surgical treatments: a population based analysis of postoperative outcomes. J Urol. 2010;183(4):1366-72. Epub 2010/03/02.
30. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol. 2009;55(5):1037-63. Epub 2009/02/03.
31. Blute ML BD, Seay TM, Martin SK, Slezak JM, Bergstralh EJ, Zincke H. Pathologic classification of prostate carcinoma: the impact of margin status. Cancer. 1998;82(5):902-8.
32. Epstein JI PA, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. Am J Surg Pathol. 1996;20(3):286-92.
33. Stephenson AJ, Wood DP, Kattan MW, Klein EA, Scardino PT, Eastham JA, et al. Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Urol. 2009;182(4):1357-63. Epub 2009/08/18.
34. Alkhateeb S, Alibhai S, Fleshner N, Finelli A, Jewett M, Zlotta A, et al. Impact of positive surgical margins after radical prostatectomy differs by disease risk group. J Urol. 2010;183(1):145-50. Epub 2009/11/17.
35. Ohori M, Scardino PT. Localized prostate cancer. Current Problems in Surgery. 2002;39(9):833-957.
36. Yossepowitch O, Bjartell A, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau BD, Karakiewicz PI, et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. Eur Urol. 2009;55(1):87-99. Epub 2008/10/08.
37. Shikanov S, Song J, Royce C, Al-Ahmadie H, Zorn K, Steinberg G, et al. Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence. J Urol. 2009;182(1):139-44. Epub 2009/05/20.
38. Ohori M AF, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT, Lerner SP. Pathological features and prognostic significance of prostate cancer in the apical section determined by whole mount histology. J Urol. 1999;161:500-4.
39. Öbek C SS, Lai S, Civantos F, Rubinowicz D, Soloway MS. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. Urology.54:682-8.
40. Sofer M H-NK, Civantos F, Soloway MS. Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: the influence of site and number on progression. J Urol. 2002;167:2453-6.
41. Brimo F, Partin AW, Epstein JI. Tumor grade at margins of resection in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prognosis. Urology. 2010;76(5):1206-9. Epub 2010/08/10.
42. Stephenson AJ, Bolla M, Briganti A, Cozzarini C, Moul JW, Roach M, 3rd, et al. Postoperative radiation therapy for pathologically advanced prostate cancer after radical prostatectomy. Eur Urol. 2012;61(3):443-51. Epub 2011/11/01.
43. Kausik SJ, Blute ML, Sebo TJ, Leibovich BC, Bergstralh EJ, Slezak J, et al. Prognostic significance of positive surgical margins in patients with extraprostatic carcinoma after radical prostatectomy. Cancer. 2002;95(6):1215-9. Epub 2002/09/07.
44. Trock BJ HM, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA. 2008;299(23):2760-9.
45. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol. 2009;181(3):956-62. Epub 2009/01/27.
46. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Storkel S, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. J Clin Oncol. 2009;27(18):2924-30. Epub 2009/05/13.
47. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). The Lancet.

2005;366(9485):572-8.

48. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby -Hagino E, et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. J Clin Oncol. 2007;25(16):2225-9. Epub 2007/06/01.
49. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2012;367(3):203-13. Epub 2012/07/20.
50. Raj GV, Partin AW, Polascik TJ. Clinical utility of indium 111-capromab pendetide immunoscintigraphy in the detection of early, recurrent prostate carcinoma after radical prostatectomy. Cancer. 2002;94(4):987-96. Epub 2002/03/29.
51. Sella T SL, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Scher HI, Hricak H. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. Radiology. 2004;231:379-85.
52. Leventis AK SS, Slawin KM. Local recurrence after radical prostatectomy: Correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. Radiology. 2001;219:432-9.
53. Lightner DJ LP, Reddy PK, Moore L. Prostate specific antigen and local recurrence after radical prostatectomy. J Urol. 1990;144:921-6.
54. Thomas CT, Bradshaw PT, Pollock BH, Montie JE, Taylor JM, Thames HD, et al. Indium-111-capromab pendetide radioimmunoscintigraphy and prognosis for durable biochemical response to salvage radiation therapy in men after failed prostatectomy. J Clin Oncol. 2003;21(9):1715-21. Epub 2003/05/02.
55. Valicenti RK GL, Ismail M, Strup SE, Mulholland SG, Dicker AP, Petersen RO, Newschaffer CJ. The efficacy of early adjuvant radiation therapy for pT3N0 prostate cancer: a matched-pair analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;45(1):53-8.
56. Trabulsi EJ, Valicenti RK, Hanlon AL, Pisansky TM, Sandler HM, Kuban DA, et al. A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. Urology. 2008;72(6):1298-302; discussion 302-4. Epub 2008/08/02.
57. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. J Clin Oncol. 2007;25(27):4178-86. Epub 2007/09/20.
58. Van Poppel H BM, Tombal B et al. EORTC ROG and GU Groups. Adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy in patients with pathologically high risk prostate cancer: 10-year follow-up results. Eur Urol Suppl. 2011;10:93, Abstract 227.
59. Kibel AS. Treat now or later: the dilemma of postoperative radiotherapy. Eur Urol. 2012;61(3):452-4. Epub 2011/12/20.
60. Stephenson AJ SS, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh SB, Klein, EA, Kupelian PA, Roehrborn CG, Pistenmaa DA, Liauw SL, Katz MS, Leibel SA, Scardino PT, Slawin KM. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. JAMA. 2004;291:1325-32.
61. Stephenson AJ SP, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, Anscher MS, Michalski JM, Sandler HM, Lin DW, Forman JD, Zelefsky MJ, Kestin LL, Roehrborn CG, Catton CN, DeWeese TL, Liauw SL, Valicenti RK, Kuban DA, Pollack A. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2007;25:2035-41.
62. Briganti A, Wiegel T, Joniau S, Cozzarini C, Bianchi M, Sun M, et al. Early Salvage Radiation Therapy Does Not Compromise Cancer Control in Patients with pT3N0 Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Results of a Match-controlled Multi-institutional Analysis. Eur Urol. 2012;62(3):472-87. Epub 2012/05/29.
63. Moon K, Stukenborg GJ, Keim J, Theodorescu D. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. Cancer. 2006;107(5):991-8. Epub 2006/08/01.
64. Brenner DJ CR, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. Cancer. 2000;88:398-406.
65. Pilepich MV WK, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOC) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50(5):1243-52.
66. Bylow K, Mohile SG, Stadler WM, Dale W. Does androgen-deprivation therapy accelerate the development of frailty in older men with prostate cancer?: a conceptual review. Cancer. 2007;110(12):2604-13. Epub 2007/10/26.
67. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris TOM, Carroll K. Bicalutamide 150 Mg in Addition to Standard Care in Patients with Localized or Locally Advanced Prostate Cancer: Results from the Second Analysis of the Early Prostate Cancer Program at Median Followup of 5.4 Years. The Journal of Urology. 2004;172(5):1865-70.
68. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol. 2006;24(24):3973-8. Epub 2006/08/22.
69. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(4):965-74. Epub 2006/06/27.
70. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2011;59(4):572-83. Epub 2011/02/15.
71. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, Gallo T, Macera A, Bona MC, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. Eur Radiol. 2009;19(3):761-9. Epub 2008/10/01.
72. Chade DC, Shariat SF, Cronin AM, Savage CJ, Karnes RJ, Blute ML, et al. Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. Eur Urol. 2011;60(2):205-10. Epub 2011/03/23.
73. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol. 2012;61(5):961-71. Epub 2012/01/28.
74. Galosi AB LF, Muzzonigro G. Salvage cryosurgery for recurrent prostate carcinoma after radiotherapy. J Endourol. 2007;21(1):1-7.
75. Ismail M, Ahmed S, Kastner C, Davies J. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. BJU Int. 2007;100(4):760-4. Epub 2007/07/31.
76. Kimura M, Mouraviev V, Tsivian M, Mayes JM, Satoh T, Polascik TJ. Current salvage methods for recurrent prostate cancer after failure of primary radiotherapy. BJU Int. 2010;105(2):191-201. Epub 2009/07/09.
77. Aaronson DS, Yamasaki I, Gottschalk A, Speight J, Hsu IC, Pickett B, et al. Salvage permanent perineal radioactive-seed implantation for treating recurrence of localized prostate adenocarcinoma after external beam radiotherapy. BJU Int. 2009;104(5):600-4. Epub 2009/02/28.
78. Rocco B, Cozzi G, Spinelli MG, Grasso A, Varisco D, Coelho RF, et al. Current status of salvage robot-assisted laparoscopic prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer. Curr Urol Rep. 2012;13(3):195-201. Epub 2012/03/21.

Capítulo 92

Dr. Daher Cezar Chade

Câncer da próstata: tratamento da recidiva bioquímica

Palavras-chave: neoplasia de próstata, recidiva, prostatectomia radical de resgate, radioterapia, antígeno prostático especifico

Introdução

O câncer de próstata representa o tumor maligno de maior incidência nos homens após os 50 anos de idade no mundo, e o segundo em taxa de mortalidade nessa população.[1] No Brasil, estima-se que aproximadamente 60 mil foram diagnosticados no ano de 2012, o que representa mais de 30% dos diagnósticos de câncer em homens. Com o advento do exame de PSA (antígeno prostático específico) e o aumento de longevidade da população, principalmente em países desenvolvidos, foi verificado um grande aumento do número de casos nos últimos 20 anos.

O sucesso do tratamento do câncer de próstata depende primariamente do estágio em que a doença é diagnosticada. Apesar de não haver papel definido do tratamento cirúrgico no câncer de próstata avançado, a cirurgia de prostatectomia radical representa um tratamento potencialmente curativo tanto na doença localizada da próstata quanto em pacientes com tumor localmente avançado. Nesse cenário em que não há evidência de doença metastática, a escolha do tratamento inicial baseia-se na avaliação do paciente, com relação à sua condição clínica e estimativa de sobrevida, e na classificação de risco do tumor.

Os principais tratamentos curativos do câncer de próstata ainda são atualmente a prostatectomia radical (aberta, laparoscópica ou robótica) e a radioterapia (externa ou braquiterapia). Apesar de haver importantes diferenças em relação aos riscos e complicações de cada procedimento, o tratamento mais utilizado nessa etapa ainda é a cirurgia. No entanto, uma parcela importante dos pacientes com câncer localizado ou localmente avançado de próstata optam pela radioterapia como tratamento primário, com o objetivo de evitar as complicações inerentes ao tratamento cirúrgico.[2]

Tanto os pacientes submetidos a cirurgia quanto a radioterapia como tratamento inicial apresentam recidiva do câncer de próstata em taxas variadas conforme o estadiamento do tumor. A recidiva bioquímica é definida pelo aumento do valor do PSA após o tratamento inicial. O aumento do PSA que caracteriza o diagnóstico de recidiva bioquímica depende do tratamento inicial. Após a prostatectomia radical, a recidiva bioquímica é confirmada quando o PSA ultrapassa 0,2 a 0,4 ng/mL ou 2 medidas sucessivas de PSA em elevação após um valor de PSA indetectável.[3] Após a radioterapia como tratamento inicial, a recidiva bioquímica é definida pelo PSA ao atingir 2,0 ng/mL acima do nadir.[4]

Tratamento da recorrência bioquímica após prostatectomia radical

O tratamento da recorrência bioquímica após a cirurgia depende se a recorrência é decorrente de tumor recidivado localmente ou a distância. Os principais fatores preditivos de recidiva local após a prostatectomia radical são a elevação do PSA após 3 anos da cirurgia, tempo de duplicação do PSA > 11 meses, Gleason < 7, ou estadiamento patológico até pT3a pN0 ou pTx R1 (ressecção incompleta/margens positivas). Por outro lado, a recorrência metastática tem maior probabilidade de ocorrer quando há elevação do PSA antes de 1 ano da cirurgia, o tempo de duplicação do PSA entre 4-6 meses, Gleason entre 8-10, ou estadiamento patológico pT3b ou pTxpN1.[5] Os exames de imagem como tomografia computadorizada e cintilografia óssea apresentam baixa sensibilidade para detecção de recidiva local ou sistêmica, e por isso

devem sem utilizados em casos seletos com PSA acima de 20,0 ng/mL.[6-8] Recentemente, a ressonância magnética tem demonstrado melhora nos índices de detecção de recorrência local, principalmente pela utilização da bobina endoretal e da técnicas de difusão.[9,10] Quando os pacientes operados apresentam recidiva local e não há sinais de disseminação da doença, a radioterapia pode ser utilizada, ainda com o intuito de eliminação completa do tumor (tratamento de resgate). O uso da radioterapia de resgate já é bem conhecido, com diversos estudos demonstrando seus benefícios nessa situação.[11,12]

O melhor preditor de resposta à radioterapia de resgate é o valor do PSA no momento do tratamento secundário.[12] A sobrevida livre de recorrência chega a 48% em 6 anos em pacientes com PSA < 0,5 ng/mL, porém a sobrevida cai para 40%, 28% e 18% em pacientes com PSA 0,51-1,0 ng/mL, 1,01-1,5 ng/mL e > 1,5 ng/mL, respectivamente.[12] No estudo SWOG 8974, houve aumento de sobrevida livre de metástases em qualquer nível de PSA, porém com maior benefício naqueles pacientes com PSA <0,2 ou entre 0,2-1,0 ng/mL.[13] Em outro estudo, o aumento da sobrevida câncer-específica foi significativo quando a radioterapia de resgate era aplicada até 2 anos da elevação do PSA.[14]

O emprego da radioterapia de resgate, portanto, deve ser instituída idealmente em pacientes com PSA menores de 0,5 ng/mL e a técnica comprovada de radioterapia nesta etapa deve incluir o leito prostático e/ou cadeias linfonodais pélvicas, conforme o estadiamento, na dosagem de 64-66 Gy.[15]

Quando os fatores preditivos são sugestivos de recorrência sistêmica ou há evidência clínica comprovada por exames de imagem, indica-se o tratamento hormonal (veja capítulo específico de hormonioterapia em câncer de próstata avançado).

Outros tratamentos atualmente em discussão, porém ainda não considerados padrão no tratamento da recidiva tumoral após prostatectomia são a linfadenectomia de resgate, a metastasectomia, e a combinação de quimio e hormonioterapia.[5]

Recorrência bioquímica após radioterapia

Os pacientes submetidos a radioterapia como tratamento primário podem apresentar recidiva bioquímica com a elevação do PSA acima de 2,0 ng/mL a partir do nadir atingido após o tratamento, conforme definição da ASTRO (*Associação Americana de Radioterapia*). Os tratamentos indicados nessa situação também dependem da caracterização da recidiva: local *versus* sistêmica. Como dificilmente comprova-se a existência de doença clínica evidenciável por exames de imagem, assume-se frequentemente tratar-se de doença sistêmica e inicia-se o tratamento hormonal (veja capítulo específico de hormonioterapia em câncer de próstata avançado).

Portanto, os pacientes são habitualmente fadados ao tratamento hormonal não curativo, mesmo não havendo sinais de disseminação da doença.[16] A prostatectomia radical de resgate tem baixa aceitação entre os urologistas e oncologistas tanto por falta de dados demonstrando a eficácia do procedimento como pelos estudos iniciais que demonstravam altas taxas de complicações pós-operatórias.[17] Os dados demonstram que há um risco de até 60% dos pacientes submetidos à radioterapia como tratamento primário apresentar recidiva da doença, dependendo da série analisada.[18] Dentre esses pacientes, no entanto, aproximadamente 95% são encaminhados para tratamento hormonal, mesmo não havendo evidências de recidiva a distância, o que possibilitaria um tratamento localizado potencialmente curativo. Além disso, como a recidiva tumoral após tratamento radioterápico foi estabelecida como o aumento do PSA em 2,0 ng/mL após atingir o nadir, há frequentemente retardo no diagnóstico da recidiva precoce no período em que há possibilidade de detecção da doença localizada e ainda potencialmente curativa.[19]

A confirmação da recidiva exclusivamente localizada na próstata foi também um dos entraves para indicação de tratamento cirúrgico curativo, pois apesar de haver confirmação da recidiva local pela biopsia transretal, excluir metástase em um paciente com PSA progressivamente elevado não era possível apenas pela cintilografia óssea, a qual apresenta baixo índice de sensibilidade em casos com PSA abaixo de 10ng/mL. Com o advento de exames de imagem com maior acurácia para detecção de recidiva local e exclusão de doença metastática, há maior segurança na indicação de tratamento local curativo.[20,21]

Resultados cirúrgicos

A pesquisa de maior casuística em prostatectomia radical de resgate publicada pela *European Urology*, liderada pela instituição americana *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* de Nova York, reuniu 3 outras instituições norte-americanas, 3 europeias e 1 brasileira (Universidade de São Paulo).[22] Foram analisados 404 pacientes no período de 1985 a 2009, operados nessas instituições após apresentarem recidiva do câncer de próstata e descartada por exames de imagem a possibilidade de disseminação da doença. O estudo mostrou que há possibilidade de controle local sem tratamento adjuvante em uma significativa parcela dos pacientes e representou uma mudança de paradigma no tratamento da recidiva local.

O estudo também teve o objetivo de identificar fatores que determinam a recorrência bioquímica, as metástases e os óbitos após a prostatectomia radical de resgate, de modo a auxiliar na seleção de pacientes para tal procedimento com maior segurança e que possibilitaria maior benefício.

A idade mediana dos pacientes foi de 65 anos e o PSA mediano de 4,5 ng/mL. O tempo entre a radioterapia e a cirurgia foi em média de 41 meses, variando de 27 a 58 meses. Mais da metade dos pacientes apresentavam câncer de próstata de intermediário ou alto grau de agressividade (Gleason maior ou igual a 7), sendo que aproximadamente 25% dos casos não possibilitaram a classificação do grau. O tumor apresentava-se nos exames pré-operatórios em estágio localmente avançado (acometendo tecidos periprostáticos, porém sem evidência de metástases a distância) em 18% dos pacientes.

O exame anatomopatológico da peça cirúrgica mostrou que 24% dos casos apresentavam tumor de alto grau (Gleason 8 ou maior). Dentre os pacientes operados, 16% apresentavam acometimento dos linfonodos, o que significa

um claro sinal de doença disseminada. Além disso, 25% apresentavam margens cirúrgicas positivas, o que aumenta o risco de nova recidiva após a cirurgia.

Dentre os 404 pacientes, 195 apresentaram recorrência bioquímica do tumor (PSA), 64 desenvolveram metástases, e 40 morreram em decorrência do câncer. As estimativas estatísticas de sobrevida após 10 anos da cirurgia foram de 37% sem recorrência bioquímica, 77% sem metástases, e 83% não apresentaram óbito pelo câncer (Figuras 1 A-D).

Figura 1A. *Probabilidade de sobrevida livre de recorrência (PSA) após a cirurgia de resgate.*

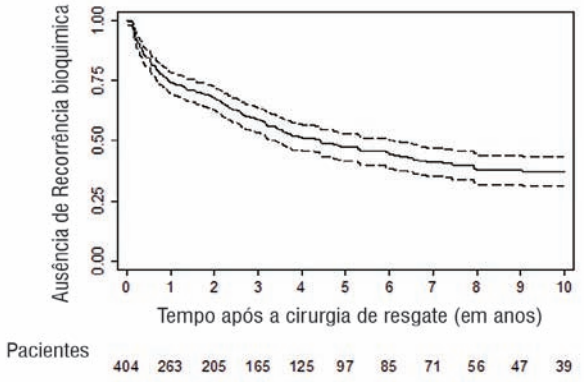


Figura 1B. *Probabilidade de ausência de metástases após a cirurgia de resgate.*

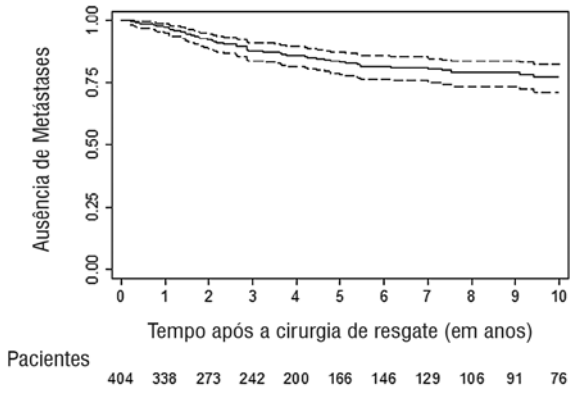


Figura 1C. *Tempo de sobrevida câncer-específica após a cirurgia de resgate.*

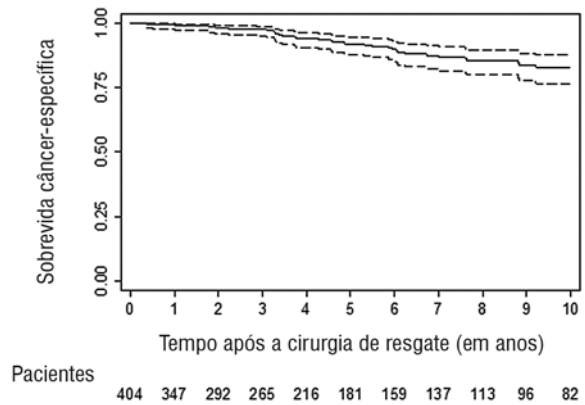
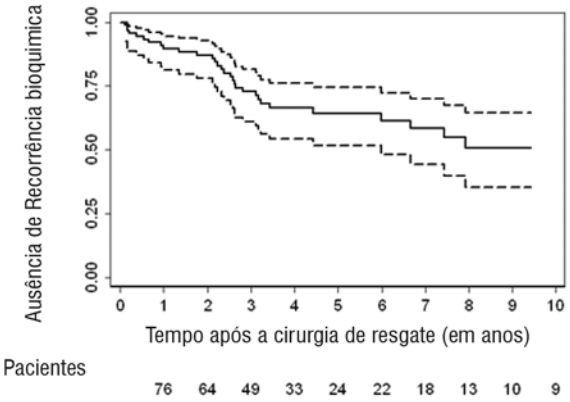


Figura 1D. *Probabilidade de ausência de recorrência bioquimica (PSA) após a cirurgia de resgate em pacientes com câncer de próstata de baixo risco.*



Os principais determinantes da eficácia da cirurgia foram o grau de Gleason da biópsia transretal pré-operatório (momento do diagnóstico da recidiva do tumor) e o valor do PSA.

Indicações e complicações

Além da eficácia oncológica, as potenciais complicações cirúrgicas e a comparação da cirurgia de resgate com as outras técnicas disponíveis, como HIFU (ultrassom de alta intensidade) e crioterapia (técnica de congelamento do tumor) devem ser incluídas na decisão terapêutica individual.

Artigo de revisão recente avaliou as pesquisas selecionadas como base para esta análise, o qual partiu de um total de 572 publicações científicas sobre o assunto. Dentre estas, 273 foram escolhidas para análise completa dos textos, dos quais foram selecionados os 40 melhores artigos publicados até o momento.[23]

O estudo de revisão mostrou que para a apropriada seleção dos pacientes que podem se beneficiar da cirurgia de resgate, são importantes os seguintes exames de imagem: cintilografia óssea, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Nesta fase, a ressonância magnética tem atualmente a vantagem de detectar lesões que somente podem ser evidenciadas por meio da utilização de uma nova tecnologia chamada sequência de difusão, disponível nos equipamentos mais modernos. Após demonstrada ausência de doença disseminada para outros órgãos, realiza-se a biópsia de próstata para comprovação da recidiva local.

Confirmada a recorrência do tumor, a orientação atual da maioria dos autores é indicar cirurgia de resgate em casos com expectativa de vida superior a 10 anos, definida conforme as comorbidades clínicas e a idade do paciente.[24] Os resultados oncológicos do artigo de revisão evidenciaram achados semelhantes ao estudo prévio, com sobrevida global variando de 54% a 89% após 10 anos da cirurgia de resgate. Um dos estudos analisados demonstrou que não houve benefício no tempo de sobrevida dos pacientes que receberam tratamento hormonal em conjunto com a cirurgia.

Ficou evidente que os estudos publicados antes de

2000 apresentavam resultados inferiores aos artigos publicados após aquele ano. Além de melhores resultados oncológicos em relação ao controle do tumor pela cirurgia, houve redução dos casos de câncer localmente avançado (acometimento fora da próstata), o que contribuiu no resultado obtido. Um dos estudos da revisão encontrou um aumento de 20% de sobrevida de 5 anos após a cirurgia quando comparados os casos operados antes de 1993 *versus* os casos operados após este ano.

Dentre as principais complicações, a incontinência ocorre em aproximadamente 20% dos casos, a disfunção erétil em metade dos casos que apresentavam função sexual preservada antes da cirurgia, e ainda estenose de uretra, que varia de 10 a 30% dos casos.[25] Da mesma forma que os resultados oncológicos, as complicações também têm ocorrido com menor frequência nos estudos mais recentes.

Portanto, podemos concluir que a cirurgia é considerada atualmente terapêutica validada e segura no tratamento da recidiva tumoral pós-radioterapia, com resultados superiores a qualquer outra opção em consequência de uma alta incidência de controle oncológico e uma baixa taxa de efeitos adversos decorrentes do tratamento cirúrgico, sem necessidade de tratamento adjuvante em muitos casos.

Por meio de dados preliminares, podemos inferir que a eficácia será semelhante entre as técnicas cirúrgicas disponíveis: via aberta (cirurgia convencional), laparoscópica ou robótica. Os resultados demonstram que as novas tecnologias, como o HIFU (*high-intensity focused ultrasound*), são inferiores aos da cirurgia ou não possuem estudos que comprovem com nível de evidência suficiente para promover mudança de conduta.

Referências

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010;60(5):277-300.
2. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. J Clin Oncol. 2010;28(9):1508-1513.
3. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol 2006;24:3973–8.
4. Roach III M, Hanks G, Thames Jr H, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:965–74.
5. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Schmid HP, Van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F, Heidenreich A. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2011 Apr;59(4):572-83.
6. Cher ML, Bianco Jr FJ, LamJS, et al. Limited role of radionuclide boné scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. J Urol 1998;160:1387–91.
7. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PAS, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. Urology 2003;61:607–11.
8. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, et al. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? BJU Int 2004;94:299–302.
9. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. Eur Radiol 2009;19:761–9.
10. Westphalen AC, Coakley FV, Roach 3rd M, et al. Locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: diagnostic performance of 1.5-T endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for detection. Radiology 2010;256:485–92.
11. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. JAMA. 2004;291(11):1325-1332. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al.
12. Stephenson AJ, Scardino PT, KattanMW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2007;25(15):2035-2041.
13. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. J Clin Oncol 2007;25:2225–9.
14. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 2008;299:2760–9.
15. Goldner G, Dimopoulos J, Po¨ tter R. Is the Roach formula predictive for biochemical outcome in prostate cancer patients with minimal residual disease undergoing local radiotherapy after radical prostatectomy? Radiother Oncol 2010;94:324–7.
16. Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, Resnick MI, Carroll PR. Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer: likelihood, patterns of care, and outcomes. Cancer 2008;112: 307–14.
17. Mador DR, Huben RP, Wajsman Z, Pontes JE. Salvage surgery following radical radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1985;133:58–60.
18. Zietman AL, Bae K, Slater JD, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09. J Clin Oncol. 2010;28(7):1106-1111.
19. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. J Clin Oncol. 2010;28(9):1508-1513.
20. Westphalen AC, Coakley FV, Roach III M, McCulloch CE, Kurhanewicz J. Locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: diagnostic performance of 1.5-T endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for detection. Radiology 2010;256: 485–92.
21. Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. Eur Urol 2012;61: 326–40.
22. Chade DC, Shariat SF, Cronin AM, et al. Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. Eur Urol 2011;60:205–10.
23. Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al. Cancer Control and Functional Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy for Radiation-recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. Eur Urol 2012;61:961–71.
24. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. J Natl Compr Canc Netw 2010;8:162–200.
25. Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco Jr FJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. J Urol 2004;172:2239–43.

Capítulo 93

Dr. Eliney Ferreira Faria
Dr. Roberto Dias Machado
Dr. Surena F. Matin

Câncer da próstata: cirurgia para o câncer localmente avançado

Palavras-chave: câncer de próstata, localmente avançado, prostatectomia radical, tratamento multimodal

Introdução

O câncer de próstata localmente avançado (CAPLA) era, até os anos 90, estagiado apenas com exame de toque retal (TR). Com o advento do PSA (*Prostatic Specific Antigen*), e outras ferramentas de auxílio no estadiamento, como a graduação de Gleason, pode-se ter uma ideia melhor do comportamento da doença e melhor delineamento das possibilidades terapêuticas. Estudos de imagem, especialmente com ressonância nuclear magnética (RNM), com ou sem bobina endorretal, podem prover informações adicionais em relação à presença de CAPLA.[1]

Atualmente, o CAPLA (cT3) é diagnosticado em 5 a 15% dos casos novos.[2] Recentemente, Faria e col.[3] no maior estudo populacional da América Latina, mostraram que no Brasil, considerando populações encaminhadas para tratamento em certo hospital terciário de referência pelo sistema público de saúde, a incidência de T3-T4 foi de 26,5%, ou seja, bem maior em comparação com apenas 6,0% dos pacientes que foram diagnosticados no programa de rastreamento oportuníssimo ($p < 0,001$).[4]

A terapia desses pacientes ainda permanece incerta, mas existe uma tendência de que em pacientes com CAPLA, principalmente saudáveis, mais jovens e com tumores de baixo volume, sejam submetidos ao tratamento cirúrgico radical.[5] Entretanto, o melhor tratamento para esses tumores ainda é um dilema e controversamente discutido no mundo todo.[6] No futuro, testes moleculares e genéticos permitirão informações adicionais sobre a história natural, risco de progressão da doença e morte câncer-específica, bem como o impacto do tratamento multimodal.

Classificando o câncer de próstata localmente avançado

Por definição, o CAPLA (T3) é considerado "alto risco" pela classificação de D'Amico[7], porém nem todo alto risco é sinônimo de localmente avançado. A definição clínica clássica do CAPLA, refere-se a um grupo dentre os tumores de alto risco, que clinicamente se estende além dos limites da cápsula prostática, mas sem evidência de metástases a distância. Dessa forma, um paciente com câncer de próstata de pequeno volume pode ser estratificado como alto risco considerando o escore de Gleason, PSA, e toque retal (T1c), e não seria localmente avançado. Na ausência de metástases a distância, independentemente do escore de Gleason e do PSA, os CAPLA são aqueles com evidências clínicas de extensão extracapsular (EEC) (T3a), invasão de vesículas seminais (IVS) (T3b), e/ou órgãos adjacentes (T4).[8] O grande desafio no manejo desses tumores se deve ao fato de o estadiamento clínico ser falho, uma vez que alguns pacientes classificados clinicamente como CAPLA na verdade terão doença órgão-confinada (pT2) e outros por outro lado se apresentarão invadindo órgãos adjacentes e/ou terão micrometástases linfonodais, com o anatomopatológico variando de pT2pN0 a pT4pN1.

Van Poppel e col. (EORTC-30001) relataram que 43,8% do pacientes previamente estagiados como cT3 eram na verdade tumores órgão-confinados.[9] Apesar da possibilidade de "superestadiamento" clínico, Denberg et al.[10] usando dados de registro de câncer dos Estados Unidos (*Surveillance, Epidemiology and End Results* - SEER), mostraram que entre 1995 e 2001 somente uma

pequena proporção de pacientes cT3 (12%) foram submetidos a prostatectomia radical, e que mesmo em pacientes jovens, com idade abaixo de 55 anos, essa proporção foi de apenas 30%. De acordo com esse estudo, a radioterapia externa foi aplicada 6,5 vezes mais frequentemente do que a cirurgia para tratamento de CAPLA.

Existe ainda muita discussão sobre considerar ou não os tumores com doença linfonodal mínima regional (pélvica) como tumores localmente avançados, desde que não apresentem evidência de metástase a distância.[6,11] Esses pacientes cT3 podem se apresentar com metástases linfáticas ocultas em até 25-30% dos casos ao diagnóstico.[12,13]

Estagiando CAPLA para o cirurgião

Os exames de imagens são considerados ferramentas importantes para o correto estadiamento do CAPLA, inclusive para orientar o tratamento. A literatura é controversa a respeito de quanto os métodos podem ajudar a prever os achados anatomopatológicos e a evolução da doença.

Excluída a possibilidade de metástase a distância (método mais usado para tal é a cintilografia óssea), deve-se proceder a avaliação local da doença. O uso otimizado da imagem não é fácil, pois diferentes modalidades podem resultar em estadiamentos diferentes e consequentemente tratamentos diferentes.[14] As opções disponíveis estão sempre em constante avanço, tanto na prática diária quanto em pesquisa.

Cada método, ultrassonografia transretal (USGTR), tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM) tem suas vantagens e desvantagens.

Dentre as modalidades clássicas para o diagnóstico do CAPLA, tanto a TC quanto a RNM ainda não têm sensibilidade ideal para detecção da EEC focal, assim como do envolvimento linfonodal mínimo, sendo estes os dois aspectos desafiadores para a definição terapêutica.

Apesar de todos os métodos serem, uns menos outros mais, operadores-dependentes, a ressonância parece ser superior a TC e ao USGTR para a definição de localização, tamanho, e extensão da doença dentro da próstata bem como a presença, localização e extensão de EEC.[15] Essas informações são extremamente importantes para o planejamento da extensão da ressecção cirúrgica em equilíbrio com os aspectos funcionais de potência e continência.

No futuro, modalidades como RNM com espectroscopia ou método multiparamétrico, e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) poderão ganhar espaço dentro do arsenal diagnóstico.

Nomogramas

Em função de o estadiamento clínico ser imperfeito e o comportamento do CAP variável, uma alternativa seria utilizar-se de nomogramas que por meio de dados clínicos como PSA, Gleason, estádio local, (e outros, dependendo do nomograma) poderiam ajudar a prever achados patológicos e os resultados oncológicos a longo prazo, os quais associados ao quadro clínico serviriam de guia para selecionar o melhor tratamento. Embora com limitações, existem vários nomogramas na literatura e alguns disponíveis on-line (ex. www.mskcc.org/prostate/nomograms), que são ferramentas essenciais para individualização da terapia por paciente e ajudam na tomada de decisão terapêutica e no entendimento das chances de cura e recidiva pelo paciente.[16]

Aspectos oncológicos da cirurgia

O objetivo do tratamento do CAPLA não é apenas potencialmente "curar", mas também melhorar o controle local da doença, melhorar sobrevida livre de metástase e câncer-específica, mantendo a melhor qualidade de vida possível. No passado foi proposta a observação desses pacientes, mas Allison e col. mostraram que a progressão local e sistêmica destes cT3 quando apenas observados foi de 100% e 87% durante 36 meses.[17] O tratamento tardio para tumores localmente avançados poderia ser uma opção apenas em pacientes selecionados, com tumores bem diferenciados e aqueles com expectativa de vida inferior a 10 anos.[6]

Outro estudo de Akre e col. com mais de 12 mil homens portadores de CAPLA, seguidos por até 11 anos, estratificados por Gleason/PSA e tratados com intenção não curativa, mostrou mortalidade que variou de 28% a 64% em 8 anos, contrastando com o índice de apenas 3% de homens com câncer localizado de risco baixo e intermediário.[18]

Mitchell e col., avaliando resultados estimados de 20 anos de seguimento para 843 pacientes cT3 submetidos a prostatectomia radical, mostraram sobrevida livre de recorrência local de 76%, sobrevida livre de metástases de 72%, e sobrevida câncer-específica de 81%.[19]

Em 1994, van den Ouden e col.[20] publicaram resultados interessantes de progressão e sobrevida com longo seguimento após o uso da prostatectomia radical como monoterapia em CAPLA, obtendo sobrevida câncer-específica de 85% e 72%, em 5 e 10 anos respectivamente.

Ward e col. no maior estudo da literatura, mostraram em seguimento de 843 pacientes com CAPLA (cT3) submetidos a PTR, que 85%, 73% e 67% estavam livres de tratamento adjuvante local ou sistêmico em 5, 10 e 15 anos após a cirurgia, respectivamente. E ainda, o tempo entre a cirurgia e o tratamento secundário não foi significativamente diferente do grupo de pacientes cT2 operados nesse período, o que reflete o comportamento biológico relativamente uniforme do tumor independentemente do estádio.

Apesar de a recorrência bioquímica ser um desfecho relevante, ela não deve ser considerada mais importante do que a sobrevida, pois nesse estudo de Ward et al. citado acima[12] a sobrevida livre de recorrência bioquímica foi de 58%, 43% e 38% para o grupo cT3, *versus* 74%, 61% e 52% para os pacientes cT2, porém a sobrevida câncer-específica foi de 95%, 90%, 79% para cT3 e de 99, 96% e 92% para cT2, em 5,10 e 15 anos, respectivamente. Essa diferença entre T2 e T3 apesar de estatisticamente signifi-

cativa não é tão substancial, e os pacientes apesar de terem elevações de PSA têm mortalidade por outras causas.

É bastante frequente a necessidade de tratamento multimodal para os pacientes T3, e grande maioria dos pacientes necessitando de radioterapia e/ou hormonioterapia adjuvante ou de resgate em algum momento do seguimento da doença.[12,13] Isto contamina a avaliação dos resultados da prostatectomia isolada, mas não exclui em hipótese sua eficácia no tratamento do CAPLA.

Qual é o tratamento "padrão ouro"

A melhor abordagem para o CAPLA é controversa. Tratamentos mais conservadores e/ou paliativos são oferecidos quando os pacientes apresentam sérias comorbidades ou limitada expectativa de vida. A terapia definitiva com "intensão curativa", que seria o uso da radioterapia (RDT) (isolada ou em associação com a hormonioterapia) ou a prostatectomia radical (PTR), seria mais indicada quando os pacientes tivesssem expectativa de vida adequada e sem comorbidades.

Conforme mencionado anteriormente, a monoterapia geralmente é insuficiente para esses pacientes, e a literatura com nível 1 de evidência aponta para o tratamento multimodal como aquele com os melhores resultados oncológicos.[5]

Prostatectomia radical *versus* radioterapia

A comparação entre PTR como monoterapia (ou em combinação com RDT e/ou HT) para CAPLA em relação ao tratamento RDT + HT ainda requer estudos prospectivos randomizados. No entanto, Zefelesky e col. mostraram em estudo retrospectivo de mais de 2.300 pacientes de alto risco (incluindo localmente avançados) tratados inicialmente com PTR, que houve menor risco de metástase ($p < 0,001$) e menor taxa de morte câncer-específica ($p = 0,01$) quando comparados aos tratados inicialmente com RDT.[21] Embora não existam trabalhos randomizados e controlados comparando PTR e RDT (com ou sem HT) para CAPLA, este último ainda é o tratamento mais indicado.

Outro argumento a favor da cirurgia é a chance potencial de progressão local e disseminação sistêmica por tumores resistentes à radioterapia tratados nesta modalidade. Estudos com biópsia prostática após tratamento radioterápico mostraram radioresistência de 14–91% dos pacientes.[22,23] Além do mais, a cirurgia facilita o uso do PSA no seguimento dos pacientes pós-tratamento.

Um outro argumento a favor da cirurgia como abordagem primária é que: após a prostatectomia radical o tratamento de resgate com radioterapia é bem menos mórbido do que se precisasse de tratamento cirúrgico de resgate após o tratamento inicial com radioterapia.[24,25]

Prostatectomia radical

A controvérsia do tratamento cirúrgico para CAPLA existe porque no passado questionava-se a possibilidade de não excisar completamente o tumor avançado juntamente com margem de tecido saudável, o que poderia levar a margens positivas e recorrência bioquímica ou a recidiva local pós-operatória.[26]

Com relação à técnica cirúrgica, nos pacientes com CAPLA a prostatectomia radical aberta tem a vantagem tátil para definição da extensão de ressecção. No entanto, com o passar dos anos existe uma utilização crescente da cirurgia robótica e laparoscópica para a doença T3, e não somente para tumores localizados. Independentemente da técnica utilizada, existe o risco aumentado de ressecção incompleta (margens positivas), micrometástases linfonodais ocultas, e de algum grau de morbidade. Entretanto, a prostatectomia radical como monoterapia é suficiente quase para a metade dos casos, e provê sobrevida câncer-específica em 15 anos em torno de 80%.[12,13]

No estudo realizado na *Mayo Clinic*[12], as complicações e morbidades da cirurgia foram semelhantes entre os pacientes com cT2 e cT3. Joniau et al.[27] também mostraram que a PTR para CAPLA é factível com morbidade comparada aos pacientes com doença localizada, e ainda com a possibilidade de cirurgia com preservação nervosa em casos selecionados.

Por outro lado, também existe relato de que a experiência cirúrgica pode ser necessária nesses casos para diminuir a morbidade e manter os resultados funcionais semelhantes ao da cirurgia realizada para doença localizada.[12,13]

Prostatectomia radical + radioterapia

Em uma meta-análise para avaliação de RDT adjuvante em homens pT3N0, em 3 estudos clínicos randomizados houve benefícios de redução de mortalidade câncer-específica, e redução de progressão de metástase em 10 anos, porém não tinham mostrado os resultados de 5 anos. Contudo, a RDT adjuvante tem uma maior toxicidade aguda e tardia em relação à RDT de resgate, e deve ser ponderada em relação à de resgate. Uma vez que o uso do tratamento radioterápico em associação com a PTR aumenta o risco de estenose uretral e colovesical, e pode aumentar o índice de incontinência.[28]

Cirurgia para tratamento paliativo dos sintomas

Além da sobrevida livre de recorrência bioquímica e sobrevida câncer-específica, também deve ser levada em consideração a prevenção de sintomas atribuídos a progressão local da doença como por exemplo sangramento, estreitamento e obstrução por crescimento intrauretral do tumor, ou mesmo dor pélvica. Tomlinson e col.[29] mostraram que pacientes tratados com cirurgia para remoção total da próstata tiveram bem menos sintomas de obstrução intestinal e ureteral, menor número de eventos hemorrágicos e infecção do trato inferior se comparados aos tratados

com terapias conservadoras, mostrando assim o benefício da prostatectomia radical como tratamento paliativo dos sintomas durante a história natural da doença.

A PTR, a ressecção transuretral ou a prostatectomia simples podem ser usadas para paliar sintomas obstrutivos urinários baixos, associado ou não a bloqueio androgênico, e principalmente naqueles com limitada expectativa de vida e substanciais comorbidades.[29]

Linfonodos positivos e o papel da linfadenectomia

Linfonodos positivos podem ser esperados em torno de 25-30% na linfadenectomia pélvica da PTR em CAPLA. Os pacientes com poucos linfonodos positivos ou mesmo com invasão microscópica destes têm menor progressão da doença.[30,31] Estudos recentes mostraram uma melhora da sobrevida câncer-específica e sobrevida global em favor de PTR realizadas em casos com linfonodos positivos. Esses resultados sugerem que a PTR pode ter benefício nos casos de doença linfonodal mínima semelhante àqueles com linfonodos negativos.[32-35] Os resultados desses estudos suportam o papel da PTR como um componente de estratégias multimodais em tumores localmente avançados com doença linfonodal mínima.

A informação patológica sobre linfonodos é interessante, pois se forem positivos esses pacientes poderão receber bloqueio androgênico mais precocemente, o que é relatado como ganho de sobrevida em relação ao tratamento hormonal tardio.[36]

O tumor localmente avançado geralmente requer linfadenectomia estendida (cadeia obturatória, cadeia ilíaca externa e interna).[12,13] A linfadenectomia estendida deve conter, em média, 20 linfonodos para ser representativa.[37] Esta dissecção estendida além de ser "padrão ouro" para o estadiamento tem maior positividade que a dissecção limitada, e pode ser curativa naquele grupo de pacientes com limitada doença metastática linfonodal.[32-35] Um estudo mostrou diminuição do risco de morte por CAP em pacientes que realizaram linfadenectomia.[38] O achado de linfonodos positivos faz com que o CAP seja considerado doença sistêmica. Muitas vezes durante a prostatectomia radical, o achado de linfonodos positivos na linfadenectomia por meio de exame de congelação leva muitos cirurgiões a descontinuarem a remoção da próstata. Entretanto, Engel e col. mostraram em estudo de registro de câncer da Alemanha, que de 938 pacientes com linfonodos positivos vistos durante a prostatectomia, aqueles nos quais a prostatectomia mesmo assim foi realizada tiveram sobrevida geral e câncer-específica melhor do que aqueles nos quais a prostatectomia foi abortada ($p < 0,0001$).[32] Outro estudo similar também mostrou impacto da remoção da próstata como parte do tratamento multimodal, mesmo em pacientes com linfonodos positivos ($p = 0,001$).[33]

Hormonioterapia neoadjuvante associada a prostatectomia radical

Uma meta-análise mostrou que HT neoadjuvante para prostatectomia radical pode reduzir o volume tumoral e melhorar o índice de ressecção completa, porém não melhora a sobrevida global nem a sobrevida livre de doença, apesar de reduzir os níveis de PSA sérico, índice de margens positivas e o acometimento linfonodal.[39]

Quimioterapia

É possível que outras formas de terapia sistêmica (ex Abiraterona, etc), possam no futuro tornar-se um dos componentes importantes do tratamento multimodal, ou mesmo em associação à RDT ou à PTR. Os ensaios clínicos destinados a testar esta hipótese estão em andamento, e constarão em capítulos futuros.

Recomendações da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) para CAPLA (*in press*)

As recomendações da SBU para CAPLA se baseiam em diferentes consensos como *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *American Urological Association*, *European Association of Urology*, *National Cancer Institute*, e outros. Recomenda basicamente que em caso de o tratamento dos sintomas do CAPLA ser possível e necessário, pode-se fazer uso da ressecção transuretral ou da prostatectomia simples para paliar sintomas obstrutivos urinários baixos. Também recomenda que a prostatectomia radical possa ser considerada nos casos de pacientes com expectativa de vida maior do que 10 anos. Esta deve ser realizada como parte de tratamento multimodal para melhor controle local da doença. Pode ser indicada também a alguns casos com doença linfonodal mínima a fim de se ter menor progressão da doença. A linfadenectomia estendida é recomendada nos casos em que se optou pelo tratamento com PTR, pois esta pode ser curativa ou benéfica naquele grupo de pacientes com limitada doença metastática linfonodal.

Conclusão

A prostatectomia radical associada a linfadenectomia pélvica tem seu papel no CAPLA para casos selecionados. As melhores indicações são para pacientes com boa expectativa de vida e sem comorbidades, e claro, cientes dos riscos e benefícios do procedimento. A melhor abordagem cirúrgica depende da *expertise* do cirurgião, sendo a via aberta, a mais utilizada para esses casos. E sem dúvida, os melhores resultados são obtidos com a cirurgia como parte do tratamento multimodal.

Referências

1. Jones MJ, Koeneman KS. Local-regional prostate cancer. Urologic oncology. 2008;26(5):516-21. Epub 2008/09/09.

2. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. European urology. 2012;61(6):1079-92. Epub 2012/03/20.
3. Roach M, 3rd, Weinberg V, Sandler H, Thompson I. Staging for prostate cancer: time to incorporate pretreatment prostate-specific antigen and Gleason score? Cancer. 2007;109(2):213-20. Epub 2006/12/15.
4. Faria EF, Carvalhal GF, Vieira RA, Silva TB, Mauad EC, Tobias-Machado M, et al. Comparison of clinical and pathologic findings of prostate cancers detected through screening versus conventional referral in Brazil. Clinical genitourinary cancer. 2011;9(2):104-8. Epub 2011/08/17.
5. Lowrance WT, Elkin EB, Yee DS, Feifer A, Ehdaie B, Jacks LM, et al. Locally advanced prostate cancer: a population-based study of treatment patterns. BJU international. 2012;109(9):1309-14. Epub 2011/11/17.
6. Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M. Optimal treatment of locally advanced prostate cancer. World journal of urology. 2007;25(2):169-76. Epub 2007/03/03.
7. D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M, Dugal R, Hurwitz M, Kaplan I, et al. Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA: the journal of the American Medical Association. 2000;284(10):1280-3. Epub 2000/09/09.
8. Akaza H. Global update on defining and treating high-risk localized prostate cancer with leuprorelin: a Japanese perspective--the effect of primary androgen deprivation therapy on stage C prostate cancer. BJU international. 2007;99 Suppl 1:10-2; discussion 7-8. Epub 2007/01/19.
9. Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, Bono A, Kliment J, Montironi R, et al. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). Eur J Cancer. 2006;42(8):1062-7. Epub 2006/04/21.
10. Denberg TD, Glode LM, Steiner JF, Crawford ED, Hoffman RM. Trends and predictors of aggressive therapy for clinical locally advanced prostate carcinoma. BJU international. 2006;98(2):335-40. Epub 2006/08/02.
11. Maxwell V. Meng PRC. Treatment of Locally Advanced Prostate Cancer. Campbell-Walsh Urology. tenth ed: Saunders Elsevier. p. 2903-20.
12. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. BJU international. 2005;95(6):751-6. Epub 2005/03/30.
13. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. European urology. 1997;32(4):385-90. Epub 1997/01/01.
14. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. AJR American journal of roentgenology. 2009;192(6):1471-80. Epub 2009/05/22.
15. Pinto F, Totaro A, Palermo G, Calarco A, Sacco E, D'Addessi A, et al. Imaging in prostate cancer staging: present role and future perspectives. Urologia internationalis. 2012;88(2):125-36. Epub 2012/01/31.
16. Shariat SF, Karakiewicz PI, Roehrborn CG, Kattan MW. An updated catalog of prostate cancer predictive tools. Cancer. 2008;113(11):3075-99. Epub 2008/10/01.
17. Allison RR, Schulsinger A, Vongtama V, Grant P, Shin KH, Huben R. If you 'watch and wait', prostate cancer may progress dramatically. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1997;39(5):1019-23. Epub 1997/12/10.
18. Akre O, Garmo H, Adolfsson J, Lambe M, Bratt O, Stattin P. Mortality among men with locally advanced prostate cancer managed with noncurative intent: a nationwide study in PCBaSe Sweden. European urology. 2011;60(3):554-63. Epub 2011/06/15.
19. Mitchell CR, Boorjian SA, Umbreit EC, Rangel LJ, Carlson RE, Karnes RJ. 20-year survival after radical prostatectomy as initial treatment for cT3 prostate cancer. BJU international. 2012;110(11):1709-13. Epub 2012/09/01.
20. van den Ouden D, Davidson PJ, Hop W, Schroder FH. Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. The Journal of urology. 1994;151(3):646-51. Epub 1994/03/01.
21. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, Fuks Z, Zhang Z, Yamada Y, et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(9):1508-13. Epub 2010/02/18.
22. Crook JM, Perry GA, Robertson S, Esche BA. Routine prostate biopsies following radiotherapy for prostate cancer: results for 226 patients. Urology. 1995;45(4):624-31; discussion 31-2. Epub 1995/04/01.
23. Zietman AL, Westgeest JC, Shipley WU. Radiation-based approaches to the management of T3 prostate cancer. Seminars in urologic oncology. 1997;15(4):230-8. Epub 1998/01/08.
24. Chade DC, Shariat SF, Cronin AM, Savage CJ, Karnes RJ, Blute ML, et al. Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. European urology. 2011;60(2):205-10. Epub 2011/03/23.
25. Seabra D, Faria E, Dauster B, Rodrigues G, Fava G. Critical analysis of salvage radical prostatectomy in the management of radioresistant prostate cancer. International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology. 2009;35(1):43-8. Epub 2009/03/04.
26. van den Ouden D, Bentvelsen FM, Boeve ER, Schroder FH. Positive margins after radical prostatectomy: correlation with local recurrence and distant progression. British journal of urology. 1993;72(4):489-94. Epub 1993/10/01.
27. Joniau SG, Van Baelen AA, Hsu CY, Van Poppel HP. Complications and functional results of surgery for locally advanced prostate cancer. Advances in urology. 2012;2012:706309. Epub 2012/02/01.
28. Daly T, Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011(12):CD007234. Epub 2011/12/14.
29. Tomlinson RL, Currie DP, Boyce WH. Radical prostatectomy: palliation for stage C carcinoma of the prostate. The Journal of urology. 1977;117(1):85-7. Epub 1977/01/01.
30. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. European urology. 2009;55(2):261-70. Epub 2008/10/08.
31. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. European urology. 2008;54(2):344-52. Epub 2008/05/31.
32. Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. European urology. 2010;57(5):754-61. Epub 2010/01/29.
33. Steuber T, Budaus L, Walz J, Zorn KC, Schlomm T, Chun F, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. BJU international. 2011;107(11):1755-61. Epub 2010/10/15.
34. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. Cancer. 2001;91(1):66-73. Epub 2001/01/10.
35. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? The Journal of urology. 2003;169(3):849-54. Epub 2003/02/11.
36. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. The New England journal of medicine. 1999;341(24):1781-8. Epub 1999/12/10.
37. Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Voge D, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. The Journal of urology. 1996;156(6):1969-71. Epub 1996/12/01.
38. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. Urology. 2006;68(1):121-5. Epub 2006/06/30.
39. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. Cancer treatment reviews. 2009;35(1):9-17. Epub 2008/10/18.

Capítulo 94

Dr. Fernando Freire de Arruda
Dr. Gustavo Nader Marta

Câncer da próstata: radioterapia para o câncer localmente avançado

Palavras-chave: câncer de próstata, tratamento, radioterapia

Introdução

O câncer da próstata é a neoplasia mais frequente em homens e sua incidência vem se elevando nas últimas décadas. As principais razões para isso são o aumento na expectativa de vida, a presença marcante do estilo de vida ocidental (sedentarismo e dieta altamente calórica) e o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais apurados.

No Brasil, para o ano de 2012 estimam-se 60.180 casos novos de câncer da próstata. Esses valores correspondem a um risco de 62 casos novos a cada 100 mil homens.[1]

A terapêutica ideal para o câncer de próstata localizado ainda é objeto de controvérsias. Não existem estudos randomizados fase III comparando as modalidades de tratamento sendo todas elas efetivas no controle da doença.

Para facilitar as recomendações práticas de tratamento, o *National Comprehensive Cancer Network* (*NCCN*)[2] subdividiu os pacientes tradicionalmente considerados de alto risco e inclusos nos estudos randomizados fase III em três grupos. Os dois primeiros são: 1) doença clinicamente localizada de alto risco (tumor T3a ou escore de Gleason 8 - 10 ou PSA > 20 ng/mL); 2) doença localmente avançada de risco muito alto (tumor T3b - T4). Para esses pacientes, as principais opções terapêuticas são radioterapia externa associada com hormonioterapia de longa duração ou prostatectomia radical seguida ou não de radioterapia (RT) pós-operatória. O terceiro grupo compreende os pacientes com linfonodos positivos que são considerados metastáticos tendo a recomendação terapêutica de hormonioterapia exclusiva ou associada com RT.

O presente capítulo tem o objetivo de apresentar as indicações e principais resultados terapêuticos da radioterapia nesses três grupos de pacientes.

Radioterapia externa (teleterapia) com intenção radical

A radioterapia externa é utilizada há décadas no tratamento do câncer de próstata. Nos últimos 20 anos, observou-se uma substancial melhora técnica, decorrente da utilização de modernos sistemas de planejamento com a incorporação dos novos métodos de imagem como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. Surgiram as técnicas da radioterapia tridimensional conformacionada (RT3D) e a radioterapia com a intensidade modulada (IMRT), ambas propiciando maior entrega de dose na próstata protegendo os tecidos sadios adjacentes.

Escalonamento de dose

Diversos autores avaliaram o benefício do aumento da dose da radioterapia para a abordagem dos pacientes com tumor de próstata. Tem-se por meio de estudos prospectivos randomizados fase III que o escalonamento de dose promove maior controle bioquímico também nos pacientes com doença de alto risco (Tabela 1).

Peeters et al.[3] analisaram 664 pacientes (T1b-T4) tratados com radioterapia com dose de 68 Gy ou 78 Gy (21% receberam hormonioterapia neoadjuvante). O controle bioquímico em 5 anos foi superior no braço que recebeu 78 Gy (64% *versus* 54%). Não houve diferença em sobrevida global e toxicidade entre os grupos.

Pollack et al.[4] randomizaram (1993 a 1998) 305 pa-

Tabela 1. Escalonamento de dose.

Estudo	Número de pacientes	Características	Doses de tratamento	Resultados
Peeters et al.	669	T1b-T4	78 Gy *versus* 68 Gy	78 Gy: melhor sobrevida livre de falha de PSA 64% x 54%; p=0,02
Pollack et al.	305	T1-T3	78 Gy *versus* 70 Gy	78 Gy: melhor controle de PSA 62% x 43%; p=0.01 e SLM* 98% x 88%; p=0,05
Sathya et al.	104	T2-T3 N0	66 Gy *versus* 40 Gy + Irídio	75 Gy: melhor controle bioquímico 61% x 29%; p=0,002
Beckendorf et al.	306	T1b-T3N0M0 PSA < 50 ng/mL	70 Gy *versus* 80 Gy	80 Gy: menor falha bioquímica 39% *versus* 28%; p=0,036

**SLM: Sobrevida livre de metástases a distância.*

cientes com doença T1-T3 para receber 70 Gy ou 78 Gy. O controle bioquímico em 6 anos foi de 64% (70 Gy) e 70% (78%) - p = 0,03. O escalonamento de dose beneficiou preferencialmente os pacientes com PSA > 10 ng/mL (controle bioquímico 62% *versus* 43%; p = 0,01). Não houve diferença de sobrevida global. A toxicidade retal foi maior no grupo de 78 Gy (26% *versus* 12%; p = 0,001) enquanto a toxicidade em bexiga foi similar. A atualização desse estudo com seguimento mediano de 9 anos demonstrou que pacientes com doença de alto risco tiveram significativamente maior chance de apresentarem falha clínica e morrerem por câncer de próstata quando tratados com dose 70 Gy.[5]

Sathya et al.[6] estudaram em pacientes com câncer de próstata T2-T3 M0 se a adição de braquiterapia com implante de irídio (35 Gy) associada a teleterapia (40 Gy) era melhor do que o esquema de radioterapia externa convencional (66 Gy). Entre 1992 e 1997, 51 pacientes receberam tratamento bimodal; 53, teleterapia exclusiva. Com mediana de seguimento de 8,2 anos, observou-se 29% de falha bioquímica no tratamento combinado e 61% na monoterapia (p = 0,024). Não houve diferença nas taxas de sobrevida global entre os dois grupos.

Beckendorf (*GETUG 06 trial*)[7] randomizaram 306 pacientes com câncer de próstata localizado comparando a doses de 70 Gy e 80 Gy. Não foi permitida a utilização de hormonioterapia. Usando o critério de falha do RTOG (1997), a falha bioquímica em 5 anos foi maior no grupo que recebeu 70 Gy (39% *versus* 28%; p = 0,036). Para a definição de Phoenix, também houve maior falha no braço de radioterapia convencional (32% *versus* 23,5%; p = 0,09), porém sem significância estatística. Não houve diferença de toxicidade retal entre os dois grupos; toxicidade urinária foi superior no grupo tratado com 80 Gy (10% *versus* 17,5%; p = 0,046).

Assim sendo, o escalonamento de dose aumenta o controle bioquímico, não tendo impacto na sobrevida global. É possível que, após maior tempo de seguimento, possa existir algum ganho em sobrevida.

Radioterapia em linfonodos pélvicos

A radioterapia eletiva dos linfonodos pélvicos é ainda um tema controverso. Tenta-se relacionar o risco de envolvimento ganglionar com os níveis de PSA e o grau de Gleason. Dentro desse racional, os pacientes com doença de riscos intermediário e alto são os que apresentam maior probabilidade de apresentar doença pélvica subclínica metastática.[8]

Um estudo retrospectivo conduzido pela *Faculdade de Medicina de Yale* (EUA), de forma consecutiva, avaliou 277 pacientes com adenocarcinoma de próstata com risco de pelo menos 15% de envolvimento linfonodal que receberam radioterapia de próstata (209 pacientes) exclusiva ou associada com irradiação pélvica (68 pacientes - apresentavam doença mais avançada e agressiva). A taxa de sobrevida livre de recidiva bioquímica em 4 anos foi menor no braço que recebeu apenas radioterapia da próstata (69,4% *versus* 86,3%; p = 0,02). Para toda coorte o valor do PSA pré-tratamento, o Gleason, o uso de hormonioterapia e a irradiação pélvica foram preditores para sobrevida livre de recidiva bioquímica. A irradiação pélvica foi associada a um aumento da toxicidade gastrointestinal aguda (p = 0,048), porém sem diferença em toxicidades aguda geniturinária (p = 0,09) e tardia.[9]

Também de forma retrospectiva a série com 1832 pacientes da Universidade de Michigan (EUA) demonstrou em análise multivariada que a irradiação da pelve está associada com uma redução de risco relativo de 0,72 em relação à recidiva bioquímica inferindo que o maior benefício estaria mais pronunciado para os pacientes com doença de risco intermediário.[10]

A série do *Fox Chase Cancer Center*[11] reuniu 420 pacientes com risco de comprometimento ganglionar pélvico de pelo menos 15% que foram tratados com radioterapia exclusiva da próstata, radioterapia pélvica ou radioterapia minipélvica com e sem hormonioterapia de curta duração. A mediana da dose de radioterapia para a próstata variou de 74 a 82 Gy. Em análise multivariada a dose empregada na próstata foi o principal fator determinante de sobrevida livre de recidiva bioquímica

em 5 anos (p = 0,001). O uso de hormonioterapia e o tamanho do campo de radiação não se associaram a melhores taxas de controle bioquímico. Esse estudo sugere que o controle do tumor primário com doses maiores de radioterapia talvez seja mais importante que a cobertura dos gânglios pélvicos e a utilização de hormonioterapia.

Roach et al. (*RTOG 94-13*)[12] em estudo fase III desenhado para testar o papel da radioterapia pélvica e da hormonioterapia em pacientes com doença localizada e risco estimado de metástase ganglionar pélvica > 15% randomizaram os doentes para receber radioterapia em próstata (70,2 Gy) e pelve (50,4 Gy) ou radioterapia exclusivamente prostática (70,2 Gy). Os pacientes foram novamente randomizados para receber hormonioterapia neoadjuvante seguida de hormonioterapia concomitante (2 meses antes e 2 meses durante a radioterapia) ou hormonioterapia adjuvante por 4 meses após radioterapia. Observou-se que a radioterapia pélvica foi responsável por uma melhora da sobrevida livre de progressão em 4 anos quando comparada com a radioterapia prostática exclusiva (54% *versus* 47%, p = 0,02). Outro fato relevante foi a constatação de que a radioterapia pélvica associada à hormonioterapia neoadjuvante e concomitante resultou em maior sobrevida livre de progressão quando comparada aos demais braços do estudo (60% *versus* 44-50%, p = 0,008). No entanto, na atualização desse trabalho com 7 anos de seguimento, não houve diferença em sobrevidas livre de progressão e global entre os pacientes submetidos à hormonioterapia neo *versus* adjuvante e radioterapia pélvica comparada com radioterapia da próstata.[13]

Pommier et al.[14] recrutaram 444 pacientes no período de 1998 a 2004 com câncer de próstata T1b-T3 N0 pNx, M0 e os randomizaram para receber radioterapia da próstata (66 a 70 Gy) com ou sem irradiação pélvica (46 Gy). A hormonioterapia de curta duração (neoadjuvante e concomitante a radioterapia) foi permitida para os pacientes de alto risco. As sobrevidas livre de progressão e global em 5 anos foram similares nos dois grupos. Na análise multivariada, baixo risco de acometimento linfonodal e hormonioterapia foram associados com o aumento da sobrevida livre de progressão. Porém, na análise de subgrupo considerando esses fatores, não se observou benefício de se fazer irradiação pélvica. Também não houve diferença em relação às toxicidades aguda e tardia digestiva e qualidade de vida.

Dessa forma, não existe uma evidência clara na literatura sobre o benefício da radioterapia pélvica. Ademais, a maioria dos estudos fase III que abordaram essa questão foram feitos para pacientes com doença de risco intermediário que possivelmente beneficiam-se menos dessa estratégia terapêutica. Nos pacientes de alto risco, os principais estudos de RT e hormonioterapia empregaram a RT pélvica e esse fato respalda a sua indicação. A maioria dos estudos envolvendo radioterapia linfonodal utilizou doses convencionais para tratar a próstata (< 70 Gy), não sendo possível afirmar se o possível benefício da irradiação pélvica seria mantido numa comparação direta com doses escalonadas de radioterapia na próstata exclusiva ao redor de 78-80 Gy. Esperam-se os resultados dos estudos do RTOG 0815[15] (*A Phase III Prospective Randomized Trial of Dose-Escalated Radiotherapy with or without Short-Term Androgen Deprivation Therapy for Patients with Intermediate-Risk Prostate Cancer*) e RTOG 0924[16] (*Androgen Deprivation Therapy and High Dose Radiotherapy With or Without Whole-Pelvic Radiotherapy in Unfavorable Intermediate or Favorable High Risk Prostate Cancer: A Phase III Randomized Trial*) para ajudar a elucidar essa questão.

Terapia antiandrogênica (ADT) e radioterapia

O papel da terapia de deprivação androgênica associada à radioterapia é motivo de diversos estudos nas últimas décadas. Vários autores demonstraram a existência de regressão do câncer de próstata após bloqueio total dos androgênios; ou seja, há um evidente efeito inibitório da privação androgênica sobre o crescimento e proliferação de células malignas.

Radioterapia e terapia antiandrogênica *versus* terapia antiandrogênica exclusiva em pacientes de alto risco

O benefício da RT foi consistentemente demonstrado em estudos de fase III que compararam RT com ADT *versus* ADT isolado.[17-19]

Widmark et al.[17] randomizaram 875 pacientes com câncer de próstata localmente avançado em receber ADT exclusiva ou RT combinada com ADT. A incidência cumulativa de mortalidade câncer-específica e mortalidade global em 10 anos foram significativamente menores nos pacientes tratados com terapia bimodal (11,9% *versus* 23,9%; 29,6% *versus* 39,4%, respectivamente). Após 5 anos de seguimento, problemas urinários, retal e sexual foram ligeiramente mais frequentes no grupo da RT. Uma segunda publicação com o objetivo de avaliar a qualidade de vida desses pacientes mostrou que embora a adição de RT aumentasse significativamente alguns sintomas relacionados com o tratamento, eles não foram graves. Dado o benefício em sobrevida do tratamento combinado, o aumento de sintomas mostrou-se ser aceitável em comparação com o grupo ADT exclusivo.[20]

Warde et al.[18], avaliaram 1205 pacientes que foram randomizados entre ADT por período indeterminado (vida toda) com ou sem a adição de RT. Os pacientes tinham estádio clínico T3 ou T4 em 88% dos casos. O restante tinha doença clínica T2 com um PSA > 40 ng/mL ou com PSA > 20 ng/mL e um escore de Gleason 8 a 10. A terapia antiandrogênica consistiu de ou um agonista hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) ou orquiectomia bilateral. A dose total de RT foi de 65 a 69 Gy em 7 a 7,5 semanas de tratamento. Um relatório final desse estudo foi apresentado na reunião de 2012 da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO).[19] A sobrevida global em

10 anos aumentou significativamente com a combinação de RT e ADT em comparação com ADT isolado (55% *versus* 49%). Da mesma forma, a taxa de morte por câncer de próstata foi significativamente menor (15% *versus* 26%). O efeito da RT na toxicidade e qualidade de vida dos pacientes foi pequena. As taxas encontradas foram: toxicidade gastrintestinal > grau 3-0,5% ADT e 0,3% ADT + RT; diarreia > grau 3-0,7% ADT e 1,3% ADT + RT; toxicidade urinária > grau 3-2,3% em ambos os grupos.

Radioterapia e terapia antiandrogênica *versus* radioterapia isolada

O benefício de se associar ADT à radioterapia em pacientes com câncer de próstata de alto risco já foi avaliado e confirmado por estudos randomizados prospectivos fase III.

No RTOG 86-10,[21] 471 homens com tumores T2-T4 foram randomizados para RT com ou sem ADT (gosserrelina + flutamida). ADT foi administrada por 2 meses antes e 2 meses durante a RT. Com um seguimento mediano de 12,5 anos, o uso de ADT diminuiu significativamente a mortalidade doença-específica, sobrevida causa-específica (23% *versus* 36%), metástases a distância (SLM) (35% *vs* 47%) e falha bioquímica (65% *versus* 80%) e aumentou a sobrevida livre de doença (SLD) (11% *versus* 3%). A sobrevida global aumentou em 10 anos (11% *versus* 3%) porém esse dado não foi estatisticamente significativo (p = 0.12).

No EORTC 22863,[22] 415 homens com câncer de próstata de alto risco (T1-T4 N0) foram randomizados para RT isolada *versus* RT + gosserrelina por 3 anos (começando no primeiro dia da RT) + ciproterona (150 mg/dia) por 1 mês, começando uma semana antes da goserelina. Com um seguimento mediano de 9 anos, foi encontrado benefício com a adição de ADT de SLD em 10 anos quando comparado com o grupo de RT isolada (48% *versus* 23%). Igualmente houve ganho na sobrevida global em 10 anos a favor da combinação (58% *versus* 40%).

Já no RTOG 85-31,[23] 977 homens com câncer de próstata estádio cT3 ou pT3 com ou sem acometimento linfonodal foram randomizados para receber goserelina adjuvante por longo tempo (começando na última semana da RT e indefinidamente ou até progressão de doença) *versus* RT isolada e observação. A adição de ADT foi responsável por diminuir significativamente as taxas de falha local (23% *versus* 38%) e metástase a distância (24% *versus* 39%). As taxas de sobrevida global e sobrevida causa-específica também foram significativas (49 *versus* 39% e 22 *versus* 16% respectivamente). Em análise de subgrupo houve uma sugestão de que apenas homens com Gleason alto (7,8,9 e 10) se beneficiariam desses resultados, sem ganho naqueles com Gleason (2 a 6).

Sabemos que pode haver um risco aumentado de doença cardiovascular em pacientes cardiopatas tratados com ADT.[24] No entanto, os benefícios da ADT parecem superar os riscos em pacientes tratados adequadamente com ADT. Uma metanálise com dados incorporados de oito ensaios clínicos randomizados de fase III mostrou que a incidência de morte cardiovascular não foi significativamente diferente entre aqueles tratados ou não com ADT.[25]

Dessa forma, a associação ADT e RT deve ser utilizada para a abordagem dos pacientes com câncer de próstata de alto risco, especialmente aqueles que não apresentam comorbidades cardíacas. Talvez exista um subgrupo de doentes que, apesar de classificados como de alto risco, apresentem características mais favoráveis e se beneficiem menos da ADT. Estudos futuros podem ajudar a selecionar esses indivíduos que poderiam ser tratados com RT exclusiva sem impactar negativamente na sobrevida.

Duração e tempo de ADT

O tratamento prolongado com ADT demonstrou ser benéfico em homens com câncer de próstata de alto risco e pode também ser eficaz em homens com doença de risco intermediário.[26-31]

No maior dos estudos, o RTOG 92-02, 1554 homens, com câncer de próstata estádio T2c-T4, receberam 4 meses de goserelina e flutamida (2 meses antes e 2 meses durante a RT) e foram randomizados para 24 meses de goserelina adicional ou nenhuma terapia adjuvante.[27,28]

Na atualização mais recente desse estudo, a adição de ADT reduziu significativamente a taxa de falha bioquímica em 10 anos, (52% *vs* 68%) recorrência local (12% *versus* 22%) e metástases a distância (15% *versus* 23%). Também houve benefício em 10 anos na SLD e sobrevida causa específica (23 *versus* 13% e 88 *versus* 84% respectivamente), mas não em sobrevida global (54% *versus* 52%). Em uma análise pós-randomização, a sobrevida em 10 anos aumentou significativamente com adição de ADT de longo prazo num subgrupo de homens com Gleason 8 a 10 (45% *vs* 32%).

O benefício também foi demonstrado no estudo do EORTC 22961.[32] Nele, 970 homens com câncer de próstata localmente avançado ou com linfonodos acometidos (T1-2, N1-N2 ou T2c-4, N0-N2) foram submetidos à RT e 6 meses de bloqueio androgênico completo. Foram randomizados para observação ou ADT por mais 2,5 anos. Com seguimento mediano de 6,4 anos o curso prolongado de ADT mostrou uma redução significativa em mortalidade global comparado com apenas 6 meses de tratamento (15,2% *versus* 19%).

A principal desvantagem do uso de ADT por um período prolongado é a maior ocorrência de efeitos colaterais clinicamente importantes. Estes incluem a impotência, perda da libido, osteoporose e doença cardiovascular.[33]

Hoje ainda é incerto o tempo ideal para se fazer a RT em pacientes tratados com ADT neoadjuvante. Na maioria dos estudos, a RT começa 2 meses após a introdução de ADT. O benefício de atrasar o início da radioterapia até que uma resposta máxima do efeito do ADT seja alcançada está em estudo no RTOG 99-10, que compara dois meses *versus* sete meses de ADT neoadjuvante antes

da RT em homens com câncer da próstata risco intermediário. O recrutamento já foi fechado, porém os resultados ainda estão pendentes.

Pacientes com linfonodos pélvicos positivos

Os pacientes com câncer de próstata avançado com linfonodos pélvicos acometidos devem ser avaliados com especial atenção. Não existem estudos randomizados publicados que testaram a utilização de ADT isolada ou RT associada com ADT para a abordagem exclusiva desses indivíduos.

O estudo do RTOG 8531[23] com um total de 977 pacientes incluiu 173 com linfonodos positivos. O resultado foi que a associação RT e ADT aumentou significativamente a sobrevida global (62% *versus* 38% em 9 anos), sobrevida livre de progressão bioquímica (10% *versus* 4% em 9 anos) quando comparada com os doentes que receberam RT exclusiva.

Zagars et al.[34] retrospectivamente avaliaram 255 pacientes com linfonodos patológicos positivos tratados com ADT exclusiva ou associado com RT da próstata com dose de 70 Gy. Após 10 anos de seguimento, adição da RT impactou significativamente no controle bioquímico (25% *versus* 80%) e sobrevida global (46% *versus* 67%).

Da Pozzo et al.[35] publicaram um estudo retrospectivo com 250 pacientes linfonodo-positivos submetidos a prostatectomia radical que receberam de forma adjuvante ADT exclusiva (48%) ou ADT e RT (52%). Sessenta e quatro porcento dos indivíduos foram tratados com RT prostática e pélvica. Na análise multivariada, a RT foi fator preditivo de melhor controle bioquímico e de sobrevida câncer-específica. Os pacientes tratados com ADT exclusiva tiveram risco 2,6 vezes maior de morrer por câncer de próstata quando comparados com os doentes que receberam RT e ADT.

Dessa forma, apesar do menor nível de evidência médica, parece que o tratamento combinado com RT e ADT deve ser indicado para a abordagem dos pacientes com câncer de próstata avançado com linfonodos positivos.

Toxicidade da radioterapia

A morbidade da radioterapia está mais comumente associada com os efeitos colaterais gastrointestinais, geniturinários e sexuais. O instrumento mais empregado para avaliar a toxicidade aguda e tardia dos pacientes submetidos à radioterapia é a preconizada pelo *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) e *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)[36] sendo que a frequência e intensidade com que eles acontecem estão muitas vezes relacionados com a dose e a área irradiada.

Toxicidade gastrointestinal

As manifestações gastrointestinais mais usuais durante o tratamento são retite e enterite, sendo que a última está mais presente quando a radioterapia da região pélvica engloba o volume-alvo. Diversas séries envolvendo diferentes técnicas de radioterapia demonstraram que a taxa de retite pode variar de 2% a 40%. Importante ressaltar que a incidência de toxicidade grau 3 ou maior em homens tratados com doses altas (≥74 Gy) é de 1 a 5%.[37,38] Os principais sintomas associados são cólicas, tenesmo, urgência e aumento da frequência da defecação; podem ocorrer sangramentos esporádicos. Após 1 a 2 meses do término do tratamento, observa-se normalmente o desaparecimento dessas queixas. O manejo clínico inclui alteração da dieta e o uso de antidiarreicos, anti-inflamatórios não-esteroides e esteroides.[39,40]

A cronificação desses sintomas ocorre na minoria dos pacientes e a estenose retal, incontinência fecal e perfurações são eventos extremamente raros.[41,42]

Toxicidade geniturinária

Os sintomas urinários são relativamente comuns sendo que a grande parte dos pacientes apresenta queixas com disúria, polaciúria, noctúria, uretrite e urgência que habitualmente desaparecem em até 30 dias após o final da radioterapia.[43]

Os efeitos tardios e duradouros são improváveis, assim como as taxas de incontinência urinária que são menores do que 1% nos pacientes sem história prévia de cirurgia.[44] Quando presentes pode haver estenose uretral, cistite, contratura de bexiga e hematúria.[45]

Disfunção erétil

Não é tarefa simples avaliar a disfunção erétil em pacientes tratados com radioterapia. Muitas variáveis devem ser colocadas, como a utilização ou não de hormonioterapia, presença ou não de comorbidades e potência sexual prévia à irradiação.[46]

Os dados provenientes de séries mais atuais apontam taxas de disfunção erétil que variam de 30% a 45% e esses valores podem ser mais expressivos com o passar do tempo.[47,48] Uma metanálise avaliou 54 artigos (5341 pacientes) e estimou que a probabilidade de manter a função erétil varia significativamente conforme o tratamento. Após 2 anos: 60% com braquiterapia e teleterapia; 52% com teleterapia exclusiva; 25% com prostatectomia radical (*nerve sparing*). O resultado disponível com braquiterapia isolada após 1 ano: 76%.[49]

Técnicas mais modernas de radioterapia (como por exemplo, IMRT) podem proteger estruturas penianas (corpo esponjoso e bulbo peniano) contribuindo para melhora dos resultados funcionais.[50,51] Além disso, as medicações disponíveis no mercado como citrato de sildenafil, tadalafila e cloridrato de vardenafila são capazes de aumentar a potência sexual de forma significativa e satisfatória.[52]

Fadiga

A fadiga é um evento comum nos pacientes submetidos à radioterapia. Não se conhece ao certo os mecanismos fisiopatológicos de sua origem. Sabe-se que aproximadamente 40% dos homens apresentam queixa de fadiga durante o

tratamento;[53] a atividade física é capaz de atenuar e melhorar os sintomas por ela causados que na maioria das vezes são de intensidade leve a moderada e não incapacitantes.[54]

Segundas neoplasias

Existe um risco aumentado de segunda neoplasia nos pacientes com câncer de próstata tratados com radioterapia apesar de a magnitude desse efeito ser pequena. Isso foi avaliado em um estudo populacional do banco de dados norte-americano - *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)*. O risco de uma segunda neoplasia foi analisada em mais de vinte mil indivíduos submetidos a radioterapia ou prostatectomia radical no período de 1988 e 2003. Os riscos relativos de desenvolver câncer de bexiga para aqueles tratados com teleterapia exclusiva, braquiterapia e teleterapia combinada com braquiterapia em relação à prostatectomia radical foram, respectivamente, 1,88, 1,52 e 1,85. Embora essas diferenças tenham sido estatisticamente significativas, o aumento absoluto do risco de câncer de bexiga foi de aproximadamente 1% em 10 anos em comparação com pacientes tratados com cirurgia. O risco aumentado de câncer retal foi menos pronunciado (risco relativo de 1,26 com teleterapia isolada).[55]

Importante ressaltar que o risco de morrer por doença maligna secundária em 15 anos é muito pequeno e parece ser de grandeza semelhante à mortalidade perioperatória associada com a prostatectomia radical.[56,57]

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer. Incidência de Câncer no Brasil. Estimativa 2012. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5. Acesso em: 25/01/2012.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guideline for treatment of cancer by site. Prostate cancer. Disponível em: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Acesso em 10/12/2012.
3. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol. 2006;24(13):1990-6.
4. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;53(5):1097-105.
5. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, Pollack A.Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;79(5):1310-7.
6. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, Lukka HR, Levine M. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. J Clin Oncol. 2005;23(6):1192-9.
7. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdain S, Bachaud JM, Maingon P, Hannoun-Levi JM, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay M, Dubray B, Lagrange JL, Luporsi E, Bey P. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80(4):1056-63.
8. Roach M 3rd, Marquez C, Yuo HS, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;28:33-7.
9. Aizer AA, Yu JB, McKeon AM, Decker RH, Colberg JW, Peschel RE. Whole pelvic radiotherapy versus prostate only radiotherapy in the management of locally advanced or aggressive prostate adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;75(5):1344-9.
10. Pan CC, Kim KY, Taylor JM, McLaughlin PW, Sandler HM. Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;53(5):1139-45.
11. Jacob R, Hanlon AL, Horwitz EM, Movsas B, Uzzo RG, Pollack A. Role of prostate dose escalation in patients with greater than 15% risk of pelvic lymph node involvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(3):695-701.
12. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. J Clin Oncol. 2003;21:1904-11.
13. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR Jr.An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(3):646-55.
14. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, Wagner JP, Hay MH, Beckendorf V, Suchaud JP, Pabot du Chatelard PM, Bernier V, Voirin N, Perol D, Carrie C. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. J Clin Oncol. 2007;25(34):5366-73.
15. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Disponível em:http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0815.
16. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Disponível em:http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0924.
17. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet 2009; 373:301.
18. Warde P, Mason M, Ding K, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet 2011; 378:2104.
19. Mason MD, et al. Final analysis of intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) plus radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP) (NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK, INT: T94-0110) (abstract #4509). J Clin Oncol 2012.
20. Fransson P, Lund JA, Damber JE, Klepp O, Wiklund F, Fosså S, Widmark A; Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3. Quality of life in patients with locally advanced prostate cancer given endocrine treatment with or without radiotherapy: 4-year follow-up of SPCG-7/SFUO-3, an open -label, randomised, phase III trial. Lancet Oncol. 2009;10(4):370-80.
21. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. J Clin Oncol 2008; 26:585.
22. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol 2010; 11:1066.
23. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61:1285.
24. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA. 2008;299(3):289-95.

25. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2011; 306:2359.
26. Laverdière J, Gomez JL, Cusan L, et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37:247.
27. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. J Clin Oncol 2003; 21:3972.
28. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2008; 26:2497.
29. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med 2009; 360:2516.
30. Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. J Clin Oncol 2009; 27:2137.
31. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. Lancet Oncol 2011; 12:451.
32. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med 2009; 360:2516.
33. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol 2006; 24:4448.
34. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. Urology. 2001;58(2):233-9.
35. Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A, Suardi N, Salonia A, Bertini R, Gallina A, Bianchi M, Fantini GV, Bolognesi A, Fazio F, Montorsi F, Rigatti P. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. Eur Urol. 2009;55(5):1003-11.
36. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;31(5):1341-6.
37. Ryu JK, Winter K, Michalski JM, Purdy JA, Markoe AM, Earle JD, Perez CA, Roach M 3rd, Sandler HM, Pollack A, Cox JD. Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, level III (79.2 Gy). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54(4):1036-46.
38. Beckendorf V, Guérif S, Le Prisé E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdin S, Bachaud JM, Maingon P, Lagrange JL, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay MH, Dubray B, Luporsi E, Bey P. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60(4):1056-65.
39. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37(1):3-11.
40. Henson C. Chronic radiation proctitis: issues surrounding delayed bowel dysfunction post-pelvic radiotherapy and an update on medical treatment. Therap Adv Gastroenterol. 2010;3(6):359-65.
41. Shipley WU, Zietman AL, Hanks GE, Coen JJ, Caplan RJ, Won M, Zagars GK, Asbell SO. Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: a review with an update in patients with stages T1 and T2 tumor. J Urol. 1994;152(5 Pt 2):1799-805.
42. Haddock MG, Sloan JA, Bollinger JW, Soori G, Steen PD, Martenson JA; North Central Cancer Treatment Group. Patient assessment of bowel function during and after pelvic radiotherapy: results of a prospective phase III North Central Cancer Treatment Group clinical trial. J Clin Oncol. 2007;25(10):1255-9.
43. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, Lebesque JV, Koper PC. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(4):1019-34.
44. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. J Natl Cancer Inst. 2004;96(18):1358-67.
45. Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, McAninch JW, Duchane J, Carroll PR; CaPSURE Investigators. J Urol. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. 2007;178(2):529-34; discussion 534.
46. Roach M 3rd, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3 Suppl):S130-4.
47. Chen RC, Clark JA, Talcott JA. Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. J Clin Oncol. 2009;27(24):3916-22.
48. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Eley JW, Stephenson RA, Harlan LC. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. J Natl Cancer Inst. 2000;92(19):1582-92.
49. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54(4):1063-8.
50. Buyyounouski MK, Horwitz EM, Price RA, Hanlon AL, Uzzo RG, Pollack A. Intensity-modulated radiotherapy with MRI simulation to reduce doses received by erectile tissue during prostate cancer treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58(3):743-9.
51. Fisch BM, Pickett B, Weinberg V, Roach M. Dose of radiation received by the bulb of the penis correlates with risk of impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. Urology. 2001;57(5):955-9.
52. Incrocci L, Koper PC, Hop WC, Slob AK. Sildenafil citrate (Viagra) and erectile dysfunction following external beam radiotherapy for prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;51(5):1190-5.
53. Danjoux C, Gardner S, Fitch M. Prospective evaluation of fatigue during a course of curative radiotherapy for localised prostate cancer. Support Care Cancer. 2007;15(10):1169-76.
54. Truong PT, Berthelet E, Lee JC, Petersen R, Lim JT, Gaul CA, Pai H, Blood P, Ludgate CM. Prospective evaluation of the prevalence and severity of fatigue in patients with prostate cancer undergoing radical external beam radiotherapy and neoadjuvant hormonetherapy. Can J Urol. 2006;13(3):3139-46.
55. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. J Urol. 2008;180(5):2005-9; discussion 2009-10.
56. Herr HW, Carver B. Point: effect of radiation-associated second malignancies on prostate cancer survival.Urology. 2008;72(5):968-70.
57. Oh KS, Sandler HM. CounterPoint: second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: keeping perspective. Urology. 2008;72(5):971-3.

Capítulo 95

Dr. Stênio de Cássio Zequi
Dr. Gustavo Cardoso Guimarães
Dr. Pedro Rogério Neves
Dr. Marcelo L. Bendhack

Câncer da próstata: terapia focal – racional, indicações e resultados

Palavras-chave: câncer de próstata, terapia focal, lesão índice, HIFU focal, HIFU de salvamento, crioterapia focal, braquiterapia focal, eletroporação, terapia fotodinâmica

Introdução

A partir da popularização do emprego do PSA e de inúmeras campanhas de rastreamento e apelos midiáticos, é crescente em todo o mundo o diagnóstico do câncer da próstata (CP), principalmente em suas fases iniciais, quando assintomáticos.[1,2] Estima-se que o diagnóstico do CP localizado anteceda em cerca de 3 a 12 anos a ocorrência de sintomas, fenômeno conhecido como *"lead time bias"*.[1] Desse modo, inúmeros pacientes portadores de CP localizados são submetidos a tratamentos radicais (prostatectomia radical (PR), radioterapia externa (RT), braquiterapia (BT), crioterapia (CT) e Ultrassonografia de Alta intensidade Focada (HIFU), que envolvem toda a glândula, independentemente da extensão e agressividade de doença. Embora os índices de cura e de controle de doença sejam satisfatórios, esses tratamentos causam transtornos urinários, sexuais e disfunções orgásmicas. Apenas uma minoria dos pacientes passa incólume aos tratamentos. Por estes e outros motivos, recentemente, *US Task Force*, em consonância com outros grupos, tem desaconselhado o rastreamento e diagnóstico precoce.[3] O PIVOT *trial* mostrou que tumores de baixo risco têm mortalidade similar quando tratados ou observados.[4]

Ressalta-se que todos os métodos radicais, que tratam de toda a glândula, apresentam recidivas entre 10 a 50%.[5]

O acompanhamento vigiado e a intervenção postergada, estabelecidos em protocolos conhecidos como *"Active Surveillance* (AS)"[6] foram propostos visando minimizar efeitos colaterais do tratamento do CP. Entretanto, os programas de AS só são aplicáveis a uma minoria de indivíduos, extremamente selecionados, portadores de lesões mínimas de baixo risco e que se enquadrem em várias exigências de recrutamento e seguimento. Além disso, o AS é criticado pelo risco de subestadiamento do CP[7], além de promover ansiedade aos pacientes e familiares pelo "não tratamento do câncer".

A maioria dos CP são multifocais e não homogêneos, podendo apresentar diferentes padrões de Gleason em distintas áreas, o que teoricamente poderia desencorajar o emprego de terapia focal (TF). Entretanto, 17 a 20% dos portadores de CP apresentam lesões localizadas, sendo candidatos a algum tipo de TF.[5] A filosofia principal da TF é tratar apenas a lesão isolada, minimizando a toxicidade para os tecidos prostáticos não neoplásicos. Após a TF, deve-se monitorizar o paciente e, se necessário, oferecer resgates efetivos caso recidivem. É mister que a TF não comprometa as taxas de cura e de controles clínico e bioquímico, usualmente obtidos com as terapêuticas clássicas.

Nas últimas décadas, verifica-se uma tendência para o diagnóstico precoce do CP em função das estratégias de rastreamento tanto formais como informais. Apesar da controvérsia sobre a validade desta estratégia, o efeito tem sido a identificação de tumores menores, numa fase inicial, que ocupam apenas 5-10% do volume da próstata, com maior propensão para a doença unifocal ou unilateral[8],sendo passíveis de TF.

Terapias focais têm sido realizadas com tecnologias ablativas: crioterapia, ultrassonografia de alta intensidade focada (HIFU - *High Intensity Focused Ultrassound*) ou terapia fotodinâmica e braquiterapia focal. Até o momento, vários grupos têm proposto que o tecido prostático não neoplásico possa não ser tratado, na expectativa de que a função geniturinária possa ser preservada e o tumor tratado

adequadamente.[1] Embora a TF não seja o padrão para os homens com CP confinado ao órgão, é uma das abordagens terapêuticas com o potencial futuro mais atraente.

Uma das maiores limitações da TF é o risco do subestadiamento. Boa parte dos pacientes rotulados como tendo tumores de pequena monta e de baixo risco pode na verdade albergar neoplasias com significado clínico.[9] Quando submetidos a prostatectomia radical, mais de 50% destes apresentam neoplasias com maior grau de Gleason e mais de 10% doença não confinadas ao órgão.[9] Assim, a semelhança do que se verifica para candidatos a protocolos de vigilância ativa, também para candidatos a TF a tendência é a solicitação de biópsias confirmatórias com múltiplos fragmentos, sob sedação. Em alguns centros, realiza-se a biópsia por meio de "*templates*" perineais com mapeamento tridimensional[10], com remoção de algumas dezenas de fragmentos para então tratar as lesões focais. A literatura tem demonstrado que a associação de "*templates*" perineais com técnicas de ressonância nuclear magnética multiparamétrica[11] podem permitem maior acurácia diagnóstica.

Na oncologia, o emprego de tratamentos conservadores se popularizou em várias neoplasias como as mamárias.[12] Dentre várias neoplasias urológicas, os tratamentos focais têm ganho relevância, como se verificou com o a nefrectomia parcial eletiva, mesmo com rins contralaterais normais.[13] Recentes guias de conduta autorizam ampla redução de margens cirúrgicas e amputações parciais de glande em carcinoma peniano.[14] Menos populares são os protocolos de preservação vesical[15] em lugar da cistectomia. Em casos de neoplasias uroteliais distais, ou em lesões de bacinete de baixos grau e estádios, ureterectomias parciais ou técnicas ablativas focais, anterógradas ou retrógradas, respectivamente têm sido lentamente incorporadas à prática.[16]

Terapia focal (TF) definição

A TF é uma opção alternativa de tratamento emergente, com grandes perspectivas de unir controle do câncer a redução da morbidade. O desafio atual das modalidades de TF é tratar apenas tumores localizados. Ademais, a maioria dos procedimentos empregados na TF são rápidos, com curta internação, sessão única e requerem mínima anestesia.

O objetivo da TF pode ser resumido na intenção de tratar de um tumor restrito ao órgão, clinicamente significativo (lesão índice) e ao mesmo tempo poupar as demais regiões da glândula que não contêm a neoplasia ou que contenham apenas pequenos tumores clinicamente insignificantes. Dessa forma, os feixes neurovasculares e o esfíncter urinário poderão ser preservados em sua quase totalidade.[5,17,18]

A definição apresentada num consenso sobre TF, em 2010, foi o seguinte: "terapia focal é um tipo de tratamento que visa erradicar um câncer já identificado dentro da próstata e, ao mesmo tempo, preservar tecido prostático não acometido com o objetivo de preservar as funções geniturinárias".[19]

Lesão-índice

O conceito de TF permanece controverso entre a comunidade urológica pelo fato de o CP ser frequentemente multifocal. Esse conceito tem sido questionado recentemente e esta multifocalidade tem sido descrita em séries modernas com uma variação de 50% a 87% dos casos de prostatectomia radical. Por conseguinte, até 33% dos casos de CP são unifocais.[19,20,21] O grupo da *Universidade de Stanford* instituiu o conceito de lesão-índice, ou lesão primária como a lesão clinicamente significativa e que esse volume (aproximadamente 0,5 ml) é o que se apresenta como preditiva de progressão.[19,20,22,23] Em geral é a maior lesão e corresponde a um risco de 10% da extensão extraprostática.[24] Por meio de estudos biológicos, acredita-se que a lesão-índice seja a determinante de tumores localmente avançados ou metastáticos e usualmente a grande maioria da demais lesões periféricas secundárias são menores e em sua maioria Gleason 6 (3+3).[25] Contudo, existem relatos de tumores significativos (de acordo com gradução de Gleason) nas lesões secundárias e mesmo sobre a ocorrência mais de uma lesão-índice num mesmo paciente. Alterações cromossômicas presentes nas lesões-índice nem sempre são as mesmas encontradas nos linfonodos metastáticos, demonstrando que no caso de CP avançado, as lesões não índice possam gerar metastases.[26] Não sabemos se esse risco existe em lesões confinadas ao órgão. Permanecem dúvidas se devemos tratar todas as lesões visíveis, ou apenas as lesões-índice e promover observação vigilante das demais.[17]

Adicionalmente, o CaPSURE (EUA) demonstrou que a proporção de pacientes com câncer unilateral de pequeno volume e baixo risco aumentou de 29,8% no período entre 1989-1992 para 45,3% entre 1999-2001.[21] Mais recentemente, Mouraviev et al.[27] relataram doença unilateral e/ou unifocal em 13%-67% dos pacientes.

Embora a ideia de tratamento focal seja simples, a aplicação em CP encontra dificuldades: critérios de seleção de pacientes, localização precisa da lesão, visualização e caracterização significativa do câncer, precisa orientação de energia ablativa para a área-alvo e validação oncológica dos resultados. Enquanto não existe consenso para os critérios de seleção de pacientes, a identificação de candidatos se baseia em características clínicas, estratégias de biópsia, histologia e localização do tumor, e os exames de imagem, de acordo com a revisão da literatura.

Várias modalidade de energia estão disponíveis e resultados preliminares estão sendo publicados, porém estudos prospectivos são necessários para validar o potencial de cada técnica. Assim, ainda é cedo para se comparar a eficácia de cada uma delas entre si.

Dentre as técnicas ablativas disponíveis para TF, estão o HIFU, a Crioterapia, a Terapia Fotodinâmica, a Ablação Focal a Laser, a Terapia Termal Intersticial por Micro-ondas, a Ablação Intersticial por Radiofrequência, a Eletroporação, a Termoterapia por Nanopartículas, a Braquiterapia (BT) e outras formas de Radioterapia (RT), como prótons e "*Cybernife*".

A seleção de pacientes

Consensos internacionais

Conforme supracitado, um dos maiores desafios para a aplicação da TF é a seleção de pacientes. Portadores de doença localmente avançada e com extravasamento capsular não são candidatos a TF. Não há ainda uma definição consagrada e na literatura há diversas variações. Destacaremos os critérios de seleção estabelecidos por dois importantes Painéis de Consenso Internacional, recentemente realizados.[17]

O primeiro painel ocorreu em 2007, durante o *International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigm* (ITF-FLP),[18] o qual fez uso da opinião de especialistas, com base na literatura revisada para definir critérios de seleção de pacientes e diretrizes de pesquisas futuras.

O segundo consenso se realizou em junho de 2009, por meio da votação em três níveis de especialistas multidisciplinares submetidos a entrevistas e questionários semiestruturados, durante o *2nd International Workshop on Focal Therapy and Imaging in Prostate and Kidney Cancer* (IWFTI).[19] No quadro 1 encontramos os critérios de seleção preconizados por ambos, que divergem entre si.

Quadro 1. Consensos Internacionais de Critérios de Seleção para Terapia Focal do adenocarcinoma de próstata.* *International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigm; **2nd International Workshop on Focal Therapy and Imaging in Prostate and Kidney Cancer.*[17]

	ITF-FLP*	IWFTI**
Critérios clínicos	Estádio clínico ≤ T2 PSA < 10 ng/mL PSAD < 0,15 ng/dl/cc PSAV < 2 ng/mL/ano no ano antecedente a biópsia	Estádio clínico ≤ T2N0M0 PSA < 20 ng/mL Expectativa de vida > 10 anos
Biópsia: Técnica e número de fragmentos	Transretal ≥ 12 fragmentos Gleason ≤ 3+3 ≤ 20% de câncer em cada fragmento ≤ 7 mm de câncer em cada fragmento ≤ 33% do total de fragmentos acometidos	Biópsia transperineal mapeada Template com "*grid*" de 5 mm Gleason escore ≤ 4+3
Lateralidade e focalidade	Estadiamento radiológico ≤ T2c Lesão única ≤ 12 mm ≤ 10 mm de contato com a cápsula	Estadiamento radiológico ≤ T2b Ausência de tumor primário ou apical

Abern MR, Tsivian Mand Polascik T J. Curr Urol Rep (2012) 13:160–169.[17]

O PSA não é marcador ideal de evolução clínica e tampouco é acurado na predição do volume tumoral ou mesmo de resposta terapêutica. Não se sabe ao certo o seu real valor como ferramenta de seleção de candidatos à TF. Quanto aos derivativos do PSA, como a PSAV, PSAD, só foram testados para tratamentos de glândula total e seu uso para TF é um extrapolamento desses achados. Estima-se que talvez a PSAD < 0,8 ng/mL/cc seja o valor ideal para um tumor unilateral ou de baixo volume.[28]

A idade é um critério pouco preciso e não sabemos se é decisivo na TF. Desconhecemos se idosos podem ser submetidos a TF ou seriam melhor abordados por meio de protocolos de AS. Assim, na maioria das séries, recrutam-se homens com expectativa de vida superior a 10 anos, a semelhança dos tratamentos radicais tradicionais.[17]

As biópsias transretais tradicionais, empregadas para tratamento de glândula total, apresentam cerca de 30% de subestadiamento. Assim, condição primordial para a realização da TF é uma representação mais extensa da glândula em sua totalidade. Para tal, existem algumas possibilidades. Além disso, as biópsias transretais representam principalmente as regiões posterolaterais da glândula e não recolhem amostras das regiões anteriores, as quais são representadas nas abordagens transperineais. Mesmo abordagens de 24 fragmentos por via transretal falham na detecção de tumores unilaterais.[29]

O emprego da biópsia transperineal tridimensional (BTT), com distância de 0,5 cm entre as punções, permite uma acurácia de cerca de 95% para detecção de tumores ≥ 0,5 cc entre as punções.[30] Recente série, empregando esta metodologia, removeu em média 56 fragmentos de cada paciente e permitiu uma supergraduação do escore de Gleason em 28% dos casos e promoveu um superestadiamento de 37%.[10]

Numa série de 18 pacientes submetidos a hemiablação com HIFU de lesões unilaterais detectadas por meio de BTT, após um ano foi encontrada positividade na biópsia em 02 casos, ambos para Gleason 6, de baixo volume, por meio de biópsia de áreas suspeitas à RM.[30]

Métodos de imagem

Frente à limitação da ultrassonografia (USG) com escalas de cinza, recentes pesquisas são realizadas com emprego de USG colorido e com contraste ultrassonográfico, com melhor acurácia, aproximando-se da ressonância magnética (RM) que parece ser o método mais adequado na detecção dos focos neoplásicos.[5,17]

Avanços nas técnicas de RM fornecem, além de características morfológicas, características funcionais do órgão. Destes, o melhor exemplo é a RM multiparamétrica (RMMP), na qual aspectos de difusão tecidual, enxágue, concentração de contraste e do metabolismo (espectroscopia) são obtidos. Com isso, eleva-se a possibilidade de localização de lesões, mesmo em zona transicional e inclusive em rebiópsias.[31] O acoplamento entre a RM de 3 Tesla e a USG em tempo real, pode melhorar sensivelmente o direcionamento de biópsias em comparação às biópsias transretais de 12 fragmentos, e talvez no futuro, com a melhor especificidade da RM, possamos reduzir o número de fragmentos.[31] Na atualidade, as biópsias de

saturação transretais parecem insuficientes para detectar, com segurança, tumores unilaterais.[17]

Recentemente um painel de especialistas concluiu que a USG transretal, embora facilmente disponível e bastante utilizada, não é o meio ideal para identificação de lesões para TF, mesmo com emprego de USG doppler, USG transretal com contraste ou mesmo elastografia.[32] Necessitamos de melhorias nesse método. No momento, a melhor maneira de otimização do USG transretal é por meio da coleta de um grande número de fragmentos.[32]

Escore de Gleason

Embora alguns grupos sejam mais conservadores e submetam a TF apenas pacientes com escore de Gleason ≤ 6, conforme preconizado pelo ITF-FLP, não há consenso sobre a importância do escore de Gleason na escolha dos candidatos. Séries contendo pacientes com escores Gleason ≥ 7 foram já publicadas[30], alguns recebendo neoadjuvância hormonal.[33] No estudo de Truesdale et al.[34] comparou-se pacientes que preenchiam os critérios da ITF-FLP *versus* pacientes com escores de Gleason maior. A recorrência bioquímica ou em biópsias não foi determinada pelo escore de Gleason, mas sim pela presença de 3 ou mais fragmentos positivos na biópsia inicial. Novos estudos são necessários, pois há inúmeras variáveis, como o montante do componente 4 em pacientes portadores de Gleason 7, bem como o sempre presente risco de subestadiamento de tumores considerados de menor agressividade.[17]

Lateralidade das lesões

Em espécimes de prostatectomia radical, entre 19 a 31% dos tumores são unilaterais.[35] configurando casos interessantes para a TF. Contudo não há ainda segurança absoluta por meio de biópias de saturação usuais. Em duas séries de hemicrioterapia focal, verificou-se 20% de positividade nos lobos não tratados[33,36] (diagnosticadas por biópsias solicitadas frente a PSA instável), este índice de subestadiamento é inferior aos verificados com a cirurgia radical.[17]

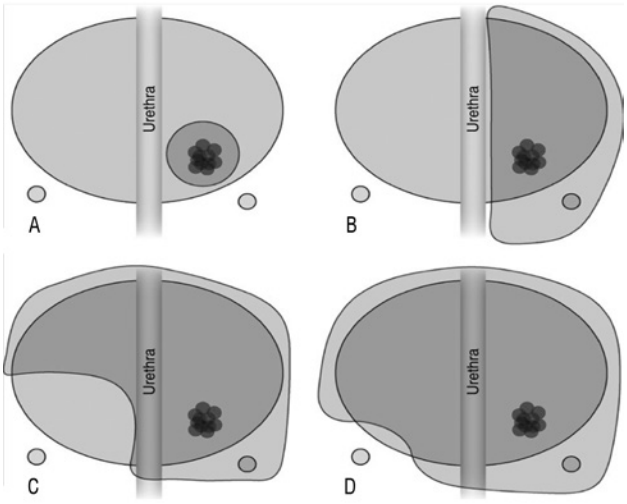
Tratamento

Direcionamento da energia e focalização das lesões

A TF pode ser realizada com o direcionamento da fonte de energia diretamente à lesão e em alguns milímetros de tecido não neoplásico ao seu redor, ou então é realizada por meio da hemiablação, na qual a metade ipsilateral à lesão é tratada, objetivando-se tratar eventuais microfocos de lesões clinicamente não identificados. As técnicas de hemiablação mais empregas são o HIFU e a crioterapia e devem ser indicadas a portadores de lesões unilaterais (estádio ≤ T2b), conforme diretrizes da IWFTI[19] Já os tratamentos direcionados unicamente às lesões e suas adjacências podem ser empregados em doença bilateral (estádio T2c) conforme ITF-FLP[18], contudo a localização das lesões requer estratégias mais complexas, como a laserterapia focal guiada por RM acoplada a termometria.[37]

Frequentemente pode-se abordar a hemipróstata de um lado e algumas porções contralaterais com preservação dos feixes neurovasculares, conforme a figura 1.[38]

***Figura 1**: A) Tratamento direcionado a lesão e tecido adjacente apenas; B) hemiablação, com preservação contralateral; C) hemiablaçao associada a ablação parcial da hemiglândula contralateral, mas com preservação de porção glandular e do feixe neurovascular contralaterais; D) Ablação subtotal com preservação apenas do feixe neurovacular contralateral (de Tsivian e PollasciK).[38]*



Um dos problemas existentes é que embora as lesões possam ser detectadas tridimensionalmente com *templates* perineais ou com RMMP, quando submetidas a tratamento com HIFU, a energia liberada é distribuída por meio de imagem bidimensional.[39]

Futuros estudos

Apesar de dúvidas a respeito da localização e extensão tumoral, o conceito de tratar o foco neoplásico com mínimos efeitos colaterais, torna a TF atrativa. Além de compará-la com os tratamentos radicais como a PR, RT e BT, futuros estudos deveriam ser feitos, por exemplo cotejando de modo randomizado a TF com o AS para portadores de lesões de baixo risco. Somente desse modo poderíamos concluir pela superioridade da TF. Porém, estudos como este consumiriam um longo tempo e poderiam ter dificuldades de recrutamento.[39]

Sem dúvida, para lesões de baixo risco a TF se apresenta mais atrativa frente aos tratamentos radicais, porém são necessários estudos de TF também em pacientes com tumores de risco intermediário e alto. Nesse cenário está em andamento um grande estudo multicêntrico, de braço único, que recruta 272 homens a serem submetidos a TF. Nesse estudo (NCT 01194648-www.clinicaltrias.gov)[40] são aceitos portadores de lesões de maior risco (tumores bilaterais e/ou Gleason 7 (4+3)).

Presume-se que a TF permita aos pacientes melhor

qualidade de vida em comparação às terapêuticas tradicionais, porém faltam estudos comparativos. Devem ser empregados questionários específicos e instrumentos de aferição de qualidade de vida nos grupos de pacientes tratados por TF, e naqueles submetidos aos tratamentos radicais e protocolos de AS.[41]

Outra aplicação teoricamente atrativa seria o uso da TF como terapêutica de resgate, após recorrências focais após tratamentos não cirúgicos.[42]

Seguimento pós-terapêutico

Em todos os tratamentos de glândula total vigentes, os níveis de PSA pós-terapêuticos são fundamentais na determinação dos critérios de cura (baseados no nadir de PSA), bem como do diagnóstico da recidiva bioquímica. Entretanto, nos pacientes submetidos a TF, após o tratamento da lesão índice, permanece tecido sadio que produz PSA. Desconhece-se qual a queda estimada do PSA após a ablação da lesão principal. Desconhece-se adequadamente a velocidade de queda do PSA após tratamentos, ou mesmo se após o dano térmico (usualmente), seus níveis poderiam se elevar agudamente. Eventuais elevações de PSA podem decorrer tanto de recidiva tumoral, como de tecido hiperplásico benigno ou de processos infecciosos ou inflamatórios da glândula. Assim para o diagnóstico de recidiva, na atualidade, as biópsias são o método mais confiável.[41]

Após o diagnóstico de recidiva pós-TF, permanecem dúvidas sobre qual a melhor abordagem de resgate: nova TF ou tratamento Radical (PR/RT?).

Modalidades de TF

Abaixo, descreveremos as principais modalidades de TF em uso clínico ou experimental, ou investigacional na atualidade.

HIFU - terapia focal

O HIFU permite o tratamento do CaP por meio de uma lesão térmica promovida por feixes de ultrassonografia altamente focados, que produzem vibração em alta intensidade e levam a um aquecimento tecidual com dano térmico direto (85 a 90 C), seguida por um processo de cavitação, que alterna períodos de compressão e rarefação decorrentes da liberação de gás intracelular. Após esse processo, desenvolve-se necrose de coagulação e substituição por tecido inflamatório e tecido de granulação.[43,44]

Existem dois modelos em uso, o Ablatherm“ (*Edap-Technomed, Lyon, France*) e o Sonoblate“ 500 (*Focus Surgery*, Indianapolis, IN, USA), os quais, alimentados por modernos softwares, permitem precisão milimétrica no direcionamento da liberação de energia, associados a um processo de resfriamento retal controlados em tempo real e o controle robótico da distância retal.

Segundo Chaussy e Thurrof, pode-se tratar o CaP de modo focal quando envolvemos até 25% de volume glandular, sem necessidade de ressecção endoscópica da próstata (RTUP) ou fazer-se a hemiablação em até 90% do volume glandular, com preservação de uma banda neurovascular, mas com RTUP.[45] De acordo com estudos *in vitro* e com uso de HIFU em câncer de mama, os autores descrevem um efeito positivo imunológico causado pela ação do HIFU na área tratada, que poderia funcionar como uma autovacinação.[43-45]

Há quase duas décadas, o HIFU focal foi empregado experimentalmente em 10 casos, seguidos por PR e encontrou-se neoplasia viável em 7, porém nesta antiga série foi utilizado o primeiro protótipo, que possuía várias limitações em comparação à terceira geração de modelos em uso atualmente.[46] Muto, no Japão, foi o primeiro a realizar a hemiablação em 29 pacientes portadores de CP unilateral de um total de 70 pacientes. Num seguimento médio de 3 anos, o índice de biópsias negativas aos 6 e aos 12 meses foram de 88,1% e 81,6%, sem diferenças entre aqueles submetidos a hemiablação e ablação completa. A toxicidade urinária medida pelo UCLA PCI (*University of Caifornia Los Angeles* - Prostate Cancer In2008dex)e IPSS (*International Prostate Score of Symptoms*), foi similar nos dois grupos.[47]

Em Paris, realizou-se o HIFU focal em 12 pacientes idosos (média de idade de 70 anos), com os seguintes critérios de inclusão: PSA ≤ 10 ng/mL, ≤ 3 fragmentos positivos e apenas acometimento de um lobo, estádio clínico ≤ T2a, e escore de Gleason ≤ 7 (3+4), além de TC e cintilografia óssea negativos. Empregaram a primeira geração do aparelho Ablatherm entre 1997-2000. Após 1 ano, 11 das 12 biópsias após tratamento foram negativas (91%). Em 10 anos, a sobrevida global foi 83% e sobrevida câncer-específica foi de 100%. Sobrevida livre de recorrência em 5 e 10 anos foram respectivamente de 90% e 38%. Terapias de resgate foram oferecidas a 5 pacientes: um novo HIFU após 5 anos e hormonioterapia em 4, num período entre 9 e 10 anos pós-tratamento focal, com respostas satisfatórias em todos. Houve dois casos de infecção urinária e um de retenção urinária prolongada. Os pacientes com biópsias apicais positivas apresentaram maior recorrência local. Devemos ressaltar várias limitações deste estudo: emprego de biópsias sextantes (protocolo vigente à época) e protótipo antigo, sem recursos robóticos atuais de localização e tratamento. Entretanto, o estudo permite discutir questões a respeito do controle de doença em idosos, em vez de tentativas de cura com abordagens tradicionais e mostra a possibilidade de resgate, na falha da abordagem focal.[48]

Recentemente, o grupo de Londres, liderado por Ahmed et al, demonstrou resultados em 20 pacientes com idade média de 60,4 anos e PSA médio de 7,3 ng/mL, sendo 25% de baixo risco e 75% de risco intermediários submetidos a hemiablação por HIFU.Todos foram submetidos RMMP e a biópsia transperineal mapeada durante a seleção. Apenas 1 de 19(11%) pacientes sub-

metidos a biópsia apresentou neoplasia viável (um paciente recusou a biópsia). Segundo os autores, após 3 meses de tratamento, ocorreu queda de PSA em 80%. O índice de manutenção de potência sexual de acordo com os critérios da ASTRO foi de 95% e apenas 5% usavam forros para perdas urinárias. No curto seguimento de 12 meses, 89% dos pacientes atingiram a "*trifecta*": controle oncológico, potência sexual e continência urinária.[30]

Em novembro de 2012, um grupo em Roma demonstrou a experiência inicial em 5 casos portadores de CP unifocal de acordo com a RMMP. Em todos, empregou-se HIFU por via transretal, porém guiados em tempo real pela RM a temperatura local e o dano térmico foram monitorizados pela termometria acoplada a RM, fazendo-se coincidir a área de aplicação com o foco de neoplasia à RM. Todos os cinco pacientes foram em seguida submetidos à PR sem complicações. Em todos os casos encontrou-se extensa área de necrose de coagulação sem neoplasia viável na área tratada. Em dois pacientes foram encontrados tumores significativos bilaterais, nas áreas que não foram detectadas previamente à RM. Esse estudo revela um dos principais pontos da TF nos dias atuais: as fontes de energia empregadas parecem realmente efetivas na ablação tumoral, mas a maior dificuldade reside na impossibilidade de perfeita localização de todas as lesões, com os métodos disponíveis.[49]

O grupo de Ahmed e Emberton publicou em 2012 trabalho sobre TF (parcial da próstata).[50] A base do raciocínio desse estudo foi verificar se a ablação focal seletiva (parcial) de lesões uni ou multifocais pode, se comparada com terapia de toda a próstata, reduzir os efeitos colaterais do tratamento. Homens entre 25 a 80 anos de idade, (PSA ≤ 15 ng/mL, Gleason escore ≤ 4 + 3, estádio ≤ T2) foram incluídos. Eles estavam virgens de privação hormonal e puderam ser examinados com RNMP sob anestesia geral. Receberam TF com HIFU em todas as lesões conhecidas e com aspecto de câncer, com uma margem de tecido normal, identificadas na RNMP, nas biópsias mapeadoras com *template*, ou em ambas. Os objetivos primários foram eventos adversos, sintomas urinários e função erétil, avaliados por meio de questionários. Foram recrutados 42 homens durante 3 anos (fechamento em junho de 2010). Um homem morreu 3 meses após a TF por pneumonia (causa não relacionada) e foi excluído da análise. Após as TF um homem foi internado por retenção urinária aguda e outro teve também internações para tratamento de estenose uretral.

Nove homens (22%) tiveram disúria leve a moderada, intermitente autolimitada em cerca de 5 dias. Debris urinários ocorreram em 14 homens com duração média de 14,5 dias. Infecções urinárias foram identificadas em 7. O índice de função erétil foi similar no pré assim como 12 meses após TF, bem como os índices de satisfação no intercurso, desejo sexual e satisfação global. Redução significativa entre a linha de base e 12 meses após foi identificada para a função erétil e orgásmica (IIEF-15).[50]

De 35 pacientes com boa função pré-TF, 31 (89%) tiveram ereções suficientes para penetração 12 meses após TF. Não houve incontinência urinária 12 meses após TF. Os sintomas como LUTS melhoraram, quando avaliados pelo IPSS, mas o IPSS-para qualidade de vida não mostrou alteração.[50]

Houve melhora significativa na média da próstata-FACT (avaliação funcional de terapia do câncer) e nas médias dos escores da FACT geral. Nenhuma evidência histológica de câncer foi identificada em 30 dos 39 homens (77%) biopsiados 6 meses após TF; 36 estavam sem câncer clinicamente significativo.[51]

Após retratamento em 4 homens, 39 de 41 (95%) não tinham evidência de doença na RNMP, aos 12 meses. A interpretação da TF de lesões tumorais individuais, se multi ou unifocais, determinou uma pequena taxa de efeitos colaterais geniturinários e uma taxa encorajadora de ausência precoce de CP significativo.[40]

Num contexto mais amplo o termo HIFU, que é o empregado do ultrasson altamente focado, poderia ser empregado de diversas maneiras:[52]

1. Tratamento focal da próstata inteira: conceito clássico e amplamente difundido. Técnica aplicada atualmente em 30 países, já utilizada para mais de 10.000 pacientes.
2. Tratamento focal da metade da próstata (hemiHIFU) ou, ainda, em "L". Nesse último cenário trata-se uma metade inteira e a porção posterior da outra.
3. Tratamento focal "localizado", isto é, especial na área de positividade de uma biópsia e⁄ou onde exames como a RMMP apontem para uma única área com doença. Este conceito, bem como o anterior, são objetos de estudo pelo grupo do Dr. Mark Emberton, de Londres.[50-52]

HIFU - um breve histórico no Brasil

O uso de terapias minimamente invasivas para o CAP localizado oferece o potencial intermediário entre seguimento ativo e tratamentos radicais.[50-52] Na América Latina, além do Brasil, HIFU está aprovada no México, Argentina e Bolívia. Na Europa e Ásia, diversas agências nacionais já o aprovaram (Inglaterra, Alemanha, França, Espanha, Russia, Japão, entre outros).

De acordo com publicação nacional recente[53], a ultrassonografia terapêutica robótica (HIFU) vem sendo realizada, no Brasil, no Hospital Nossa Senhora das Graças, em Curitiba, desde janeiro de 2011 (Figura 2) com o equipamento Sonablate 500. O emprego do equipamento robótico francês Ablatherm® se iniciaram em outubro de 2011, no Hospital AC Camargo, em São Paulo (Figura 3).

Figura 2. Focus Surgery-Sonoablate 500® (a esquerda) e respectivo transdutor (detalhe).

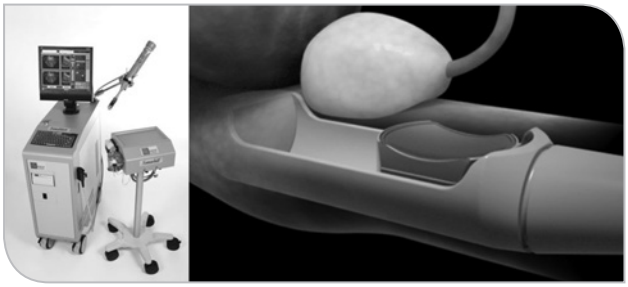


Figura 3. Aparelho- EDAP Ablatherm® e respectivo transdutor (detalhe).

Terapia focal sob medida

No Hospital Nossa Senhora das Graças, a terapia focal sob medida se baseia nas tabelas de nomogramas, em especial o nomograma de Sobreiro-Bendhack [54] publicado como tese de Doutorado do primeiro em 2002, no Brasil. Naquele estudo foram incluídos 374 pacientes operados no nosso Departamento (HNSG) e 330 na Clínica Urológica da USP. A intenção de fato, ao se utilizar tal ferramenta em conjunto com a classificação de D'Amico para o risco do CAP, é indicar a terapia focal (próstata inteira ou parcial) para casos selecionados. Também a forma como se aplica o tratamento HIFU pode ser mais ampla ou mais restrita, personalizada a cada paciente.

Para a TF no Hospital AC Camargo, realiza-se inicialmente uma biópsia confirmatória após seis semanas da primeira. Se for confirmada a presença de biópsias positivas unilaterais (no mesmo lado que o exame anterior), com Escore de Gleason ≤ 6 ou 7 (3+4), e estádio ≤ T2c, e com até 3 fragmentos positivos e todos com menos de 50% de acometimento, o paciente poderá ser submetido a hemiablação com HIFU.[55] Futuramente planejamos incorporar os achados da RMMP e eventualmente biópsias perineais mapeadas por meio de templates específicos.

Os transdutores do Sonoablate® possuem, simultaneamente, Ultrassonografia Doppler colorida, US preto e branco, além do terapêutico. Pode-se identificar a próstata em azul e os pontos focais em amarelo (Figura 4). A somatória de tratamento dos vários pontos focais, nas regiões anterior, média e posterior da próstata (nesta ordem), permite determinar a ablação completa da mesma. O Aparelho Ablatherm® possui também US de alta terapêutica de 3 Mhz e, em tempo real, USG diagnóstica de alta definição de 7,5 MHz. Com isso, permite-se acompanhamento em tempo real dos procedimentos, concomitantemente à monitorização contínua do resfriamento retal (em torno de 15º C). Na figura 5, encontramos alguns exemplos de aplicação focal do HIFU com o transdutor Ablatherm®.

Figura 4. Aspecto do transdutor e da aplicação em hemiprostata, com Sonablate®.

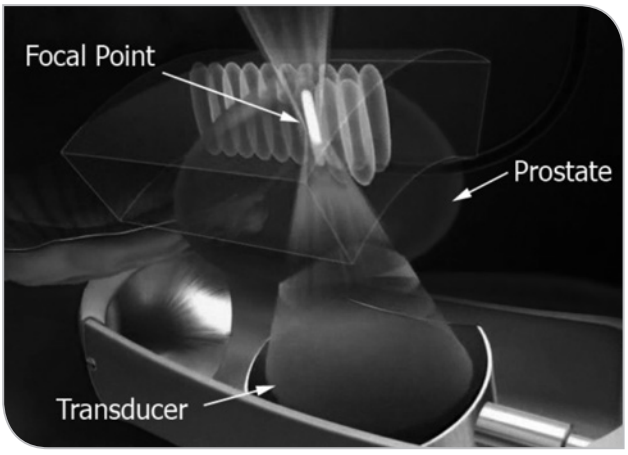


Figura 5. Exemplos de aplicações focais do HIFUA- 1 focal; B- Hemiablação, C-nerve-sparing com HIFU. EDAP Ablatherm®

HIFU de resgate

As indicações de HIFU de resgate incluem falhas após PR (desde que se permita visualizar área de recidiva), falhas após RT externa e/ou BT. Para falhas nestes 2 últimos modos, a taxa livre de recidiva bioquímica em 5 anos (após HIFU) foi de 52%.[56]

Ahmed et al. demonstraram, em pacientes com recidiva após RT externa tratados com TF, taxa de sobrevida livre de recidiva (incluindo pacientes sem resposta ao PSA) de 69% em 1 ano e 49% em 2 anos, de acordo com os critérios Phoenix.[57] Ao se excluir pacientes sem resposta ao PSA, essas taxas foram de 74% e 58%, respectivamente (Cristérios de Phoenix). Os autores concluem que a TF de salvamento é uma estratégia potencial para recidiva local após RT e que pode reduzir os efeitos colaterais que resultam do conceito de terapias de salvamento da próstata completa. O HIFU de salvamento pode ser considerado opção promissora de tratamento.[58]

Crioterapia

Crioterapia focal (CF)

A crioterapia age por meio do emprego de temperaturas extremamente baixas (dois ciclos de -40° C), que levam a

necrose por ruptura das membranas celulares e trombose venosa, resultando em destruição tissular. Existe desde a década de 1960, período no qual era associada a um grande número de complicações graves (e mortalidade próxima a 2%) danos térmicos no reto e uretra.

Com avanços tecnológicos, a crioterapia está na terceira geração, privileginado a segurança dos pacientes. Conta com menores crioprobes, que empregam gás em vez de líquido para resfriamento; dispõem de imagem monitorada continuamente e de aquecimento retal e uretral rigidamente controlados. Permitirem ainda melhor controle da dissipação das bolas de gelo.

Em 2002, Onik et al.[33] publicaram sua primeira experiência da crioablação focal (CF) da próstata em 11 pacientes, nove dos quais tinham níveis de PSA estáveis durante o seguimento. Em nova publicação, o mesmo grupo tratou 48 pacientes com CF (52% de alto risco pela Classificação de D'Amico), biopsiados com USG Doppler transretal ou mapeamento transperineal, sempre poupando um dos feixes neurovasculares. Após seguimento médio de 4,5 anos, a sobrevida câncer-específica foi de 100% e o PSA permaneceu estável em 94%. Dentre os previamente potentes, 90% mantiveram a capacidade erétil. Todos permaneceram continentes. De 24 indivíduos com PSA estável submetidos a biópsia após um ano, todas foram negativas. Contudo, cerca de um terço dos pacientes recebeu supressão androgênica neoadjuvante.[34]

Bahn et al.[59] em 2006 relatou em 31 pacientes (biópsias de 12 fragmentos com USG doppler colorida) submetidos a CF e seguidos com dosagens do PSA cada 3 meses por 1 ano, e a cada 6 meses depois. As biópsias foram realizadas nos 6 meses, 1, 2 e 5 anos após o tratamento e avaliados para recidiva bioquímica pela definição da ASTRO. A SLRB foi de 92,8% (26/28 pacientes) aos 70 meses e atingiu-se uma taxa de biópsia negativa de 96% (24/25). Não se reportou incontinência urinária e a potência sexual foi mantida em 89%.

Num grupo de instituição privada, de 60 pacientes, submetidos a biópsias de 12 fragmentos por USG transretal usual, após 15 meses da hemiablação por crioterapia, segundo critérios da ASTRO, 80% permaneceram sem recidiva bioquímica e a potência sexual e continência urinária foram preservadas respectivamente em 70% e em 96%.[37] Nesta série, 13 das14 biópsias positivas eram provenientes das áreas não tratadas.

Na série de Lambert, com 25 pacientes, empregou-se a definição de resposta como a queda de mais de 50% de PSA. Após 28 meses, 88% estavam livres de recidiva por esse critério. A potência foi preservada em 71%. Em 7 pacientes biopsiados, verificou-se biópsia positiva no lobo não tratado em 2, e em um cada biópsia positiva no lobo tratado. Nesse protocolo, pacientes com volume tumoral > 10%, mais de 3 fragmentos contíguos acometidos ou com Gleason 7 (4+3) foram excluídos.[60]

O *Cold Registry* apresentou resultado de 795 pacientes estratificados pela classificação de grupos de risco de D'Amico, e avaliados para recorrência pelos critérios da ASTRO e Phoenix. Biópsias foram feitas a critério médico, geralmente por elevação de PSA ou suspeita clínica. Foi considerada incontinência urinária o uso de forros e a avaliação da potência sexual com o critério de ter habilidade de conseguir a penetração vaginal e completar a relação com ou sem assistência. A mediana de idade do grupo foi de 68 anos (37-85 anos) e o seguimento mediano de 1 ano. Biópsias positivas foram vistas em 36 casos (4,5%), 0,4% tiveram fístulas retais entre 6 e 12 meses do seguimento. Incontinência urinária foi relatada em 2,8% e preservação da potência em 65% dos homens previamente potentes (87 de 134 pacientes).[5,61] Na Atualização do *Cold Registry*, que conta com dados de 5853 pacientes submetidos a crioterapia, publicaram-se dados de 1160 pacientes submetidos a crioterapia focal (destes 47% correspondiam a neoplasias de baixo Risco de D'Amico). Após 03 anos, 75,5% permaneceram livres de recidiva bioquímica pelos critérios da ASTRO, e de 14,1% de biópsias pós-tratamento realizadas, 73,7% foram negativas. A continência urinária e ereções espontâneas foram mantidas em 98,4% e 58,1%, respectivamente. Nesta série ocorreu fístula em 01 caso (0,1%) e retenção urinária por mais de 4 semanas em 6 pacientes (1,1%).[5,61]

Os efeitos adversos, a potência sexual e a continência urinária parecem aceitáveis com a moderna CF e os resultados oncológicos a curto prazo são animadores. Futuramente, necessitaremos de critérios de cura e de recidiva melhor definidos e uniformizados, e de séries que não utilizem a hormonioterapia associada. O tempo permitirá conhecer a evolução de pacientes que falham após a CF e qual será a melhor estratégia para resgate.

Termoterapia intersticial a laser (TIL)

A termoterapia induzida a laser emprega uma ou duas fibras para a coagulação térmica específica e necrose. Em 12 pacientes com CP de baixo risco (T1c-2a e PSA ≤ 10 ng/mL e até 30% de fragmentos positivos) empregou-se TIL Indigo® Optima laser. As lesões foram localizadas por meio de biópsias transretais de 12 fragmentos. Desconforto perineal foi o efeito colateral mais comum (25%). A RM e a biópsia em 6 pacientes após tratamento revelaram ausência de doença em 6 e presença de tumor no leito tratado em 4 pacientes.[18,62]

No momento apenas temos estudos iniciais fase I. Dificuldades ainda existem na exata localização das lesões.[63]

Radioterapia (RT) focal e braquiterapia (BT) focal

Conceitualmente é possível, por meio de tecnologias sofisticadas, que técnicas radioterápicas permitam a distribuição dos feixes radioativos justamente sobre as áreas contendo as lesões neoplásicas dominantes e que poupem tecidos sadios. Do mesmo modo, acredita-se que seja possível a inserção seletiva de sementes ou de agulhas radioativas nas áreas neoplásicas, permitindo novas modalidades

de TF. Outras formas de RT possíveis para terapêutica focal poderão ser a radioterapia com prótons (custo extremamente elevado) e mesmo do "*Cybernife*". [18]

O Grupo de Boston atualizou dados de 318 pacientes, estádio T1c, PSA ≤ 15 ng/mL, escore de Gleason ≤ 3+4, submetidos a BT focal guiada por RM entre 1997 e 2007, e seguidos em média por 5,1 anos. Nessa série realizou-se o tratamento apenas da zona periférica, poupando-se a zona de transição. Em virtude da presença de PSA produzido pela zona de transição, os autores incrementaram a definição de recidiva bioquímica com emprego de duas condições: nadir + 2 e velocidade de PSA > 0,75 ng/mL/ano. Quando associadas essas duas variáveis, o poder preditivo para biópsias positivas foi maior. Para pacientes de baixo risco que não atingiram nenhum dos critérios de falha, a sobrevida livre de recidiva bioquímica em 5 e em 10 anos foi, respectivamente, de 95,6% e 90%. Para os casos de risco intermediário, atingiu-se 73% e 66,4%, nos mesmos períodos. Embora sejam animadores esses resultados iniciais, os autores concluem que um seguimento mais longo será necessário antes de oferecer a BT focal guiada por RM, em vez de a braquiterapia de glândula total.[64]

Terapia fotodinâmica (TFD)

A terapia fotodinâmica (TFD) apresenta uma possibilidade de terapia ablativa minimamente invasiva. Para a sua utilização, se faz necessária a presença de um fotossensibilizante à presença da luz e de oxigênio. Foi descrita inicialmente por Raab[65] e Tappeiner et al.[66], no início do século 20.

A reação de absorção de um fóton luminescente pelo agente fotossensibilizante leva a uma reação em cadeia com a liberação de radicais livres de oxigênio, os quais podem matar diretamente as células tumorais por indução da necrose e/ou apoptose, ou a destruição da vascularização do tumor. Resulta um processo inflamatório agudo com resposta imunológica por meio de leucócitos, como células dendríticas e neutrófilos.[67,68]

Quando administrado sistemicamente, o fotossensibilizante se acumula preferencialmente em células malignas (por mecanismos desconhecidos).[69,70] No seu estado básico, o fotossensibilizante é farmacologicamente inativo e estável. Quando exposto à luz em um comprimento de onda específico, passa para uma fase ativa e o excesso de energia é restaurada de três maneiras: liberação de calor; emissão de fótons fluorescentes (usada para fotodiagnóstico) e mudança em um estado intermediário chamado "*Triplet State*" no qual a ação citotóxica do fotossensibilizante aparece. Isto leva a reações de oxirredução para a formação de radicais intermediários de O_2 (tipo 1 de reação) e as reações que conduzem à formação de radicais de O_2, altamente citotóxico (reação do tipo 2).[67-71]

O fotossensibilizante ideal deve ter algumas características, entre eles:

1. Preferencialmente se acumular em áreas de proliferação celular;
2. Selecionar alvos específicos (causando menores danos aos tecidos adjacentes);
3. Poder ser administrado tanto de forma tópica como intravenosa;
4. Ser ativado por um comprimento específico de energia luminosa;
5. Criar citotoxinas oxigênio-dependentes e reações vasculares que levem a perda da integridade endotelial e ocorrência de trombose e ablação tumoral.

Existem vários fotossensibilizantes disponíveis, entre eles se destacam: *hematoporphyrinderivatives (Photofrin); m-tetrahydroxyphenylchlorin (Foscan); etiopurpurindichloride (PhotoPoint); lutetiumtexaphyrin (LuTex); verteporfin (Visudyne); palladiumbacteriopheophorbide – (podoporfina)(WST09 – Tookad); WST11 – TOOKAD solúvel (pedeliporfina).*[71,72]

Os novos fotossensibilizantes (ex: verteporfin, WST09) têm a vantagem de ser ativados ainda no vaso. Esta propriedade causa lesão vascular por oclusão, perfuração e estase sanguínea, aumentado a necrose tecidual e penetração de agentes citotóxicos.[67-71]

A TFD tem sido mais usada em lesões cutâneas, porém vem sendo testada em tumorais de mama, cabeça e pescoço, pulmão, colo uterino, bexiga e próstata, sendo que na maioria, de modo limitado ou investigacional. No CP a TFD tem as vantagens de ser minimamente invasiva, empregada por acesso perineal (similar à BT). Resulta numa área ablativa média de 1,8 cm^3 (com necrose de coagulação e trombose venosa ao redor do *probe*). A TFD poder ser repetida. Outra vantagem é que a lesão resultante do tratamento é bem visível nos exames de imagem de perfusão em RM com gadolínio.[69-71]

Dentre as desvantagens da TFD está o risco de lesões cutâneas, a fotossensibilidade ocular, o risco de danos colaterais a órgãos adjacentes (intestino, uretra, bexiga e nervos) e a toxicidade sistêmica – vasculopatia ou envolvimento de outros órgãos.

Dentre os fotossensibilizantes mais promissores e com resultados mais consistentes destaca-se o WST09 – TOOKAD® (*Weizmann Institute* – Israel) sendo um fotossensibilizante derivado da clorofila, que apresenta rápido *clearance* intravascular com mínima acumulação tecidual, minimizado risco de fotossensibilidade. É ativado por um comprimemto de onda próximo do infravermelho (763 nm), e possui penetração tecidual razoável com aplicação com fibra óptica. Em estudos pré-clinicos mostrou-se seguro e com efeito antitumoral.[69-72]

Em estudos animais e humanos, para avaliar reações cutâneas a exposição à luz com a dose de 2 mg/kg e exposição cutânea ao ultravioleta (UV) e UV+ estimulação solar, não mostrou sensibilidade cutânea por até 3 horas, porém doses > 2 mg/kg estiveram associadas à fototoxicidade em modelos murino e porcino, e não foram testados em humanos.[69-72]

Um estudo de viabilidade (Fase I) com 24 pacientes

com CP recidivado pós-RT, com dose de até 2 mg/kg e comprimento de onda de luz até 360 J/cm, com infusão intravenosa por um período de 20 min, mostrou hipotensão transitória durante a infusão apesar de pré-medicação anti-histamínica, hidratação ou vasopressina, porém sem eventos adversos importantes. A RNM no 7º dia mostrou hipoperfusão local e as biópsias (aos 6 meses) apresentaram fibrose sem evidência de câncer. Houve duas fístulas retouretrais, uma com regressão espontânea.[72-74] Contudo, pequenas áreas de tecido normal foram vistas (podendo ser atribuídas a efeito seletivo). O PSA esteve indetectável em 4 de 6 pacientes a médio prazo. Houve elevação transitória de enzimas hepáticas e micção espontânea após 7 a 14 dias de cateter, com a maioria do pacientes apresentando piora temporária da função miccional, com melhora em até 6 meses e sem disfunção erétil relatada.[75]

Um estudo fase II (PMC201), com o WST09 – TOOKAD, com 12 pacientes com a dose 4 mg/kg com comprimento de onda de 200 J/cm e infusão de 1 hora e meia, mostrou em biópsias aos 6 meses no lobo tratado, necrose em 80% e alta taxa de biópsia negativa, com prostatite em 2 pacientes, hematúria em 1, orquite em 1, neurite óptica em 1 e estenose de uretra também em 1 caso, tratado com RTU.[76]

Apesar de resultados promissores, esta forma de tratamento ainda é oferecida apenas em estudos e não na prática clínica.

Termoterapia por nanopartículas

Nesta tecnologia, nanopartículas de diferentes formatos geométricos, tamanhos e propriedades produzem hipertermia local (entre 40 a 45º C). Utilizam-se nanopartículas customizadas de ouro, nanopartículas magnéticas ou nanotúbulos de carbono, que são infundidos diretamente sobre o tumor, ou sistemicamente até se alojarem na lesão, sem serem apreendidos por células do sistema retículo endotelial. Essas partículas são ativadas por campos eletromagnéticos ou luminosos e produzem calor. A maioria dos estudos são em modelos animais, com apenas uma série de 10 pacientes tratados após falha da RT, na Alemanha.[77] Quatro desses indivíduos que tiveram retenção urinária possuíam previamente estenose uretral. Não houve toxicidade sistêmica, contudo os pacientes sentiram alterações como fadiga, cansaço e deterioração de função sexual nos primeiros meses. Outro uso da nanopartículas é que elas podem funcionar como agonistas da radioterapia, por meio de interações eletromagnéticas entre si e a irradiação.[78]

Eletroporação

A eletroporação irreversível é uma tecnologia que não causa dano térmico tecidual tumoral e para órgãos adjacentes. Resumidamente, pode ser definida como liberação de vários pulsos elétricos de energia altamente concentrada que causam a formação irreversível de microporos na membrana celular, levando a morte celular e necrose completa. É experimental. Num estudo com 8 cachorros, após o sacrifício, identificou-se claramente a área de necrose na região tratada e margem com tecido normal. Essa técnica requer localização precisa das lesões. Em comparação com as técnicas ablativas vigentes, a eletroporação teoricamente demanda menor tempo cirúrgico e não requer resfriamento ou aquecimento dos órgãos adjacentes.[79]

Terapia termal intersticial por micro-ondas

Tem sido pouco estudada nos últimos anos, com publicações em sua maioria do início da década de 2000. Promove aumento de temperatura local (>50º C), por meio de probes de radiofrequência e antenas.[79] Em 2001 um grupo Canadense publicou 25 casos de pacientes que falharam após RT. Nessa época requeria-se a injeção transperineal de agulhas e micro-ondas e fazia-se necessária a injeção de água visando a hidrodissecção entre a próstata e o reto para promover uma barreira térmica entre ambos, e o tratamento foi com base em biópsias sextantes.[80]

Ablação intersticial por radiofrequência

É uma possibilidade futura. Há uma publicação de um pequeno grupo de pacientes que falharam após RT externa ou sem condições cirúrgicas. O método permitiu controle local, mas teve de ser abortado em alguns casos por aumento de temperatura retal. Maiores séries com equipamentos mais sofisticados poderão trazer mais informação.[81,82]

Conclusões

A TF (terapia focal) se apresenta como uma nova possibilidade terapêutica frente ao CP. Aqui nos referimos em especial a HIFU e à crioterapia, os mais estudados até o momento.

Tumores localmente recidivados após radioterapia externa, braquiterapia e/ou cirurgia (neste caso se a recidiva pode ser visualizada) podem também ser tratados com a terapia focal.

Aguardamos resultados de longo prazo e em grandes séries, assim como, concomitantemente, a melhoria da capacidade de localizarmos precisamente os focos tumorais e de seleção dos pacientes com CP, candidatos à TF. De acordo com as condições de risco da doença e das comorbidades, bem como as preferências dos pacientes, poderão ser introduzidos tratamentos focais, sob medida (*Bendhack*).

Referências

1. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, Feuer E, de Koning H.Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. J Natl Cancer Inst. 2009;101(6):374-83.
2. Klotz L. Cancer overdiagnosis and overtreatment. Curr Opin Urol. 2012;22(3):203-9.
3. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2012;157(2):120-34.
4. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Grob BM, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Sharifi R, Blank W, Pandya P,

Andriole GL, Culkin D, Wheeler T; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2012;367(3):203-13.

5. Ward IIIa JF, Rewcastleb JC, Ukimurab O and Gill I S.Focal therapy for the treatment of localized prostate cancer: a potential therapeutic paradigm shift awaiting better.
6. Klotz L.Active surveillance: the Canadian experience. Curr Opin Urol. 2012;22(3):222-30.
7. Colleselli D, Pelzer AE, Steiner E, Ongarello S, Schaefer G, Bartsch G, Schwentner C.Upgrading of Gleason score 6 prostate cancers on biopsy after prostatectomy in the low and intermediate tPSA range. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2010;13(2):182-5.
8. http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf.
9. Tareen B, Sankin A, Godoy G, Temkin S, Lepor H, Taneja SS. Appropriate candidates for hemiablative focal therapy are infrequently encountered among men selected for radical prostatectomy in contemporary cohort. Urology 2009;73:351–4.
10. Barqawi AB, Rove KO, Gholizadeh S, O'Donnell CI, Koul H, Crawford ED. The roleof 3-dimensional mapping biopsy in decision making for treatment of apparentearly stage prostate cancer. J Urol. 2011 Jul;186(1):80-5.
11. Matsuoka Y, et al. Combination of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging and Extended Prostate Biopsy Predicts Lobes Without Significant Cancer: Application in Patient Selection for Hemiablative Focal Therapy. EurUrol (2012), http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.10.010
12. Margenthaler JA. Optimizing conservative breast surgery. J SurgOncol. 2011;103(4):306-12.
13. Novick AC. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma.Annu Rev Med. 2002;53:393-407.
14. Minhas S, Kayes O, Hegarty P, Kumar P, Freeman A, Ralph D. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? BJU Int. 2005;96(7):1040-3.
15. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ 3rd, Toonkel LM, Zietman AL, Tanguay S, Sandler HM. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. Urology. 2009;73(4):833-7.
16. Adamis S, Varkarakis J. Minimally invasive approach in the management of upper- urinary-tract tumours. Scand J UrolNephrol. 2011;45(6):381-7.
17. Abern MR, Tvisian M, Polascick T J Focal therapy of prostatic Cancer: Evidence-based analysis for modern selection criteria. CurrUrol Rep. 2012 Apr;13(2):160-9.
18. Eggener SE, Scardion PT, Carroll PR, et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. J Urol2007; 178:2260–2267.
19. de la Rosette J, Ahmed H, Barentsz J, et al. Focal therapy in prostate cancer-report from a consensus panel. J Endourol 2010;24:775– 80.
20. Villers A, McNeal JE, Freiha FS, et al. Multiple cancers in the prostate. Morphologic features of clinically recognized versus incidental tumors. Cancer 1992;70:2313– 8.
21. Meiers I, Waters DJ, Bostwick DG. Preoperative prediction of multifocal prostate cancer and application of focal therapy: Review 2007. Urology 2007;70(6 Suppl):3– 8.
22. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, et al. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: Lack of significance of secondary cancers. J Urol 2003;170:459–63.
23. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, et al. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. JAMA 1999;281:1395–400.
24. Bostwick DG, Waters DJ, Farley ER, et al. Group consensus reports from the Consensus Conference on Focal Treatment of Prostatic Carcinoma, Celebration, Florida, February 24, 2006. Urology 2007;70(6 Suppl):42– 4.
25. Karavitakis M, Ahmed HU, Abel PD, Hazell S, Winkler MH. Anatomically versus biologically unifocal prostate cancer: a pathological evaluation in the context of focal therapy. Ther Adv Urol. 2012;4(4):155-60.
26. Qian J, Jenkis RB, Bostwick DG. Chromossomal anomalies in atypical adenomatous hyperplasia and carcinoma of the prostate using fluorescence in situ hybridization. Urology 1995; 46: 837-42.
27. Mouraviev V, Villers A, Bostwick DG, et al. Understanding the pathological features of focality, grade and tumor volume of early stage prostate cancer as a foundation for parenchyma-sparing prostate cancer therapies: Active surveillance and focal targeted therapy. BJU Int 2011;108:1074–85.
28. Hofner T, Pfitzenmaier J, Alrabadi A, Pahernik S, Hadaschik B, Wagener N et al. PSA density lower cutt off value as a tool to exclude pathologic upstaging in initially diagnosed unilateral prostate cancer: impact of hemiablative focal therapy. Word J Urol 2012;30(1): 91-5.
29. Gallina A, Maccagnano C, Suardi N, Capitanio U, Abdollah F, Raber M, Salonia A, Scattoni V, Rigatti P, Montorsi F, Briganti A. Unilateral positive biopsies in low risk prostate cancer patients diagnosed with extended transrectal ultrasound-guided biopsy schemes do not predict unilateral prostate cancer at radical prostatectomy. BJU Int. 2012;110(2 Pt 2):E64-8.
30. Ahmed HU,FreemanA,KirkhamA,etal. Focal therapy forlocalized prostate cancer: a phase I/II trial. J Urol 2011; 185:1246–1255.
31. Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, Rieker P, Popeneciu IV, Simpfendörfer T, HuberJ, Zogal P, Teber D, Pahernik S, Roethke M, Zamecnik P, Roth W, Sakas G,Schlemmer HP, Hohenfellner M. A novel stereotactic prostate biopsy system Integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. J Urol. 2011 Dec;186(6):2214-20.
32. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S, Frauscher F, Kovacs G, Matin SF, Mischi M, Pinto P, Rastinehad A, Rouviere O, Salomon G, Polascik T, Walz J, Wijkstra H, Marberger M.Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel.BJU Int. 2012 Oct;110(7):942-8.
33. Onik G, Narayan P, Vaughan D. Focal 'nerve-sparing' cryosurgery for treat- ment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency. Urology 2002; 60:109 – 114.
34. Onik G, Vaughan D, Lotenfoe R, et al. The 'male lumpectomy': focal therapy for prostate cancer using cryoablation results in 48 patients with a least 2-year follow-up. Urol Oncol 2008; 26:500 – 505.
35. Truesdale MD, heetam PJ, Hruby GW, Wenske S, Conforto AK, Cooper AB et al. An evaluation of patient selection criteria on predicting progression-free survival after primary focal unilateral-nerve-sparing cryoablation for prostate câncer:recommendations for follow up. Cancer J. 2012; 16 (5):544-9.
36. Mouraviev V, Villers A, Bostwick DG, et al. Understanding the pathological features of focality, grade and tumor volume of early stage prostate cancer as a foundation for parenchyma-sparing prostate cancer therapies: Active surveillance and focal targeted therapy. BJU Int 2011;108:1074–85.
37. Ellis DS, Manny TS, Rewcastle JC. Focal cryosurgery followed by penile rehabilitation as primary treatment for localized prostate cancer: initial results. Urology 2007; 70 (Suppl 6A):9 – 15.
38. Tsivian M, Polascik TJ. Focal Cryotherapy for prostate cancer.CurrUrol Rep. 2010; 11(3): 147-51.
39. Murphy DG , Walton TJ, Connolly S and Costello A. Focal therapy for localised prostate cancer: are we asking the correct research questions? BJU Int. 2012;109(1):1-3.
40. NCT 01194648-www.clinicaltrias.gov.
41. Marchetti P and Eggener S. Focal therapy for localized prostate cancer.Arch. Esp. Urol. 2011; 64 (8): 815-821.
42. Nomura T, Mimata H. Focal therapy in the management of prostate cancer: an emerging approach for localized prostate cancer. Adv Urol. 2012;2012:391437.
43. Thuroff S, Chaussy C. High-Intensity Focused Ultrassound for Prostate Cancer. In: Early Diagnosis and Treatment of Cancer – Prostate Cancer , Ed. Su LM. Saunders-elsevier, 2010.

44. Chaussy CG, Thüroff S.Transrectal high-intensity focused ultrasound for local treatment of prostate cancer: current role. Arch Esp Urol. 2011 ;64(6):493-506.
45. CG, Thüroff S. Robot-assisted high-intensity focused ultrasound in focal therapy of prostate cancer. J Endourol. 2010;24(5):843-7.
46. Madersbacher, S., et al., Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. Cancer Res, 1995. 55(15): p. 3346-51
47. Muto, S., et al., Focal therapy with high-intensity- focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. Jpn J ClinOncol, 2008. 38(3): p. 192-9.
48. El Fegoun AB, Barret E, Prapotnich D, Soon S, Cathelineau X, Rozet F, Galiano M, Sanchez-Salas R, Vallancien G. Int Braz J Urol. 2011;37(2):213-9. Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer in the elderly. A feasibility study with 10 years follow-up.
49. Napoli A, Anzidei M, De Nunzio C, Cartocci G, Panebianco V, De Dominicis C, Catalano C, Petrucci F, Leonardo C.Real-time Magnetic Resonance-guided High-intensity Focused Ultrasound Focal Therapy for Localised Prostate Cancer: Preliminary Experience.Eur Urol. 2012 Nov 12. doi:pii: S0302-2838(12)01333-4. 10.1016/j.eururo.2012.11.002.
50. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, Freeman A, Kirkham AP, Sahu M, Scott R,Allen C, Van der Meulen J, Emberton M. Focal therapy for localised unifocal andmultifocal prostate cancer: a prospective development study. Lancet Oncol. 2012;13(6):622-32.
51. Bendhack ML. HIFU: terapia focal (sob medida) para o câncer da próstata. Prática Hospitalar. Ano XIII. Nr. 78. Nov-Dez 2011. Pág. 74-80.
52. Freeman A, Ogden C, Allen C, Emberton M. High-intensity-focused ultrasound in the treatment of primary prostate cancer: the first UK series. Br J Cancer. 2009 Jul 7; 101(1):19-26.
53. Bendhack ML, Ribeiro AV. Ultrassonografia terapêutica (HIFU) para o câncer da próstata. Urologia Essencial. Vol. 1 Nr. 1. Jan-Mar 2011. Pág. 46-50.
54. Sobreiro Bendhack.
55. RotinasTerapêuticas Hospital AC Camargo. https://itunes.apple.com/br/app/rotinas-terapeuticas-hospital/id571776048?mt=8.
56. Uchida T, Shoji S, Nakano M, Hongo S, Nitta M, Usui Y et al. High-intensity focused ultrasound as salvage therapy for patients with recurrent prostate cancer after external beam radiation, brachytherapy or proton therapy. BJU Int. 2011 Feb; 107(3):378-82.
57. HashimUddin Ahmed, Paul Cathcart, Neil McCartan; Alex Kirkham, Clare Allen, Alex Freeman, and Mark Emberton. Focal Salvage Therapy for Localized Prostate CancerRecurrence After External Beam Radiotherapy. Cancer 2012;118:4148-55.
58. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2010.
59. Bahn D, Silverman P, Lee F, et al. Focal prostate cryoablation: initial results show cancer control and potency preservation. J Endourol 2006; 20:688.
60. Lambert EH, Bolte K, Masson P, Katz AE. Focal cryosurgery: encouraging health outcomes for unifocal prostate cancer. Urology 2007; 69:1117 – 1120.
61. Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report && from the National Cryoablation Online Database (COLD) Registry. BJUI2011 (in press).
62. Lindner, U., et al., Image guided photothermal fo- cal therapy for localized prostate cancer: phase I trial. J Urol, 2009. 182(4): p. 1371-7.
63. Colin P, Mordon S, Nevoux P, Marqa MF, Ouzzane A, Puech P, Bozzini G, Leroux B, Villers A, Betrouni N. Focal laser ablation of prostate cancer: definition, needs, and future. Adv Urol. 2012;2012:589160. doi: 10.1155/2012/589160.
64. Nguyen PL, Chen MH, Zhang Y, Tempany CM, Cormack RA, Beard CJ, Hurwitz MD, Suh WW, D'Amico AV. Updated results of magnetic resonance imaging guided partial prostate brachytherapy for favorable risk prostate cancer: implications for focal therapy. J Urol. 2012;188(4):1151-6.
65. Raab O.U¨ ber die WirkungfluoreszierendenStoffen. Infusoria Z Biol 1900;39:524.
66. Tappeiner H, Jesionek A.TherapeutischeVersuchmitfluoreszierenderStoff. Munchen Med.
67. Moore CM, Pendse D, Emberton M. Photodynamic therapy for prostate cancer—a review of current status and future promise. Nat ClinPractUrol 2009;6:18 –30.
68. http://www.auanet.org/content/media/cryosurgery08.pdf.
69. Figge FH, Weiland GS, Manganiello LO. Studies on cancer detection and therapy; the affinity of neoplastic, embryonic, and traumatized tissue for porphyrins, metalloporphyrins, and radioactive zinc hematoporphyrin.Anat Rec 1948;101:657.
70. Pottier R, Kennedy JC. The possible role of ionic species in selective biodistribution of photochemotherapeutic agents toward neoplastic tissue. J PhotochemPhotobiol B Biol 1990;8:1–16.
71. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, et al. Photodynamic therapy. J Natl Cancer Inst 1998;90:889 –905.
72. Bozzini G, Colin P, Nevoux P, Villers A, Mordon S, Betrouni N. Focal therapy of prostate cancer: energies and procedures. UrolOncol. 2012 Jul 11. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22795500.
73. Colin P, Estevez JP, Betrouni N, Ouzzane A, Puech P, Leroy X, BiserteJ,Villers A, Mordon S. [Photodynamic therapy and prostate cancer]. Prog Urol. 2011 Feb;21(2):85-92.
74. Lecornet E, Moore C, Ahmed HU, Emberton M. Focal therapy for prostate cancer: fact or fiction? UrolOncol. 2010 Sep-Oct;28(5):550-6. PubMed PMID: 20816615.
75. Trachtenberg J, Weersink RA, Davidson SR, Haider MA, Bogaards A, Gertner MR, Evans A, Scherz A, Savard J, Chin JL, Wilson BC, Elhilali M. Vascular target photodynamic therapy (padopofin, WS T09) for recurrent prostate câncer after faillure of external beam radiotherapy: a study of scalating light doses. BJU Int 2008;102(5):556-62.
76. Azzouzi A.R.1, Barret E.2, Villers A.3, Muir G.4, Moore C.M.5, Allen C.6, Emberton M.7 Results of TOOKAD® Soluble Vascular Targeted Photodynamic therapy (VTP) for low risk localized prostate cancer (PCM201/PCM203) EurUrolSuppl 2011;10(2):54.
77. Johannsen M, Gneveckow U, Eckelt L, Feussner A, Waldofner N, Scholz R, Deger S, Wust P, Loening SA, Jordan A. Clinical hyperthermia of prostate cancer using magnetic nanoparticles: presentation of a new interstitial technique. Int J Hyperthermia. 2005a; 21:637–47.
78. Krishnan S, Diagaradjane P, Cho SH.Nanoparticle-mediated thermal therapy: evolving strategies for prostate cancer therapy. Int J Hyperthermia. 2010;26(8):775-89.
79. Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Irreversible electroporation: implications for prostate ablation. Technol Cancer Res Treat 2007; 6:295 – 300.
80. Sherar MD, Trachtenberg J, Davidson SR, McCann C, Yue CK, Haider MA, Gertner MR.Interstitial microwave thermal therapy for prostate cancer. J Endourol. 2003 Oct;17(8):617-25.
81. Sherar MD, Gertner MR, Yue CK, O'Malley ME, Toi A, Gladman AS, Davidson SR, Trachtenberg J.Interstitial microwave thermal therapy for prostate cancer: method of treatment and results of a phase I/II trial. J Urol. 2001;166(5):1707-14.
82. Shariat SF, Raptidis G, Masatoschi M, Bergamaschi F, Slawin KM. Pilot study of radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) for the treatment of radio-recurrent prostate cancer.Prostate. 2005;65(3):260-7.

Capítulo 96

Dr. Carlos Dzik
Dra. Caroline Chaul
Dr. Rodrigo Rodrigues Pessoa

Câncer da próstata metastático: hormonioterapia

Palavras-chave: hormonioterapia, próstata, castração, ablação androgênica, testosterona

Introdução

Os avanços no diagnóstico precoce e os argumentos em favor do rastreamento do câncer de próstata (CaP) aumentaram a proporção de pacientes diagnosticados com a doença em estágio inicial. No entanto, 4% dos pacientes em média já apresentam doença metastática ao diagnóstico.[1] Mesmo em alguns pacientes tratados inicialmente com intenção curativa a doença recidiva sistemicamente, muitas vezes com um prognóstico desfavorável. A estimativa nos EUA para 2012 são de 28.170 mortes relacionadas ao CaP.[1]

O CaP apresenta uma relação íntima com os hormônios sexuais masculinos. Tanto as células sadias da glândula prostática como as tumorais têm o crescimento estimulado por androgênios. A descrição do importante papel que a estimulação androgênica desempenhava no crescimento do CaP em 1941 permitiu estabelecer a terapia de privação androgênica (ADT, do inglês *Androgen Deprivation Therapy*) como o principal tratamento para o CaP avançado.[2] Com o melhor conhecimento da biologia da doença e compreensão das vias intratumorais ativadas por esses hormônios, a hormonioterapia se tornou um dos principais focos de estudo no tratamento da doença metastática, com o desenvolvimento de inúmeras drogas.

Setenta e sete a quase 90% dos pacientes respondem a ADT inicial, com controle de sintomas, aumento de sobrevida e melhora na qualidade de vida, incluindo diminuição de dor óssea e complicações (redução de fraturas patológicas e compressão medular).[3] Apesar de ser um tratamento paliativo, a ADT pode também normalizar os níveis de PSA sérico.

Atualmente, as possibilidades de hormonioterapia evoluíram além da castração cirúrgica e diversas manipulações químicas hormonais foram introduzidas no decorrer do tempo como será exposto a seguir neste capítulo.

O tempo de resposta à hormonioterapia varia bastante entre os pacientes, com média de 14 a 20 meses.[4] Em uma meta-análise com 1908 pacientes em que se comparou três diferentes tipos de terapias hormonais (análogos de GnRH, orquiectomia ou estrógeno) no tratamento da doença metastática, o tempo para progressão foi semelhante, independentemente da hormonioterapia implicada.[3] Uma progressão mais lenta e um benefício mais prolongado é observado nos pacientes que iniciam a ADT na recidiva bioquímica e o contrário nos pacientes que já começam o tratamento com doença metastática mensurável e volumosa.

No entanto, a maioria dos pacientes progredirá para ADT. Muitos homens ainda mantêm resposta a outras manipulações hormonais, porém com taxa de resposta e tempo de duração menores a cada linha subsequente.

Avaliação inicial

Antes de se iniciar qualquer tratamento, deve-se determinar o motivo pelo qual se necessita da terapia; o que se espera que ela faça ao paciente e à sua doença; as manifestações atuais da doença e a probabilidade de ocorrer sintomas no futuro; e os fatores que podem predizer sucesso ou fracasso de uma terapia frente à outra. Em seguida, determinar quais testes e métodos de avaliação serão usados para avaliar a eficácia da terapia, em que momentos

deverão ser solicitados e como as informações dos testes serão usadas na decisão de continuar ou não o tratamento.[5]

Inicialmente, é fundamental realizar anamnese e exame físico completos, avaliar sintomas e atribuir cada um à doença, descrever comorbidades preexistentes e mensurar a doença com exames de imagem e laboratoriais, com dimensão do acometimento do paciente por ela. Não só pela necessidade de exames de *baseline*, mas também para avaliação prognóstica e prevenção de complicações.[5]

Na avaliação de acometimento visceral e sobretudo linfonodal, as tomografias computadorizadas (TC) de abdômen e pelve são a melhor opção. Em pacientes com CaP com variante neuroendócrina, o acometimento visceral é bem mais comum e o reconhecimento desses pacientes é importante por ser a quimioterapia com platina o tratamento mais apropriado.

A cintilografia óssea (CO) também é um exame de imagem imprescindível na investigação inicial por ser o osso o principal sítio de metástase.[6] As lesões osteoblásticas são as mais comuns, mas também podem ser observadas lesões líticas ou mistas (líticas e blásticas). Além da incidência elevada de metástase óssea, a ADT está intimamente relacionada com a perda de massa óssea e aumento de fraturas.[7,8] Assim, avaliar a saúde óssea com densitometria óssea (DO), juntamente com a CO, também é aconselhável.

Os marcadores tumorais são fundamentais tanto na avaliação inicial quanto para seguimento dos pacientes com CaP. Dois tipos de marcadores tumorais séricos podem ser avaliados no CaP. A primeira categoria inclui os marcadores circulantes que derivam diretamente das células tumorais, como o PSA no caso dos adenocarcinomas e a cromogranina A, no caso dos tumores com forte componente neuroendócrino. A dosagem de DHL também pertence a esta categoria e pode ajudar a medir volume tumoral, e quando elevado confere fator de mal prognóstico. A segunda inclui os marcadores que derivam de células normais e refletem o dano que as células tumorais causam aos tecidos (ex.: hemoglobina, Fosfatase Alcalina, proteínas de fase aguda e moléculas que demonstram alto *turnover* ósseo). O uso de múltiplos marcadores pode promover informações mais completas sobre o estado geral do paciente.[5,9]

O PSA é o marcador tumoral mais conhecido e essencial nos pacientes com CaP. Em geral, o valor inicial relaciona-se com o volume de doença e, sozinho, constitui um valor prognóstico importante.[9] A mensuração do PSA para avaliação a resposta à terapia é uma prática comum e interessante[5], visto o menor custo da dosagem do PSA em relação à TC e a possibilidade de avaliar a sua cinética, um valoroso parâmetro utilizado no seguimento. Em algumas situações, como CaP com diferenciação neuroendócrina, o valor do PSA terá menor valor por ser menos expresso por este tipo de tumor prostático. Nesses casos, os exames de imagem e os marcadores indiretos terão maior valor. Se houver forte componente neuroendócrino na neoplasia, a cromogranina A poderá ajudar no seguimento e avaliação de resposta.

Além dos marcadores, a avaliação do hemograma, eletrólitos, função renal, fosfatase alcalina (FA) e testosterona (quando não se realiza orquiectomia como tratamento hormonal de castração) também deverão ser solicitados. Alguns achados ao diagnóstico, relatados em grandes estudos prospectivos, relacionam-se a um prognóstico adverso.[3,5,9] Estes incluem anemia, fosfatase alcalina elevada e comprometimento do *performance status*. A anemia no CaP é multifatorial, relacionando-se à privação androgênica, nutrição, invasão de medula óssea ou à destruição de hemácias por quadro de coagulação vascular disseminada (CIVD).[10]

Hormonioterapia

Castração

Orquiectomia

Por serem os testículos responsáveis por 90% da produção da testosterona no homem[2], a orquiectomia é um dos principais tratamentos da doença metastática, visto que a medida inicial é diminuir os níveis séricos desse hormônio. A castração cirúrgica, com a realização da orquiectomia bilateral, foi descrita como tratamento no CaP por Charles Huggins, que demonstrou que tanto a orquiectomia quanto os estrógenos podiam induzir uma importante remissão em pacientes com CaP avançado e que marcadores séricos poderiam ser utilizados para monitorar essa resposta.[11] É um procedimento relativamente simples e custo-efetivo, com mínimo risco cirúrgico. Após a cirurgia, o nível sérico de testosterona cai rapidamente (< 12h) a níveis de castração (<15 ng/dL ou 0,5 nmol/L), com concomitante melhora dos sintomas causados pela doença. O uso da orquiectomia como ADT inicial está sendo amplamente suplantada pela castração química, especialmente pelo impacto psicológico. Em um estudo com 159 homens com CaP metastático, eram fornecidas informações em relação ao custo, benefícios e riscos tanto da orquiectomia quanto da terapia com uso de agonista do GnRH mensal. Somente 22% optaram pela orquiectomia.[12] Além disso, a orquiectomia ainda permanece como alternativa extremamente útil para pacientes com necessidade de diminuição imediata de testosterona (como os que apresentam compressão medular) ou quando há problemas com adesão à terapia medicamentosa ou custo para mantê-la. Em muitos países e também no sistema público brasileiro, a orquiectomia bilateral permanece como ADT inicial padrão para CaP metastático.

Agonistas de GnRH

A castração química foi inicialmente descrita em 1982 com o uso de análogos do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) e os primeiros resultados como tratamento do CaP em 1984. Nos pacientes com CaP metastático, os análogos de GnRH são utilizados para prover ablação an-

drogênica por meio da supressão da glândula hipófise, sendo atualmente nos EUA o método de ADT mais comum. Análogos de GnRH sintéticos possuem maior afinidade pelos receptores e menor suscetibilidade a degradação enzimática (que naturalmente ocorre com as moléculas de GnRH), além de serem 100 vezes mais potentes.[13]

Os análogos de GnRH funcionam como agonistas e se ligam aos receptores de GnRH das células pituitárias produtoras de gonadotropina, liberando inicialmente LH e FSH. Essa liberação promove um aumento subsequente da produção de testosterona pelas células de Leydig do testículo.[14] O aumento temporário dos níveis de androgênios, causado por essa atividade agonista inicial, pode desencadear um *flare* tumoral, levando a piora dos sintomas ou complicações. Assim, o uso concomitante de antiandrogênicos nesse período é formalmente indicado.

A estimulação permanente e não pulsátil (não fisiológica) do análogo de GnRH causa a interrupção dos mecanismos de *feedback* hormonal endógenos. Após uma semana de terapia, receptores do GnRH sofrem *down-regulation*,- causando um declínio na resposta e atividade hipofisária. A queda do LH sérico diminui a produção de testosterona a níveis de castração em 3 a 4 semanas após o início do tratamento.[14] No entanto, a continuação do tratamento é necessária para assegurar a manutenção desses níveis.[15]

O primeiro análogo de GnRH estudado no CaP foi a leuprolida.[16] Nesse estudo randomizado de fase III, a leuprolida na dose diária de 1 mg, subcutâneo, foi comparada ao dietilbestrol (DES) na dose diária de 3 mg, via oral, em 199 pacientes com CaP virgens de tratamento. Os resultados de eficácia, baseados na diminuição de testosterona sérica e fosfatase ácida, foram semelhantes nos dois grupos. Nos pacientes com uso de DES, a ocorrência de ginecomastia, náusea e vômitos, edema e tromboembolismo foram mais proeminentes, enquanto no grupo com leuprolida fogachos foram o efeito adverso mais relatado. A resposta objetiva (completa, parcial ou estável) e a taxa de sobrevida em um ano também foram estatisticamente semelhantes nos dois grupos.[16]

A gosserrelina, outro análogo muito utilizado com hormonioterapia, foi avaliada no tratamento do CaP em estudo fase III que a comparava com a orquiectomia.[17] No estudo, o grupo em que os pacientes com CaP metastático fizeram uso de gosserrelina apresentou resultados similares de resposta objetiva em relação ao grupo da orquiectomia (82% *versus* 77%). O tempo mediano para falha de tratamento (52 *versus* 53 semanas) e a sobrevida mediana (119 *versus* 136 semanas) também foram estatisticamente semelhantes.

A castração química, com o uso de análogos do GnRH, quando comparada à castração cirúrgica, oferece a possibilidade de reversão dos sintomas de hipogonadismo com a cessação da terapia e melhor tolerância psicológica.

Os agonistas do GnRH foram comparados à orquiectomia em diversos estudos clínicos randomizados. Uma meta-análise com 10 desses estudos, envolvendo 1.908 pacientes, encontrou equivalência entre esses tratamentos em relação à sobrevida global, aos desfechos relacionados à progressão e ao tempo para falha de tratamento. A meta-análise ainda comparou a eficácia entre os agonistas de GnRH avaliados (leuprolida, gosserrelina e busserrelina), não comparados diretamente em qualquer outro estudo clínico, e não achou evidência de diferença entre eles, seja em eficácia ou toxicidade.

Comprovada a eficácia similar à castração cirúrgica, os análogos de GnRH ganharam um espaço significativo na prática clínica. Atualmente, outras formulações de análogo de GnRH permitem a manipulação da medicação em intervalos mensais (3,6 mg e 7,5 mg, respectivamente) ou a cada 3 meses, subcutâneo e intramuscular. Há também análogos de GnRH, como a triptorrelina, em apresentação de depósito de longa duração, para administração a cada 6 meses.

Antagonistas do GnRh

Modificações na estrutura da molécula de GnRH resultaram no desenvolvimento de antagonistas do GnRH. O abarelix[18] foi o primeiro antagonista de GnRH de depósito injetável aprovado pelo FDA (2003), mas foi retirado em 2005 por efeitos locais e anafilaxia. O degarelix é um componente sinteticamente modificado, também com atividade antagonista ao GnRH[19] e seu uso no tratamento do CaP foi aprovado em 2008 pelo FDA.

Os efeitos terapêuticos dos antagonistas de GnRH se baseiam no bloqueio dos receptores de GnRH, interrompendo o estímulo à produção de LH e, consequentemente, o estímulo à síntese de androgênios.[18] No estudo fase III que comparou o uso do degarelix com a leuprolida, no terceiro dia após a administração inicial do antagonista do GnRH, 92% dos pacientes alcançaram níveis de testosterona sérico compatíveis com castração. Diferente dos análogos de GnRH, o degarelix não causa sintomas de *flare* tumoral por não apresentar qualquer atividade agonista inicial. O estudo demonstrou que o degarelix está associado com uma redução rápida e sustentada dos níveis séricos de testosterona, PSA, FSH e LH na dose de 240 mg (subcutânea), seguida por uma dose de manutenção mensal de 80 mg, com eficácia comparável a leuprolida.[19,20]

Exceto pelo fato de não causarem o efeito *flare* inicial, não apresentam, no entanto, vantagem terapêutica evidente em relação aos agonistas de GnRH.

Os efeitos colaterais mais comuns (> 10%) relatados no estudo com o uso por 12 meses da medicação são os fogachos e a dor no local da injeção.

Terapia de supressão androgênica intermitente

Os estudos iniciais com uso de ADT intermitente desenvolvidos em modelos animais objetivavam avaliar se a intermitência poderia prolongar o tempo de evolução do CaP metastático para a doença refratária à castração. Os dados clínicos não eram consistentes e a estratégia era atrativa por

diminuir os efeitos colaterais da terapia hormonal.[21,22]

Diversos estudos com ADT intermitente foram desenvolvidos e os dados de estudos randomizados foram se tornando progressivamente maduros. Inicialmente, os dados dos maiores estudos mostravam que o tempo para a doença metastática se tornar refratária à castração não era alterado com a terapia intermitente.[23] Um grande estudo fase III, publicado em 2009 com 626 pacientes, mostrou que a sobrevida global não diferia entre o uso de ADT contínuo ou intermitente, com mais efeitos adversos no grupo de uso contínuo e relato de melhor atividade sexual no grupo de supressão intermitente.[24] Nesse estudo, o aumento de mortes relacionadas ao câncer no braço de ADT intermitente foi contrabalanceado pelo aumento de mortes por causas cardiovasculares no braço ADT contínua. Este estudo propiciou uma adesão pela terapia hormonal intermitente na prática clínica em larga escala, além de melhor aceitação da terapia pelo paciente. No entanto, o estudo apresentado na ASCO 2012, com 3040 pacientes recrutados e 1535 pacientes randomizados mostrou que na avaliação global não se conseguiu demonstrar não-inferioridade para o braço de tratamento intermitente, em particular para os pacientes com doença metastática de baixo volume.[25] Houve certa controvérsia nesse estudo, mas a conclusão dos autores foi que o tratamento contínuo ainda deve ser o tratamento de primeira linha para pacientes com doença metastática (J Clin Oncol 30,2012-suppl. Abstract 4), sobretudo aqueles com pouca doença metastática. Para aqueles com doença de grande volume ainda muitos entendem ser aceitável praticar a intermitência, já que em termos de eficácia, os resultados parecem semelhantes. Nota-se também que nesse importante estudo os pacientes eram tratados com bloqueio completo, em associação com bicalutamida na dose de 50 mg/dia.

Antiandrogênicos

Os antiandrogênicos, ao se ligarem competitivamente aos receptores de androgênio (RA), impedem a ligação destes com a testosterona e, consequentemente, a translocação dos receptores do citoplasma para o núcleo. Ao contrário do que ocorre na castração, a monoterapia com antiandrogênicos não diminui a produção de LH.[26] Assim, os níveis séricos de testosterona estão normais ou aumentados. Os pacientes tratados em monoterapia com antiandrogênicos ainda mantêm algum grau de potência e libido, não observado na castração.

Do ponto de vista estrutural, são classificados em esteroidais (ciproterona) ou não esteroidais (flutamida, bicalutamida e nilutamida), sendo os primeiros raramente usados. Todos têm sua administração via oral. A flutamida (250 mg 8/8h), a bicalutamida (50 mg/d) e a nilutamida (150 mg/d) são os mais prescritos.

Atualmente, a monoterapia com antiandrogênicos não está indicada como tratamento de primeira linha para pacientes com CaP metastático em função de melhores taxas de respostas observadas com outras terapias hormonais em primeira linha. Em um estudo fase III, a ciproterona, ao ser comparada à castração química (Goserelina), foi inferior em diminuir o tempo para progressão de doença[27], hoje não mais estando indicada para o tratamento de CaP metastático nos EUA. Além disso, a meta-análise com oito estudos (2.717 pacientes), nos quais a eficácia dos antiandrôgenicos era comparada com outros tratamentos hormonais (castração cirúrgica, agonistas de GnRH ou dietiletilbestrol – DES), não mostrou diretamente inferioridade (a sobrevida global foi equivalente à castração), mas indicou uma associação entre uso de antiandrogênicos não esteroidais e diminuição da sobrevida, com aproximação de significância estatística, aumentando as evidências contra a utilização dessas medicações como tratamento hormonal inicial.[21]

Os antiandrogênicos têm, portanto, sua melhor indicação clínica de uso na prevenção do *flare* tumoral, inicialmente causado pelos agonistas de GnRH (indicado iniciar 10-15 dias antes) e como terapia hormonal de segunda linha. Esta especialmente porque, mesmo em pacientes com níveis séricos de testosterona compatíveis com castração, as células tumorais ainda recebem estímulo hormonal para crescimento por androgênios de produção adrenal, mesmo em baixos níveis.[28]

Nessa situação de progressão após ADT inicial existe ainda uma maior expressão de RA pelas células tumorais, contribuindo para aumentar a sensibilidade do tumor a esses hormônios. Justamente por se observar que no CaP castração resistente os RA estão superexpressos, a enzalutamida (MDV3100), um antiandrogênico de nova geração, foi desenvolvida para atuar no eixo testosterona-receptor na doença avançada.[29] A molécula se liga aos receptores de androgênicos com uma afinidade extremamente maior que os outros antiandrogênicos (bicalutamida ou flutamida). E como um inibidor de RA, a droga objetiva interromper a translocação do receptor e impedir a ligação do androgênio com o DNA da célula tumoral. A enzalutamida foi inicialmente estudada em pacientes resistentes à castração com progressão de doença após docetaxel. A dose do estudo fase III foi de 160 mg por dia, via oral (veja o capítulo Câncer de Próstata Resistente à Castração).

Quando comparados aos agonistas de GnRH, os antiandrogênicos causam mais ginecomastia, mastodínia, diarreia (raro) e hepatotoxicidade; no entanto, menos perda óssea e sintomas vasomotores. Em geral, são bem tolerados e estão associados com uma diminuição do PSA em 20 a 50% em pacientes previamente não tratados, com média de duração de resposta de 3 a 6 meses.[30] É importante lembrar que pacientes com CaP em uso de antiandrogênicos, que progridem em vigência da medicação, podem apresentar uma breve reposta após sua suspensão, chamada síndrome de retirada.

Bloqueio androgênico combinado

O bloqueio androgênico combinado (BAC) requer a realização de castração e uso concomitante de antiandrogênicos. A vantagem teórica é que os agonistas de GnRH diminuem os andrógenos testiculares, enquanto os antiandrogênicos competem com os androgênicos endógenos residuais (produção adrenal ou das células tumorais) por RA. Isso promove um máximo bloqueio da estimulação androgênica às células tumorais de CaP.

Entretanto, o benefício do BAC em relação à ADT monoterapia é controverso. Inúmeros grandes estudos compararam as terapias, com resultados extremamente variáveis. Os maiores deles, o Intergroup 01056[4] e o Intergroup 00365[30], desenvolvidos pelo mesmo grupo, tiveram resultados conflitantes. Meta-análises com esses estudos sugerem benefício do BAC na sobrevida em 5 anos, mas não antes. A maior, com 21 estudos, não achou diferença de sobrevida global estatisticamente significativa entre o uso de monoterapia (castração) em relação ao BAC em 2 anos (HR 0,970; IC 95% 0,866-1,087), mas em 5 anos, com avaliação de 10 estudos, a sobrevida global foi estatisticamente diferente, com benefício para o BAC (HR 0,871; IC 95% 0,805-0,942).[31]

O custo e a toxicidade da terapia combinada são maiores. Assim, indica-se discutir o uso de BAC, com ênfase que o possível ganho em sobrevida global pode ser à custa de uma maior toxicidade.

Inibidores de esteroidogênese

Na castração, os androgênios de produção não gonadal ainda podem manter o estímulo ao crescimento do CaP.[28] Em ensaios com manipulações hormonais em segunda e terceira linha, observou-se que as células tumorais continuam a proliferar em resposta aos androgênios. Inibidores da esteroidogênese podem ser efetivos nesse contexto, diminuindo os níveis circulantes e intratumoral dos androgênios.

O cetoconazol, um antifúngico oral, é um inibidor inespecífico, reversível e fraco de enzimas do citocromo P450, principalmente a CYP17 (17α-hidroxilase), enzima-chave na síntese de andrógenos e estrógenos. Seu uso resulta em atividade antitumoral no CaP, mas de curta durabilidade. Estudos com doses altas de cetoconazol com corticoesteroides demonstraram um declínio de PSA de 27 a 63% em pacientes com CaP com progressão após castração.[32] Assim, a dose indicada como hormonioterapia no CaP é de 400 mg três vezes ao dia, com necessidade de suplementação de hidrocortisona por inibição adrenal importante. A diarreia, efeito adverso mais intenso e frequente, e o aumento das enzimas hepáticas limitam seu uso, pois a baixa adesão do paciente impede sua eficácia.[33]

Recentemente, a abiraterona, um seletivo, irreversível e potente inibidor do CYP17 (20 vezes mais que o cetoconazol), foi desenvolvida para o uso em pacientes com progressão após castração[34], com substancial queda de testosterona, estradiol e seus precursores (Ex.: androstenediona), e significativa melhora de sintomas. O primeiro estudo fase III recrutou 1195 pacientes que haviam progredido após uso de quimioterapia citotóxica e aprovou o uso da abiraterona nesse cenário.

No objetivo de trazer uma medicação via oral e com menor toxicidade para linhas mais iniciais, um estudo fase III com abiraterona em pacientes CPRC virgens de tratamento quimioterápico está em andamento.[35] Dados preliminares foram apresentados na ESMO 2012 após análise interina do estudo e foram publicados recentemente.[35] Com randomização de 1088 pacientes entre abiraterona/prednisona e placebo/prednisona, nas mesmas doses do estudo em paciente com progressão após docetaxel, os *end points* primários do estudo são sobrevida livre de progressão radiológica (rPFS) e SG. No grupo intervenção, a rPFS e SG medianas não foram ainda alcançadas, enquanto no grupo controle foram de 8,3 meses ($P < 0,0001$) e 27,2 meses ($P = 0,0097$), respectivamente. A dose indicada para uso, com base em ambos os estudos, é de 1000 mg por dia, em dose única de 4 comprimidos com 250 mg cada. Com esse estudo a medicação acetato de abiraterona surge como mais uma opção de tratamento para pacientes com câncer de próstata que progridem após a castração.

Os principais efeitos colaterais decorrem do excesso de mineralocorticoides circulantes (hipocalemia, hipertensão e retenção hídrica), causado pelo aumento do ACTH em resposta ao contínuo bloqueio da CYP17. Os efeitos adversos são evitados com a administração concomitante de prednisona na dose de 5 mg duas vezes ao dia.

Estrógenos

Altas doses de estrógenos podem reduzir a testosterona para níveis de castração em 1 a 2 semanas ao atuar por *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipófise. Podem também competir com os androgênios pelos receptores de esteroides, exercendo um efeito citotóxico nas células tumorais.[36]

A maioria dos estudos com estrógenos envolveu o uso de DES e foram desenvolvidos e conduzidos entre 1960 e 1975, principalmente pelo grupo VACURG (*Veterans Administration Cooperative Urological Research Group*).[37]

Dois estudos compararam a orquiectomia com diferentes doses de DES e com placebo.[38] O DES foi tão efetivo quanto a orquiectomia para o CaP metastático, mas associado a um aumento nos eventos cardiovasculares, como infarto, AVC e embolia pulmonar. Nesses estudos, homens que receberam placebo tiveram sobrevida semelhante aos que receberam DES fato atribuído às altas taxas de morte não relacionadas a câncer no grupo que usou o estrógeno. Outro estrógeno, o premarin (um estrógeno conjugado), foi avaliado em um estudo randomizado fase II com homens com CaP metastático resistentes a castração.[39] Os pacientes faziam uso concomitante de 1

mg de varfarina no objetivo de diminuir os efeitos adversos causados pelo estado de hipercoagulabilidade que o estrógeno promovia. A dose de premarin era de 1,25 mg uma ou três vezes ao dia. Dos 45 homens participantes, 25% dos que usaram na dose mais alta alcançaram, pelo menos, 50% de redução do PSA sérico. Somente três pacientes apresentaram eventos tromboembólicos venosos.

Outros estrógenos também foram testados no câncer de próstata, mas sempre com similares efeitos adversos (estado de hipercoagulabilidade e aumento do risco cardiovascular). Por esse perfil de toxicidade, os estrógenos não são as primeiras opções de tratamento hormonal, mesmo com o benefício de prevenir a perda de massa óssea.[40] Seu uso na prática clínica, com o tempo, ficou mais restrito a pacientes que já falharam às outras linhas hormonais e nessa situação a dose efetiva pode ser tão baixa quanto 1 mg/dia, em associação com dose baixa de warfarina sódica (1 mg/dia).[41]

Efeitos colaterais da hormonioterapia e manejo

Ao longo dos anos, a hormonioterapia passou a ser cada vez mais usada no tratamento de CaP, não só na doença metastática, mas também no tratamento adjuvante e neoadjuvante. Como consequência aos diversos modos de uso e por aumento na sobrevida global dos pacientes que fazem uso de ADT, a hormonioterapia tem sido usada por períodos mais longos, em pacientes mais jovens e sem comorbidades. Embora a supressão de testosterona esteja claramente associada a efeitos sexuais (impotência, diminuição da libido) e fogachos, outros inúmeros efeitos adversos são atualmente melhor descritos e relatados em pacientes com prolongada privação androgênica.[42,43] Abaixo serão descritos os mais comuns e importantes, no objetivo de melhorar a qualidade de vida ao tratá-los adequadamente.

Fogachos – Apesar de ser um dos primeiros efeitos adversos descritos com uso de ADT, o mecanismo dos fogachos é ainda pouco compreendido. É extremamente difícil quantificá-lo, com variações importantes de duração, intensidade e frequência. Estrógenos, progesterona e alguns antidepressivos, como a venlafaxina, podem ajudar no alívio.[44,45]

Perda de libido e impotência – São complicações esperadas pela ADT. Os efeitos na relação conjugal dos pacientes com CaP não devem ser subestimados e um acompanhamento psicológico é de suma importância.

Osteopenia e osteoporose – A ADT é responsável por uma perda importante de densidade mineral óssea. Num estudo com 50.613 pacientes diagnosticados com CaP há mais de 5 anos, 19,4% dos pacientes que receberam ADT tiveram alguma fratura, comparados a 12,6% dos que não receberam ADT ($P < 0,001$).[46] Assim, uma ingestão diária de cálcio (alimentação ou suplemento) de 1000 a 1200 mg e de 800 a 1000 ui de vitamina D suplementar são recomendadas a todos os homens que recebem ADT. O objetivo é diminuir a perda de massa óssea e, consequentemente, de oesteopenia. Atividade física regular também aumenta a produção de matriz óssea, devendo ser estimulada. A solicitação de densitometria óssea (DO) no início da terapia e anualmente, para monitoramento, é recomendada. Caso na DO inicial o paciente já apresente osteopenia, deve-se iniciar o uso de inibidores de osteoclastos (bisfosfonatos, denosumabe) concomitante à suplementação vitamínica. No caso de se desenvolver osteoporose[47,48], além do uso de bisfosfonatos ou denosumabe (diminuem perda de massa óssea e risco de fraturas), é importante o paciente manter seguimento conjunto com especialista. A diminuição no consumo de álcool e a cessação do tabagismo também são medidas complementares importantes.[44]

Eventos cardiovasculares – Na literatura, os resultados sobre a relação ADT e mortalidade por eventos cardiovasculares são inconsistentes. Entretanto, eventos cardiovasculares são bem relacionados aos múltiplos fatores de risco trazidos com a ADT, como o ganho de peso, a síndrome metabólica (dislipidemia, resistência insulínica, ganho de tecido adiposo) e a intolerância a atividade física.[49] Todos esses fatores de risco cardiovascular, além de adequado controle pressórico, devem ser, portanto, bem acompanhados e tratados.

Ganho de peso, perda de massa muscular, ginecomastia – As alterações estéticas causadas pela hormonioterapia têm um grande impacto psicológico na vida diária do paciente. O ganho de peso (com aumento de risco cardiovascular), a perda de massa muscular (com fraqueza) e a ginecomastia (com mastodínia) causam mudanças importantes na imagem. Essas mudanças, somadas aos outros efeitos colaterais, como a impotência, trazem ao paciente sintomas depressivos que não devem ser desprezados. Até 30% dos pacientes em ADT pode apresentar depressão.[50] O acompanhamento multidisciplinar (psicólogo, endocrinologista), a estimulação a atividade física[51], orientação de dieta para perda de peso e antidepressivos são abordagens que sempre devem estar presentes ou ser consideradas.[44]

Alterações laboratoriais – Além do ganho de peso, a hormonioterapia também pode causar dislipidemia (10%) e hiperglicemia (aumento da tolerância à glicose ou DM2)[52], levando ao desenvolvimento de síndrome metabólica e aumento do risco cardiovascular. Pacientes tratados com agonistas do GnRH podem ter a incidência de DM2 aumentada[52,53] em aproximadamente 44%, com aumento do risco de 0,8% a cada ano. O aumento decorre da resistência à insulina, que também é responsável por ganho de peso, aumento de tecido adiposo e diminuição da tolerância ao exercício.

Ajudar o paciente a reconhecer e antecipar os principais efeitos iniciais da ADT é de extrema importância. O manejo das expectativas pode aliviar a ansiedade e facilitar o tratamento dos efeitos adversos.

Prognóstico da doença metastática

O prognóstico do CaP metastático está diretamente relacionado à extensão e biologia da doença. Alguns achados ao diagnóstico, relatados em grandes estudos prospectivos, relacionam-se a um prognóstico adverso.[9] Estes incluem hemoglobina, fosfatase alcalina e *performance status*. A presença de dor óssea, Gleason alto (8-10) e doença extensa (visceral e em esqueleto apendicular) também se relacionam a pior desfecho clínico, enquanto pacientes com doença mínima, definida como envolvimento de esqueleto axial (pelves e coluna) e/ou linfonodos, apresentam melhor prognóstico.

A sobrevida livre de progressão (PFS) mediana de pacientes com CaP metastático tratados com orquiectomia, em uma análise global de um estudo fase III, foi de 18,6m; e a sobrevida global (OS) encontrada de 30 meses. Para os pacientes com doença mínima, a PFS foi de 46m e OS de 51m, enquanto naqueles com doença extensa a PFS foi de 16 m e a OS de 27,5 m.[54]

O nadir do PSA após a ADT também se mostrou um bom fator prognóstico na doença metastática e foi bem descrito pelo no *Southwest Oncology Group Trial* 9346 após seguimento de 1134 pacientes.[55] Pacientes que não alcançaram um nadir de PSA de 4 ng/mL (ou menos) em 7 m após início da ADT apresentaram um prognóstico muito ruim, com uma sobrevida mediana de 13 m aproximadamente. Aqueles que alcançaram um nadir de 0,2 ng/mL (ou menos) tiveram um prognóstico muito melhor, com sobrevida mediana de 75 m. Pacientes com nadir entre 0,2 e 4 ng/mL apresentaram um prognóstico intermediário, com mediana de sobrevida de 44 m.

Em análises multivariadas, o tempo para o alcance do nadir também se mostrou uma ferramenta prognóstica importante. Num estudo com 179 pacientes, aqueles que o alcançaram o nadir do PSA em menos de 6 m após início da ADT tiveram sobrevida mediana de 4,5 anos, *versus* 7,8 anos naqueles que alcançaram o nadir após 6 m.[56]

Esses dados mostram a importância em monitorar o PSA após o início da ADT. O objetivo principal da monitoração é identificar os pacientes com alto risco de se tornarem precocemente resistentes à castração e, consequentemente, com um pior prognóstico.

Referências

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012; 62(1):10-29.
2. Huggins C, Stevens RE, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg 1941;43:209–233.
3. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2000;132:566–577.
4. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med 1989;321:419–424.
5. Scher HI, Morris MJ, Basch E, Heller G. End Points and Outcomes in Castration-Resistant Prostate Cancer: From Clinical Trials to Clinical Practice. J Clin Oncol 2011;29:3695-3704.
6. DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenber SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
7. Basaria S, Lieb J 2nd, Tang AM, et al. Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;56(6):779.
8. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med 2005;352(2):154.
9. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2003;21(7):1232.
10. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Thompson IM, Crawford ED. Prognostic value of anemia in newly diagnosed metastatic prostate cancer: a multivariate analysis of southwest oncology group study 8894. J Urol 2004;172(6 Pt 1):2213.
11. Huggins C, Stevens RE, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg 1941;43:209–233.
12. Cassileth BR, Soloway MS, Vogelzang NJ, et al. Patients' choice of treatment in stage D prostate cancer. Urology 1989;33:57–62.
13. Schally AV, Coy DH, Arimura A. LH-RH agonists and antagonists. Int J Gynaecol Obstet 1980;18:318–324.
14. Limonta P, Montagnani Marelli M, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. Expert Opin Investig Drugs 2001;10:709–720.
15. Conn PM, Crowley WFJ. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. N Engl J Med 1991;324:93–103.
16. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1984;311:1281–1286.
17. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Urology 1995;46:220–226.
18. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, et al. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. J Urol 2002;167: 1670–1674.
19. Van Poppel H, Tombal B, de la Rosette JJ, et al. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker—results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. Eur Urol 2008;54:805.
20. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int 2008;102:1531.
21. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2000;132:566–577.
22. Sato N, Gleave ME, Bruchovsky N, et al. Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumour model. J Steroid Biochem Mol Biol 1996;58(2):139.
23. Shaw GL, Wilson P, Cuzick J, et al. International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of carcinoma of the prostate: a meta-analysis of 1446 patients. BJU Int 2007;99(5):1056.
24. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Uroncological Group. Eur Urol 2009;55(6):1269.
25. Yu EY, Kuo KF, Gulati R, Chen S, Gambol TE, et al. Long-term dynamics of bone mineral density during intermittent androgen deprivation for men with nonmetastatic, hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 2012; 30(15):1864-70.
26. McLeod DG. Tolerability of nonsteroidal antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. Oncologist 1997;2:18–27.

27. Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, et al. A prospective, randomised study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. Eur Urol 1996;29:47–54.
28. Nelson PS. Molecular States Underlying Androgen Receptor Activation: A Framework for Therapeutics Targeting Androgen Signaling in Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2012; 30(6):644-646.
29. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Stemberg CN et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. N Engl J Med 2012; 367(13):1187-1197.
30. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1998;339:1036–1042.
31. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer 2002;95:361–376.
32. Harris KA, Weinberg V, Bok RA, et al. Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer. J Urol 2002;168:542–545.
33. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). J Clin Oncol 2004;22:1025–1033.
34. Bono JS, Logthetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman Jr OB, Saad F et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2011;364(21):1995-2005.
35. Ryan CJ et al. Interim analysis results of COU-AA-302, a randomized, Phase III study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2012;30 (suppl; abstr LBA4518).
36. Landstrom M, Damber JE, Bergh A. Estrogen treatment postpones the castration-induced dedifferentiation of Dunning R3327-PAP prostatic adenocarcinoma. Prostate 1994;25:10–18.
37. Byar DP. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. Cancer 1973;32:1126–1130.
38. The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. Surg Gynecol Obstet 1967;124:1011–1017.
39. Pomerantz M, Manola J, Taplin M-E, et al. Phase II study of low dose and high dose conjugated estrogen for androgen independent prostate cancer. J Urol 2007;177:2146–2150.
40. Scherr D, Pitts WRJ, Vaugh EDJ. Diethylstilbesterol revisited: androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. J Urol 2002;167:535–538.
41. Manikandan R, Srirangam SJ, Pearson E, Brown SC, O'Reilly P, Collins GN. Diethylstilboestrol versus bicalutamide in hormone refractory prostate carcinoma: a prospective randomized trial. Urol Int 2005;75(3):217-21.
42. Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. Urology 2003;61(2 Suppl 1):32.
43. Chen AC, Petrylak DP. Complications of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. Curr Urol Rep 2005;6(3):210.
44. Holzbeierlein JM. Managing complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. Urol Clin North Am 2006;33(2):181.
45. Gerber GS, Zagaja GP, Ray PS, Rukstalis DB. Transdermal estrogen in the treatment of hot flushes in men with prostate cancer. Urology 2000;55(1):97.
46. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med 2005;352(2):154.
47. Smith MR. Treatment-related osteoporosis in men with prostate cancer. Clin Cancer Res 2006;12(20 Pt 2):6315s.
48. Smith MR. The role of bisphosphonates in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. Oncology (Williston Park) 2004;18(5 Suppl 3):21.
49. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. CA Cancer J Clin 2010;60(3):194.
50. Pirl WF, Siegel GI, Goode MJ, Smith MR. Depression in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a pilot study. Psychooncology 2002;11(6):518.
51. Galvao DA, Taaffe DR, Spry N, Newton RU. Exercise can prevent and even reverse adverse effects of androgen suppression treatment in men with prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2007;10(4):340.
52. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. Cancer 2006;106(3):581.
53. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol 2006;24(27):4448.
54. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1998;339(15):1036.
55. Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol 2006;24(24):3984.
56. Choueiri TK, Xie W, D'Amico AV, et al. Time to prostate-specific antigen nadir independently predicts overall survival in patients who have metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. Cancer 2009;115(5):981.

Capítulo 97

Dr. Rodrigo Rodrigues
Dra. Caroline Chaul
Dr. Maurício Dener Cordeiro

Câncer da próstata resistente à castração: diagnóstico e tratamento

Palavras-chave: bloqueio hormonal, refratariedade, câncer de próstata, castração, orquiectomia

Introdução

Na abordagem inicial do paciente com câncer de próstata (CaP) avançado ou metastático, a terapia de supressão androgênica consiste na primeira e principal intervenção terapêutica.[1] Mostra-se um tratamento extremamente eficiente, alcançando o controle da doença e a diminuição do antígeno prostático específico (PSA, do inglês *Prostate Specific Antigen*) em mais de 80% dos pacientes.[2,3] Entretanto, como bem descrito por Scher e Heller, por meio do estudo dos estágios do CaP com modelos dinâmicos, a doença progride inevitavelmente na maioria dos casos.[4]

O momento em que os pacientes progridem em situação de castração tem recebido diferentes designações no decorrer da história e literatura médica concernente a CaP.[5] Câncer de Próstata hormônio-refratário (CPHR) e Câncer de Próstata Androgênio Independente (CPAI) disputaram até recentemente o melhor *status* desta conceituação. A designação de Câncer de Próstata Resistente à Castração (CPRC) foi criada há pouco e é atualmente adotada consensualmente na literatura, sendo universal em todas as diretrizes para estudos clínicos em CaP. O conceito se impôs com a observação de que, apesar da progressão em vigência de níveis de testosterona sérico < 15 ng/dl, esses pacientes continuam sendo responsivos a manipulações hormonais secundárias, não estando totalmente independentes da estimulação androgênica. Além disso, outros conhecimentos foram assimilados com o decorrer dos anos. Um bom exemplo foi a percepção de que androgênios também podem ser produzidos pela própria célula maligna da próstata, ultrapassando a situação de castração; ou que a célula pode manter a via androgênica ativada independentemente de ligante. Nesse sentido, falar agora de CPRC constitui um marco para a passagem para uma outra etapa de biologia e por conseguinte, nova etapa de tratamento, com drogas especialmente voltadas para esta nova realidade. Além disso, essa designação (que serve como critério de inclusão soberano em estudos clínicos), de certa forma, ajudou a estratificar de forma mais simplificada os pacientes que iniciam estudos clínicos.

Atualmente os mecanismos pelos quais os androgênios estimulam o crescimento das células do CaP são melhor compreendidos[6], o que propiciou o desenvolvimento de novos tratamentos com atividade clinicamente significativa em homens com CPRC. As novas terapias disponíveis apresentam mecanismos de ações diversos e incluem agentes biológicos (sipuleucel-T), citotóxicos (quimioterapia com taxanos de 1ª e 2ª geração) e hormonais (abiraterona, orteronel e enzalutamida), além de radioisótopos (rádio-223), inibidores de tirosina quinase (cabozantinibe) e anticorpos monoclonais (denosumabe).

Junto a esse novo arsenal terapêutico, surgem novos dilemas a serem enfrentados pelo médico: 1) qual a melhor sequência para essas opções para o máximo benefício dos pacientes; 2) quais os melhores exames para avaliação da doença antes e depois de cada terapia; e 3) como interpretar os resultados dos testes e usá-los para orientar o manejo do paciente.

É importante salientar que na era pré-PSA (antes de 1990), os pacientes diagnosticados com CPRC tipica-

mente apresentavam dor, perda de peso ou múltiplas lesões metastáticas[7], fatores bem conhecidos hoje como de mau prognóstico. Com o uso do PSA no seguimento dos pacientes, muitos pacientes com CPRC atualmente são assintomáticos, com a progressão da doença diagnosticada pela simples elevação do PSA sérico. Nesse cenário, o equilíbrio entre aumentar sobrevida sem diminuir a qualidade de vida, geralmente afetada pelos tratamentos, é imperativo.

Avaliação inicial

Ao se iniciar o acompanhamento dos pacientes com CPRC, durante a avaliação inicial, deve-se esclarecer quais tratamentos prévios já foram utilizados, as respostas por eles proporcionadas e o tempo entre a última dose e a progressão. Essas informações ajudam na elaboração de um plano terapêutico e têm grande valor prognóstico porque permitem compreender a biologia do CPRC de cada paciente.

É também nesse momento que se determina o motivo pelo qual se necessita da terapia; o que se espera que ela faça ao paciente e à sua doença; as manifestações atuais da doença; a probabilidade de ocorrer sintomas no futuro; e os fatores que podem predizer sucesso ou fracasso de uma terapia frente a outra.[8]

Após se diagnosticar a progressão de doença em vigência de castração, antes do início da nova intervenção terapêutica, é fundamental realizar anamnese e exame físico completos, avaliar sintomas e atribuir cada um à doença, descrever comorbidades preexistentes e mensurar a doença e o volume tumoral, no objetivo de dimensionar o acometimento do paciente por ela. Nesse momento, determinam-se quais testes e métodos de avaliação serão utilizados para avaliar a eficácia da terapia, em que momentos deverão ser solicitados e como as informações dos testes serão utilizadas na decisão de se continuar ou não o tratamento. Percebe-se assim, que os exames iniciais, mais do que *baseline*, fazem parte do seguimento e proporcionam uma avaliação prognóstica.

Exames de imagem

Como exames de imagem, as Tomografias Computadorizadas (TC) de abdômen e pelve são fundamentais.[9] Apesar de metástases pulmonar ou hepática serem descritas em 5 a 10% dos pacientes que iniciam quimioterapia de primeira linha, em até 25% dos que recebem uma segunda linha elas são relatadas. Em uma análise de 25 estudos, TCs documentaram linfadenopatia em 0 e 1,1% dos pacientes com PSA < 20 e > 20 ng/mL, respectivamente, mas com taxas maiores, de 19,6%, quando avaliados pacientes com doença localmente avançada.

Em pacientes com CPRC com variante neuroendócrina o acometimento visceral é bem mais comum e quase sempre observa-se um valor de PSA desproporcional ao volume de doença, às vezes nem expresso. O reconhecimento desses pacientes é importante porque muitas vezes a adição de um derivado de platina (cisplatina ou carboplatina) à quimioterapia convencional (docetaxel) pode ajudar a melhor controlar a doença. Nunca se deve esquecer que a entidade carcinoma de pequenas células da próstata, quando única histologia presente no câncer da próstata, deve ser tratada exatamente como sua variante clássica pulmonar, com os mesmos protocolos de quimioterapia (duas drogas), incluindo necessariamente uma platina em associação com etoposide, irinotecano ou algum dos taxanos (paclitaxel ou docetaxel).

A cintilografia óssea (CO) também é um exame imprescindível na investigação inicial do CPRC. O osso é o principal sítio de metástase do CaP, predominantemente o esqueleto axial, e a CO é o exame de imagem padrão para essa avaliação.[10] As lesões osteoblásticas são as mais comuns, mas podem ser observadas lesões líticas ou mistas (líticas e blásticas). Por essa afinidade óssea notavelmente bem conhecida, quase todos os pacientes com CPCR metastático apresentam metástases ósseas. Na avaliação de pacientes recrutados para estudos de quimioterapia em primeira linha com CPCR metastáticos, 85 a 90% dos pacientes apresentavam CO com lesões ósseas evidentes.[11] A probabilidade de doença óssea também se relaciona com o nível sérico do PSA. Em uma revisão de 23 estudos que examinaram o papel da CO no CaP, metástases ósseas foram detectadas em 2,3%, 5,3% e 16,2% dos pacientes com nível sérico de PSA *levels* <10, entre 10,1 e 19,9 e entre 20 e 49,9 ng/mL, respectivamente. Em pacientes com doença localmente avançada, o exame diagnosticou metástases em 49,5%.

Além da incidência elevada de metástase óssea no CPRC, a terapia de deprivação androgênica (TDA), utilizada em todos estes pacientes, está intimamente relacionada com a perda de massa óssea e aumento de fraturas. Assim, avaliar a saúde óssea com densitometria óssea (DO), juntamente com a CO, também é aconselhável.

Marcadores tumorais séricos

Os marcadores tumorais são fundamentais tanto na avaliação inicial quanto para seguimento dos pacientes com CaP. Existem dois tipos de marcadores tumorais séricos que podem ser avaliados no CPRC. A primeira categoria inclui os marcadores circulantes que derivam diretamente das células cancerígenas, como o PSA, a fosfatase ácida prostática, o DHL, a cromogranina A e as próprias células tumorais circulantes (CTC). A segunda inclui os marcadores que derivam de células normais (não cancerosas) e refletem o dano que as células tumorais causam aos tecidos (ex.: hemoglobina, FA,

proteínas de fase aguda).[12] O uso de múltiplos marcadores pode promover informações mais completas sobre o estado geral do paciente.

O PSA é o marcador tumoral mais conhecido, sendo essencial no seguimento dos pacientes com CaP. Em geral, o valor inicial do PSA no CPRC relaciona-se com o volume de doença e, sozinho, constitui um valor prognóstico importante. A mensuração do PSA para avaliação de resposta à terapia é uma prática comum e interessante, visto o menor custo da dosagem do PSA em relação à TC. Além disso, a avaliação de sua cinética constitui um valoroso parâmetro utilizado no seguimento desses pacientes.[13,14] O uso do PSA sérico após uma terapia foi inicialmente proposto em estudos clínicos, como um desfecho para avaliar a atividade de medicações, com base na hipótese de que o declínio de PSA espelharia uma redução do volume tumoral. Isso parecia simples: uma droga que não alcançasse um definido grau de declínio de PSA não seria digna de um estudo mais aprofundado, enquanto a que o diminuísse teria seu estudo prosseguido, com determinação quantitativa e de rotina do PSA, um exame de sangue facilmente exequível.[8]

Após análises seriadas de fatores prognósticos, o declínio do PSA tornou-se uma medida confiável de resposta. É importante salientar que, sempre que houver um aumento no nível sérico de PSA, é necessária a confirmação de progressão de doença com exames de imagem e um novo PSA (confirmatório) antes de mudar a terapia. Em algumas situações, como CaP com diferenciação neuroendócrina, pode não existir expressão de PSA sérico. Nesses casos, os exames de imagem, exames laboratoriais indiretos de comprometimento orgânico e a cromogranina A podem ser alternativas para o seguimento e avaliação de resposta.

Exames laboratoriais

Além dos marcadores, como parte da avaliação bioquímica inicial, hemograma, eletrólitos (K, Na e Mg), função renal e fosfatase alcalina (FA) também deverão ser solicitados. No caso de o paciente fazer uso de agonistas de GnRH, é sempre importante checar se os níveis séricos de testosterona estão compatíveis com castração (em até 1%, os análogos não são efetivos) e manter a TDA mesmo na doença resistente à castração por perda em sobrevida na sua descontinuação.[15]

Alguns achados ao diagnóstico, relatados em grandes estudos prospectivos, relacionam-se a um prognóstico adverso. Estes incluem anemia, fosfatase alcalina elevada e comprometimento do *performance status*. A anemia no CPRC é multifatorial, relacionando-se à deprivação androgênica, doença crônica, desnutrição, invasão de medula óssea ou à destruição de hemácias por quadro de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD).

Opções de tratamento

Quimioterapia

Durante muitos anos, o CaP foi considerado resistente à quimioterapia citotóxica pelas frustradas respostas do CPRC às drogas existentes antes do desenvolvimento dos taxanos. Nessa época, as respostas objetivas variavam entre 10 e 20% e a sobrevida mediana era inferior a 12 meses. Após o início da utilização de docetaxel, observou-se uma maior taxa de resposta objetiva e bioquímica (diminuição de PSA), com consequente aumento em sobrevida global.

A grande preocupação atual, em vista do surgimento de inúmeras terapias com alvo na via de ativação hormonal, é identificar os pacientes que se beneficiarão de quimioterapia. Todos os estudos com quimioterapia citotóxica que mostraram benefício em sobrevida avaliaram-na em pacientes com evidência de doença metastática. No entanto, não é incomum se deparar na prática clínica com pacientes que já esgotaram linhas terapêuticas com base em manipulação hormonal sem doença metastática mensurável e com um PSA continuamente em elevação. Esses pacientes não foram incluídos nos estudos clínicos com quimioterapia citotóxica e por isso a terapia nesses casos é controversa. Para pacientes com *Karnofsky Performance Status* (KPS) menor que 60 há contraindicação deste tipo de tratamento por não existirem dados que suportem seu uso nesse contexto.

Docetaxel

O docetaxel foi o primeiro quimioterápico que prolongou a sobrevida em CPRC (Tannock). Os estudos iniciais, fase I e II, mostraram atividade importante da medicação, com respostas expressivas tanto no uso semanal quanto a cada 3 semanas. Dois grandes estudos fase III demonstraram sua eficácia no CPRC; um em combinação com prednisona e outro com estramustina. O TAX 327 (Tannock), o maior e responsável por respaldar a prática clínica atual, randomizou 1006 pacientes com CPRC com doença metastática mensurável, sem uso prévio de quimioterapia citotóxica. Era composto de três braços: docetaxel 75 mg/m^2 a cada 21 dias (A), docetaxel 30 mg/m^2 semanal (B), ou mitoxantrona 12 mg/m^2 a cada três semanas (C – até então, a mitoxantrona era a quimioterapia de primeira linha padrão – vide abaixo). Todos os pacientes recebiam prednisona 5 mg, via oral, duas vezes ao dia. O *endpoint* primário era sobrevida global (SG); dor, nível de PSA e qualidade de vida eram *endpoints* secundários. *Cross-over* era permitido na progressão. O estudo mostrou um ganho de Sobrevida Global (SG) no grupo A (docetaxel/prednisona a cada 21 dias) comparado ao grupo C (mitoxantrona/prednisona), com HR 0,76 e sobrevida mediana de 18,9 e 16,5 meses em cada grupo, respectivamente. Ou seja, houve redução do risco de morte em 24% para o grupo que recebeu docetaxel a

cada 3 semanas. Os pacientes dos grupos tratados com combinação de docetaxel (A e B) apresentaram redução de 50% ou mais do PSA, redução de dor e melhora significativa de qualidade de vida, com ganho de peso, aumento do apetite e melhora da função do trato gastrointestinal e geniturinário. Na atualização dos dados publicada em 2008, com falecimento de 86% dos pacientes, o benefício era mantido, com ganho de sobrevida estatisticamente significativo.

As toxicidades causadas pelo docetaxel a cada 3 semanas incluem alopecia (65%), náusea e vômito (42%), diarreia (32%), alterações unguinais (30%), neuropatia (30%) e alterações no paladar. Neutropenia grau 3 e 4 ocorreu em 32% dos pacientes do TAX 327; entretanto, a neutropenia febril foi relativamente rara (3%). Morte relacionada ao tratamento ocorreu em apenas 0,3% dos pacientes que receberam docetaxel.

A partir de então, o docetaxel se tornou a quimioterapia padrão de primeira linha e vários regimes com combinações com outras medicações foram estudados. Muitas drogas, como a talidomida e o bevacizumabe, associadas ao docetaxel, mostraram boas respostas em estudos fase II. Porém, diante do aumento significativo de efeitos adversos frente ao pouco ganho em resposta, não foram capazes de mudar a prática clínica.

Mitoxantrona

Como monoterapia, a mitoxantrona tem uma ação paliativa. Foi o primeiro tratamento quimioterápico a mostrar benefício clínico em pacientes com CPRC metastático em estudo randomizado. Os estudos que comparavam mitoxantrona/glicocorticoide com glicocorticoide monodroga demonstraram a superioridade da combinação na paliação de dor. No primeiro estudo com a medicação, a paliação de dor era o *endpoint* primário, avaliada por meio de uma escala preenchida pelo paciente e pelo consumo diário de analgésicos. Vinte e nove por cento dos pacientes do grupo da combinação com mitoxantrona tiveram diminuição da dor (resposta mantida por 43 semanas), contra 12% do grupo com uso apenas de prednisona (resposta mantida por 18 semanas). A resposta global de paliação foi de 38% no grupo mitoxantrona/prednisona *versus* 21% no grupo prednisona monoterapia. Não houve ganho de SG.

As toxicidades mais comuns com o uso da mitoxantrona na dose de 12 mg/m^2 a cada 3 semanas são náusea (61%), fadiga (39%), alopecia (29%) e anorexia (25%). O relato de neutropenia grau 3 ou 4 nos principais estudos foi de aproximadamente 20%, mas sem neutropenia febril considerável (em média 2%).

A combinação de mitoxantrona/prednisona foi aprovada pelo FDA para tratamento de CPCR metastático com base na melhora da dor e, consequente, qualidade de vida. Antes da introdução do docetaxel, a mitoxantrona era considerada a primeira linha padrão, medicação contra a qual todas as novas drogas deveriam ser comparadas. Atualmente, a mitoxantrona é bem menos utilizada como agente citotóxico de primeira linha, a não ser que o paciente não possa receber docetaxel, por qualquer razão.

Cabazitaxel

O conceito de segunda linha de quimioterapia é novo para o CPRC, visto que até pouco tempo, somente uma terapia mostrava aumento da sobrevida global na doença metastática. O cabazitaxel, outro taxano, foi estudado como tratamento quimioterápico de segunda linha. Foi comparado à mitoxantrona em pacientes com CPRC metastáticos com progressão de doença após uso de docetaxel (em média, após 7 ciclos). Ambas as drogas eram ministradas a cada 3 semanas. O braço do cabazitaxel apresentou ganho de SG, com sobrevida mediana de 15,1m, *versus* 12,7 m no braço com mitoxantrona (HR 0,70; P < 0,0001). Na sobrevida, portanto, houve redução de 30% do risco de morte. Sobrevida livre de progressão também foi significativamente maior no primeiro braço, com aumento mediano de 1,4 para 2,8 meses (P < 0,0001).

Os efeitos adversos do cabazitaxel incluíram neutropenia (7,5%), diarreia (47%), fadiga (37%), astenia (20%), dor nas costas (16%), náusea (34%) e vômitos (23%). Está aprovado para uso, tanto pelo FDA como pela Anvisa, em pacientes com CPRC previamente tratados com docetaxel.

Hormonioterapia

Inúmeras novas terapias com alvo na sinalização via Androgênio-Receptor de Androgênio (RA) mostraram-se efetivas em CPRC, com respostas importantes mesmo quando usadas em terceira ou quarta linha terapêutica.

Ao perceber que a célula tumoral, mesmo no estado de resistência à castração, permanecia com a sinalização via Receptor Androgênico (RA) ativada, estimulando a proliferação tumoral, estudos com células tumorais de pacientes com CPRC tonaram-se intensos. Em muitos estudos translacionais, os níveis de testosterona intratumoral de homens castrados (0,74 ng/g; intervalo de confiança de 95%, 0,59-0,89) mostraram-se significativamente maiores que os níveis de testosterona intracelular de tumores primários de próstata de homens ainda não castrados (0,23 ng/g; IC 95%, 0,03-0,44; P < 0,0001), sugerindo a importância da via androgênio-RA no CPRC.

A sinalização pela via do RA pode se manter ativada no CPRC por diferentes maneiras: 1) estimulação por androgênios de produção não-gonadal; 2) mutações no gene do RA; 3) amplificação dos genes do RA; 4) ativação de receptores independentes de ligantes, via receptores de fatores de crescimento ou via tirosina-quinases citoplasmáticas; ou 5) síntese intratumoral de

androgênios (a célula tumoral apresenta enzimas capazes de prover androgênios suficientes para a estimulação da proliferação tumoral via androgênio-RA).

Acredita-se que todas essas alterações possam fazer parte da história natural do CaP. No início da doença, o tumor é hormônio-dependente e RA-dependente, sendo o tratamento inicial a castração. A doença progride com mutação ou amplificação do RA, mas ainda com a dependência de hormônio intratumoral para ativação do RA. Evolui, então, para uma ativação da via do RA independente de hormônio e, por último, proliferação independente da via.

Estudos com amostras de tumores primários da próstata e células metastáticas permitiram avaliar a frequência de mutações no gene do RA, com uma taxa de mutação variando entre 8 e 44%. Em pacientes com progressão à terapia hormonal, a frequência de mutação no gene do RA variou entre 18 a 50%, sendo 35% no tratamento com antiandrogênicos, o que mais favorece a recorrência com células tumorais com mutação no gene do RA.

A amplificação de RA nas células do CaP pode refletir a adaptação tumoral aos baixos níveis circulantes de androgênios na castração. Em 30% dos pacientes com progressão do CaP metastático, observa-se amplificação de RA no tumor, não existente no tumor primário desses mesmos pacientes antes da castração. A amplificação de RA também pode ocorrer em paciente que receberam antiandrogênicos, apesar de nesses pacientes os níveis de testosterona estarem geralmente acima do normal.

Todos esses achados mostram o papel crítico da via de sinalização androgênio-RA no crescimento e sobrevivência da célula tumoral mesmo no CPRC. O reconhecimento dos mecanismos de resistência à hormonioterapia, como as alterações dos RA, auxilia a direcionar o desenvolvimento de novas terapêuticas baseadas em manipulação hormonal.

Cetoconazol

O cetoconazol, um antifúngico oral, é um inibidor inespecífico, reversível e fraco de enzimas do citocromo P450, principalmente a CYP17 (17α-hidroxilase), enzima-chave na síntese de andrógenos e estrógenos. Seu uso resulta em atividade antitumoral, mas de curta durabilidade. A dose indicada é de 200 ou 400 mg três vezes ao dia, com necessidade de suplementação de hidrocortisona quando usada a maior dose por inibição adrenal importante. Doses altas de cetoconazol com corticosteroides demonstraram um declínio de PSA de 27 a 63% em pacientes com CaP com progressão após castração. No entanto, a diarreia importante e o aumento das enzimas hepáticas limitam seu uso, pois a baixa aderência do paciente impede sua eficácia.[16-22]

Abiraterona

Recentemente, a abiraterona, um seletivo, irreversível e potente inibidor do CYP17 (20 vezes mais que o cetoconazol), foi desenvolvida para o uso em pacientes com progressão após castração. Os primeiros estudos mostraram uma taxa de resposta importante, com substancial queda de testosterona, estradiol e seus precursores (ex.: androstenediona), e significativa melhora de sintomas. O estudo fase III que aprovou o uso da abiraterona foi realizado com 1195 pacientes castrados com progressão de doença após quimioterapia com docetaxel[23], sendo esta a situação em que está liberado o uso da medicação pela Anvisa e pelo FDA. No estudo, os pacientes foram randomizados em dois braços (2:1). O primeiro com abiraterona 1000 mg ao dia associada a prednisona 5 mg 2 vezes ao dia e o segundo braço com placebo e prednisona, na mesma dose. O tratamento era mantido até progressão de doença, determinada clinicamente (piora da dor e declínio do KPS) ou radiologicamente (TC ou CO) com aumento de PSA sérico. O aumento do PSA sérico não era sozinho, no entanto, critério para descontinuação da terapia. A SG, *endpoint* primário do estudo, foi significativamente maior no grupo que recebeu abiraterona comparado ao grupo placebo (mediana de 15,8 *versus* 11,2 meses; HR 0,74, com IC 95% 0,64-0,86). Melhoras estatisticamente significativas também foram observadas no tempo para progressão do PSA (8,5 *versus* 6,6 meses), sobrevida livre de progressão (5,6 *versus* 3,6 meses) e taxa de resposta do PSA (29,5 *versus* 6,5 meses).

Noventa por cento dos pacientes do estudo apresentavam metástase óssea. Desses pacientes, 44% apresentavam dor decorrente das lesões ósseas. No braço da abiraterona, foi encontrada uma paliação da dor significativamente maior que no braço placebo. Isso incluía melhora da dor com pelo menos dois ciclos da medicação (44 *versus* 27%), mediana de duração da melhora (10.3 *versus* 5.6 meses) e mediana do tempo para progressão da intensidade da dor (7,4 *versus* 4,7 meses). Existiu também uma significativa melhora no tempo para o primeiro evento ósseo (fratura, compressão medular ou necessidade de irradiação ou cirurgia).

Com objetivo de trazer uma medicação via oral e com menor toxicidade para linhas mais iniciais, um estudo fase III com abiraterona em pacientes CPRC virgens de tratamento quimioterápico também foi realizado e publicado recentemente.[24] Com randomização de 1088 pacientes entre abiraterona/prednisona e placebo/prednisona, nas mesmas doses do estudo em paciente com progressão após docetaxel, os *endpoints* primários do estudo foram sobrevida livre de progressão radiológica (rSLP) e SG. No grupo intervenção, a rSLP mediana foi de 16,5 meses, enquanto no grupo controle foram de 8,3 meses (P<0,0001). Quanto a SG, a mediana não foi ainda alcançada no grupo que fez uso da abiraterona, mas

no grupo controle a SG mediana foi de 27,2 meses (P = 0,001). A dose indicada para uso, com base em ambos os estudos, é de 1000 mg por dia, em dose única de 4 comprimidos com 250 mg cada.

Os principais efeitos colaterais decorrem do excesso de mineralocorticoides circulantes causado pelo aumento do ACTH em resposta ao contínuo bloqueio da CYP17. Retenção hídrica, hipocalemia e hipertensão são os mais descritos. Os efeitos adversos são evitados com a administração concomitante de esteroides, como dexametasona ou prednisona.

Antiandrogênicos

Os antiandrogênicos, ao se ligarem competitivamente aos receptores de androgênio (RA), impedem a ligação destes com a testosterona e, consequentemente, a translocação dos receptores do citoplasma para o núcleo. Ao contrário do que ocorre na castração, a monoterapia com antiandrogênicos não diminui a produção de LH. Assim, os níveis séricos de testosterona estão normais ou aumentados. Os pacientes tratados em monoterapia com antiandrogênicos ainda mantêm algum grau de potência e libido, não observados na castração.

Do ponto de vista estrutural, são classificados em esteroidais (ciproterona e megestrol) ou não esteroidais (flutamida, bicalutamida e nilutamida), sendo os primeiros raramente usados. Todos têm sua administração via oral. A flutamida (250 mg 8/8h), a bicalutamida (50 mg/d) e a nilutamida (150 mg/d) são os mais utilizados.

Atualmente, a monoterapia com antiandrogênicos não está indicada como tratamento de primeira linha para pacientes com CaP metastático. Em um estudo fase III, a ciproterona, ao ser comparada à castração química com gosserrelina, foi inferior em diminuir o tempo para progressão de doença, não estando hoje mais indicada para o tratamento de CaP metastático nos EUA. Além disso, uma metanálise com oito estudos (2.717 pacientes), nos quais a eficácia dos antiandrôgenicos era comparada com outros tratamentos hormonais (castração cirúrgica, agonistas de GnRH ou dietiletilbestrol – DES), não mostrou diretamente inferioridade (a sobrevida global foi equivalente à castração), mas indicou uma associação entre uso de antiandrogênicos não esteroidais e diminuição da sobrevida, com aproximação de significância estatística, aumentando as evidências contra a utilização dessas medicações como ADT inicial.

Os antiandrogênicos têm, portanto, sua melhor indicação clínica de uso na prevenção do *flare* tumoral, inicialmente causado pelos agonistas de GnRH (indicado iniciar 10-15 dias antes), e como terapia hormonal de segunda linha. Esta, especialmente porque mesmo em pacientes com níveis séricos de testosterona compatíveis com castração, as células tumorais ainda recebem estímulo hormonal para crescimento por androgênios de produção adrenal, mesmo em baixos níveis.

Nessa situação, de progressão após ADT inicial, existe ainda uma maior expressão de RA pelas células tumorais, contribuindo para aumentar a sensibilidade do tumor a esses hormônios. Justamente por se observar que no CaP castração resistente os RA estão superexpressos, a enzalutamida (MDV3100), um antiandrogênico de nova geração, foi desenvolvida para atuar no eixo testosterona-receptor na doença avançada. A molécula se liga aos receptores de androgênicos com uma afinidade extremamente maior que os outros antiandrogênicos (bicalutamida ou flutamida). E como um inibidor de RA, a droga objetiva interromper a translocação do receptor e impedir a ligação do androgênio com o DNA da célula tumoral. A enzalutamida foi inicialmente estudada em pacientes resistentes à castração com progressão de doença após docetaxel.[25] A dose do estudo fase III foi de 160 mg por dia, via oral (veja capítulo Câncer de Próstata Resistente à Castração).

Quando comparados aos agonistas de GnRH, os antiandrogênicos causam mais ginecomastia, mastodínia, diarreia (raro) e hepatotoxicidade; no entanto, menos perda óssea e sintomas vasomotores. Em geral, são bem tolerados e estão associados com uma diminuição do PSA em 20 a 50% em pacientes previamente não tratados, com média de duração de resposta de 3 a 6 meses. É importante lembrar que pacientes com CaP em uso de antiandrogênicos, que progridem em vigência da medicação, podem apresentar uma breve resposta após sua suspensão, chamada síndrome de retirada.

Enzalutamida (MDV3100)

Por se observar que no CPRC os RA estão superexpressos, a enzalutamida (MDV3100), um antiandrogênico de nova geração, foi desenvolvida para atuar no eixo testosterona-receptor na doença avançada. A molécula se liga aos receptores de androgênicos com uma afinidade extremamente maior que os outros antiandrogênicos (bicalutamida ou flutamida). E como um inibidor de RA, a droga objetiva interromper a translocação do receptor e impedir a ligação do androgênio com o DNA da célula tumoral.

A enzalutamida, em estudos fase I e II, mostrou altas taxas de resposta com PSA, com reduções de PSA sérico maiores que 50% após 4 semanas de uso em mais de 70% dos pacientes com CPRC que nunca tinham sido expostos a cetoconazol e mais de 30% nos que já tinham usado a medicação previamente.

O primeiro estudo fase III foi realizado com pacientes CPRC com progressão de doença após docetaxel (AFFIRM *trial*). Nesse estudo, 1199 foram randomizados (2:1) para receberem enzalutamida (160 mg ao dia) ou placebo, ambos via oral. O uso de esteroides era permitido, mas não era requerido pelo estudo. Cinquenta por cento dos pacientes do estudo já tinham sido expostos a três ou mais terapias hormonais e 25% a duas ou mais

linhas de quimioterapia citotóxica. Com base em análise interina planejada após 520 mortes, decidiu-se a quebra do sigilo da randomização para permitir do braço placebo receberem a enzalutamida na progressão. A SG no grupo da enzalutamida foi significativamente maior comparada ao grupo placebo (mediana de 18.4 *versus* 13.6 meses; HR 0,63, IC 95% 0,53-0,75), com benefício consistente em todos os subgrupos e redução de 37% relativo no risco de morte. A medicação também foi significativamente melhor em todos os *endpoints* secundários, como resposta de PSA, resposta radiológica, tempo para progressão de PSA, sobrevida livre de progressão radiológica e tempo para primeiro evento ósseo.

O tratamento foi bem tolerado pelos pacientes, mas maiores incidências de fadiga, diarreia, fogachos, mialgia e cefaleia foram observadas no grupo que fez uso da Enzalutamida. É importante relatar que no grupo intervenção sete pacientes (0,9%) apresentaram convulsão, contra nenhum no grupo controle.

Estrógenos

Altas doses de estrógenos podem reduzir a testosterona para níveis de castração em 1 a 2 semanas ao atuar por *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipófise. Podem também competir com os androgênios pelos receptores de esteroides, exercendo um efeito citotóxico nas células tumorais.

A maioria dos estudos com estrógenos envolveu o uso de DES e foram desenvolvidos e conduzidos entre 1960 e 1975, principalmente pelo grupo VACURG (*Veterans Administration Cooperative Urological Research Group*). Dois estudos compararam a orquiectomia com diferentes doses de DES e com placebo. DES foi tão efetivo quanto a orquiectomia para o CaP metastático, mas associado a um aumento nos eventos cardiovasculares, como infarto, AVC e embolia pulmonar. Nesses estudos, homens que receberam placebo tiveram sobrevida semelhante aos que receberam DES em função das altas taxas de morte não relacionadas a câncer no grupo que usou o estrógeno. Outro estrógeno, o premarin (um estrógeno conjugado), foi avaliado em um estudo randomizado fase II com homens com CaP metastático resistentes a castração. Os pacientes faziam uso concomitante de 1 mg de varfarina no objetivo de diminuir os efeitos adversos causados pelo estado de hipercoagulabilidade que o estrógeno promovia. A dose de premarin era de 1,25 mg uma ou três vezes ao dia. Dos 45 homens participantes, 25% dos que usaram na dose mais alta alcançaram, pelo menos, 50% de redução do PSA sérico. Somente três pacientes apresentaram eventos tromboembólicos venosos.

Outros estrógenos também foram testados no câncer de próstata, mas sempre com similares efeitos adversos (estado de hipercoagulabilidade e aumento do risco cardiovascular). Por esse perfil de toxicidade, os estrógenos não são uma opção entre as hormonioterapias-padrão. O único benefício, quando comparados às outras hormonioterapias, é a prevenção da perda de massa óssea.

Glicocorticoides

Os glicocorticoides são agentes conhecidamente ativos no CaP e podem tanto ajudar na paliação de sintomas quanto promover respostas com PSA. No estudo conduzido em pacientes com doença metastática em que se avaliou melhora de dor e qualidade de vida, 33% dos pacientes tratados com prednisona em baixa dose (10 mg/d) mostraram melhora de sintomas. A dexametasona mostrou capacidade em diminuir o PSA sérico em mais de 50% dos pacientes avaliados quando usada em monoterapia. Até baixas doses de hidrocortisona podem diminuir transitoriamente o PSA sérico. No entanto, curvas de dose-resposta foram pobremente estudadas e as doses terapêuticas ideais não são claras. Um dos prováveis motivos, talvez, sejam os efeitos colaterais ao longo prazo. A prednisona é usada via oral em doses de 10 a 20 mg por dia, enquanto a dexametasona é usada entre 0,5 e 2 mg/d, também via oral. Atualmente, são usados mais comumente como tratamentos paliativos.

Inibidores de tirosina quinase

Cabozantinibe

O receptor tirosina quinase MET; o seu ligante, o fator de crescimento de hepatócitos (HGF); e a via de sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) parecem desempenhar um papel crítico no desenvolvimento e progressão do CPRC.[26,27] Expressão proeminente do MET tem sido observada em CaP primários e metastáticos, com evidência para níveis mais elevados de expressão nas metástases ósseas em comparação a metástases linfonodais ou nos tumores primários. Níveis elevados de HGF ou de VEGF, no plasma ou urina, estão associados com menor sobrevida global em homens com CaP. Vários estudos pré-clínicos demonstraram uma maior expressão de MET em pacientes submetidos a TDA e uma associação da hiperexpressão do MET com o surgimento de resistência a supressão androgênica. O cabozantinibe (XL184) é um inibidor de tirosina quinase com potente atividade contra o MET e o receptor do VEGF2, de administração via oral. *In vivo*, em modelos xenográficos, o cabozantinibe suprime a sinalização do MET e dp VEGFR2, induzindo rapidamente a apoptose de células endoteliais e tumorais, resultando em regressão tumoral.[28]

Recentemente, os resultados do estudo fase II no tratamento do CPRC foram publicados.[29] Em 171 pacientes recrutados, todos recebiam cabozantinibe por 12 semanas, quando eram reavaliados. Os pacientes que progrediam saiam do estudo; os que respondiam continuavam com a medicação e os que alcançassem doença estável

eram randomizados entre placebo e continuação do cabozantinibe. Após 12 semanas, observou-se em 72% dos pacientes diminuição de lesões com componentes de partes moles; e em 68% melhora na CO, incluindo resposta completa em 12%. A taxa de resposta objetiva do estudo na décima segunda semana de uso da medicação, de acordo com RECIST, foi de 5%, com doença estável em 75% dos pacientes. Trinta e um pacientes com doença estável foram randomizados para a segunda etapa do estudo. A sobrevida livre de progressão foi de 23,9 semanas (IC 95%, 10,7 a 62,4 sem) no grupo que manteve o uso do cabozantinibe e 5,9 semanas (IC 95%, 5,4 a 6,6 sem) no grupo placebo (HR 0,12; P = 0,001). Numa avaliação retrospectiva, observou-se melhora significativa da dor em 67% dos pacientes, com diminuição do uso de opioides em 56% deles. Os efeitos adversos grau 3 mais comuns da medicação foram fadiga (16%), hipertensão (12%) e síndrome mão-pé (8%).

a. Imunoterapia

A primeira imunoterapia aprovada para o tratamento do CaP foi a sipuleucel-T, uma imunoterapia com células autólogas ativadas. A terapia requer que células mononucleares do paciente obtidas por aférese e cultivadas com fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-GSF) e a proteína fosfatase ácida prostática. Esta terapia recebeu o nome de sipuleucel-T e consiste em terapia adotiva celular.

O estudo que embasou o uso da sipuleucel-T no CaP, randomizou 512 pacientes com CPRC metastáticos, assintomáticos ou com mínimos sintomas, em dois braços (2:1). O primeiro recebia três doses de sipuleucel-T e o segundo três doses de células tratadas similarmente, mas não expostas à proteína de fusão GM-CSF/fosfatase ácida prostática. O aumento na SG, *endpoint* primário, aumentou de 21,7 (braço controle) para 25,8 meses (braço que recebeu sipuleucel-T), com HR 0,775 e P = 0,032.

Os efeitos adversos relacionavam-se principalmente a infusão das células ativadas e incluíam calafrios (53%), febre (31%), dor nas costas (30%), náusea (21%), artralgia (20%) e cefaleia (18%). Muitas dessas reações cessavam após 2 dias da infusão. Eventos grau 3-4 foram menos de 3% em cada uma delas. Não existiu, entretanto, melhora na sobrevida livre de progressão ou na taxa de resposta, sugerindo ou que esses parâmetros não foram coletados adequadamente ou que a doença tornou-se mais indolente após a progressão inicial (demora para responder ao tratamento).

b. Radioisótopos

Radioisótopos com afinidade óssea têm o potencial de agir em múltiplos locais acometidos pelo CaP no esqueleto, e são atualmente aprovados no tratamento paliativo de metástases ósseas no CPCR.

Os primeiros radiofármacos estudados nesse cenário foram o fósforo-32, o estrôncio-89 e o samário-153-EDTMO. Na maioria dos estudos, uma atividade paliativa eficaz era observada. O estudo que aprovou o uso de estrôncio-89 pelo FDA randomizou pacientes com CPRC com dor óssea para receber radioterapia paliativa com ou sem o radioisótopo. Demonstrou-se que os pacientes que fizeram uso de estrôncio-89 eram menos propensos a ter dor em novos sítios metastáticos. Estudos com samário-153-EDTMP mostraram uma redução tanto no consumo de opioides quanto no escore de dor relatado pelo paciente.

Mais recentemente, o estudo fase III com rádio-223 mostrou, pela primeira vez, ganho de sobrevida global com radioisótopo. Pacientes com CPRC com metástases ósseas sintomáticas (sem acometimento visceral) eram randomizados entre receber rádio-223 (50 kBq/kg IV) ou placebo. Ambos os grupos recebiam cuidados paliativos. A maioria dos pacientes já havia recebido docetaxel, mas uma minoria significativa de pacientes nunca tinham recebido qualquer tipo de quimioterapia por apresentarem um baixo *performance status*. Cuidados paliativos incluiam manipulações hormonais secundárias, bisfosfonatos e radioterapia paliativa. A sobrevida mediana foi prolongada com o uso do rádio-223 de 11,2 para 14,9 meses (HR 0,695 e P = 0,00185). Eventos ósseos também foram reduzidos com o radioisótopo (HR 0,61, P < 0,001). Os eventos adversos mais comuns, como observado no tratamento com qualquer outro radioisótopo, foram neutropenia e trobocitopenia, mas apenas grau 3-4 em 2% e 4%, respectivamente.

Tratamento da doença óssea

As células malignas estão amplamente disseminadas nos homens com CPRC. No entanto, como exposto anteriormente, as metástases desenvolvem preferencialmente nos ossos do esqueleto axial, onde a medula óssea é mais abundante. As razões para este padrão de metástase ainda não são claras. A principal hipótese baseia-se nas interações simbióticas entre as células o CaP e as células do estroma ósseo, tais como osteoblastos, osteoclastos e fibroblastos.

Mesmo apresentando lesões caracterizadas por nova formação óssea, existe um aumento na reabsorção óssea demonstrado biológica e histologicamente. E é justamente o aumento na destruição óssea o principal fator etiológico da dor e de outras complicacões.

A doença óssea pode ser assintomática. No entanto, alguns sintomas comumente relacionados podem ser um alerta para a progressao ou a um motivo para melhor investigação. A dor e o principal sintoma. E tipicamente de início insidioso, mas com piora lenta e gradual ao longo de semanas ou meses. As exceções são as dores súbitas que acompanham uma fratura patológica ou colapso de corpo vertebral. Pode ser descrita como uma dor contínua, latejante; no entanto, quando ha compressão da raiz

do nervo (complicação comum associada com metástases vertebrais), pode ser em queimação ou irradiada. Dor localizada distalmente (joelhos ou cotovelos), é menos provável de ser maligna do que quando localizada proximal ou centralmente, atribuído ao CaP tipicamente disseminar para áreas de osso com a função medular ativa. Dor não controlada causa sofrimento desnecessário e diminuição das atividades de vida diária, além de internações repetidas ou prolongadas. Também pode atrasar ou interromper o tratamento ao CaP, comprometendo sua eficácia. Fraturas patológicas são uma manifestação importante, mas relativamente incomuns. Apesar de as metástases ósseas do CaP serem tipicamente osteoblásticas, a estrutura do osso osteoblástico pode ser anormal e geralmente há uma destruição significativa do córtex ósseo normal. O tratamento sistêmico com a TPA pode contribuir para a osteoporose, o que aumenta o risco de fraturas. Fraturas osteoporóticas precisam ser distinguidas das fraturas patológicas, causadas pela doença metastática. Metástases vertebrais podem causar compressão da medula espinhal e graves déficits neurológicos. A dor é geralmente o primeiro sintoma de compressão da medular, precedendo o desenvolvimento de outros sintomas por semanas ou mesmo meses. Assim, um exame neurológico é necessário em homens com dor nas costas. Os sintomas tardios incluem fraqueza motora, alterações sensoriais, disfunção intestinal e urinária e ataxia.

Bisfosfonatos

Em doses mais frequentes que as usadas no tratamento de osteopenia e osteoporose, os bisfosfonatos mostraram-se úteis no tratamento de metástases ósseas de alguns tipos de neoplasias. No CaP, o ácido zoledrônico mostrou excelente eficácia no tratamento das metástases ósseas no CPRC. Vários estudos randomizados demonstraram que o uso de ácido zoledrônico (4 mg intravenoso) a cada 3 ou 4 semanas reduzia eventos ósseos (definidos como fraturas patológicas, irradiação óssea, compressão de medula óssea ou cirurgia óssea) em torno de 25%. Não há evidência clínica de que esse ou qualquer outro bisfosfonato, quando usado no CPRC, possa prevenir o aparecimento ou diminuir o desenvolvimento de metástases ósseas.

Terapia-alvo

Na preocupação de evitar o surgimento de metástase óssea e consequentemente sintomas limitantes como dor e fraturas, o denosumabe, um anticorpo monoclonal anti-RANKL (ligante do receptor RANK, com estimulação da atividade osteoclástica), foi estudado em pacientes com CPCR metastáticos, mas sem acometimento ósseo. O estudo fase III, ao comparar com placebo, mostrou-se efetivo. O tempo mediano para detecção de metástase óssea na CO foi de 25,2 meses no grupo controle *versus* 29,5 meses no grupo intervenção, com HR 0,85 e P = 0,028. A SG não foi alterada, embora os dados apresentados ainda não estejam completamente maduros. A importância de se retardar a implantação de metástases ainda tem sido discutida entre os autores a respeito de ser ou não um objetivo válido de uma terapêutica cara, sem aumento de sobrevida.

Quando comparado ao acido zoledrônico no tratamento da doença óssea, com o objetivo de evitar eventos ósseos, o denosumabe mostrou-se superior. No estudo fase III, com randomização de 1904 pacientes com CPCR, o tempo mediano para o primeiro evento ósseo foi de 20,7 meses no grupo do denosumabe contra 17,1 meses no grupo do acido zoledrônico (HR 0,82, IC 95% 0,71-0,95; p = 0,0002 para não inferioridade e p = 0,008 para superioridade).

Diferente do acido zoledrônico, o denosumabe não precisa de correção de dose em pacientes com queda de função renal e pode ser usado mesmo em pacientes com *clearence* de creatinina menor que 50 mL/min.

A osteonecrose de mandíbula é um efeito colateral comum às duas terapias, com incidência similar em ambas. É rara (3-5%), mas extremamente grave. O uso de terapia inibidora da atividade de osteoclasto (bisfosfonato ou osteoclasto) em pacientes com doença dentária, trauma oral, periodontite, má higiene oral, uso de glicocorticoide ou em quimioterapia são os principais fatores de risco. Outro efeito colateral associado a essas medicações é a hipocalcemia, com necessidade de suplementação de cálcio e vitamina D nos pacientes que fazem uso.

Reposição de cálcio e vitamina D

Em torno de 25% dos pacientes com câncer de CPRC sofrem de hipocalcemia e hipovitaminose D. Recomenda-se que sejam dosados ambos e que os pacientes sejam repostos com pelo menos 1200 mg de cálcio por dia e de 800 a 1000UI de vitamina D, sobretudo aqueles que tem escore $T \leq 1,5$ na densitometria óssea. O uso de ácido zoledrônico, ou de outro bisfosfonato, também deve ser considerado como tratamento no caso de osteopenia ou osteoporose.

Seguimento e avaliação de resposta

Visto a impossibilidade de cura, o tratamento do CPRC visa alcançar sobrevida máxima, com paliação de sintomas e manutenção da qualidade de vida. Assim, os objetivos com os tratamentos podem ser controle, alívio ou eliminação de sintomas causados pela doença ou prevenção de sintomas futuros, retardando as manifestações.

Para determinar e planejar a avaliação de resposta a uma terapia, é importante considerar o mecanismo de ação da droga e antecipar o tempo para o benefício, se o benefício ocorrer. Para os agentes biológicos em particular, os efeitos benéficos podem demorar meses e, em alguns casos, podem não ser mensuráveis aos métodos de avaliação tradicionais. Esse é, por exemplo, o caso da sipuleucel-T, que não mostrou eficácia em relação ao PSA ou tempo para progressão, mas mostrou ganho na SG.

É recomendada seriamente a monitoração de mudanças nas manifestações causadas pela doença com as

mesmas modalidades usadas inicialmente. Se todos os parâmetros melhoram, a continuação da terapia é uma decisão simples. As dificuldades surgem quando os parâmetros são discordantes (aumento do PSA sem outras alterações ou diminuição do PSA com piora radiológica). Pelo risco de as mudanças precoces serem enganosas, é geralmente aconselhável tratar o paciente por no mínimo 12 semanas e evitar usar mudança do PSA ou de imagem nesse período como critério para tomar decisões. No caso em que os resultados são discordantes, é recomendado manter o tratamento na ausência de clara evidência de progressão ou agravamento do quadro clínico.

Atualmente, o PSA ultrassensível permite uma confiança maior por melhor padronização. É necessário, entretanto, ser cauteloso no momento de avaliar as alterações de PSA após intervenções farmacológicas. A expressão de PSA está sob controle de promotores sensíveis a androgênios e mudanças no PSA podem ser decorrentes de modulações no RA que podem ou não refletir o volume tumoral. Alterações no PSA similares após início de antiandrogênicos e após quimioterapia citotóxica pode não transmitir informações prognósticas semelhantes. Assim, é claramente necessário entender as mudanças no PSA sérico no contexto de cada classe terapêutica.

A queda de PSA não se traduz perfeitamente em sobrevida, mas prediz resultados. Análises de diminuição do PSA de pacientes tratados com quimioterapia sugerem que a redução de 30% ou mais pode ser um melhor marcador substituto para sobrevida que a redução de 50% ou mais. Na recomendação do Prostate Cancer Working Group 2, de acordo com o consenso publicado em 2011, terapias que produzem qualquer diminuição de PSA, na ausência de deterioração ou progressão, devem ser continuadas. Também é definido como progressão de PSA quando há aumento de 25% ou mais e elevação de 2 ng/mL ou mais do nadir. Para pacientes que apresentaram queda do PSA no início do tratamento, esse aumento deve ser confirmado com um segundo valor de PSA após 3 semanas. No consenso, entretanto, a progressão com PSA não é necessariamente indicação de parar a terapia. Isso porque em algumas situações, o PSA pode se elevar no início e diminuir posteriormente ou estabilizar sem comprometimento clínico.

Os exames de imagem não necessitam ser solicitados a cada avaliação do paciente, mas é sempre importante repeti-los sempre que houver mudança terapêutica, piora de sintomas ou aumento de PSA. No caso de o paciente já ter diagnóstico de doença visceral, eles devem ser mais frequentes. Caso o PSA não seja expresso ou não se relacione com progressão, as TCs devem ser solicitadas a cada 2 ciclos de terapia ou a cada 3 meses, além das indicações previamente descritas.

Os exames isoladamente não devem guiar a decisão terapêutica. Analisá-los conjuntamente permitem avaliações mais robustas de resposta ou progressão, com chances maiores de decisões coerentes.

História natural e prognóstico

O prognóstico dos pacientes com CPRC mudou significativamente na era pós-PSA. No início do uso do exame, a sobrevida mediana dos pacientes com CPRC era em torno de 12 meses. É importante salientar que nessa época, a maioria dos pacientes CPRC apresentava doença metastática. Após o uso do PSA para seguimento dos pacientes e avaliação de resposta, a sobrevida mediana passou a ser por volta de 63 meses (era pós-PSA). Pacientes que iniciam hormonioterapia sem evidência radiológica de doença metastática, com base no aumento de PSA, também apresentam sobrevida melhor, em média de 68 meses (*versus* 40 meses nos que iniciam a terapia já com lesões metastáticas).

Todos esses dados mostram a importância de, na era pós-PSA, diferenciar pacientes CPRC com doença metastática dos não metastáticos ao tentar estabelecer o planejamento terapêutico baseado no prognóstico do paciente.

Pelo aumento importante da fração de pacientes com CPCR não metastático, são muitos os esforços para compreender a sua história natural e tentar retardar a progressão para doença metastática. Como exemplo, o tempo para progressão de metástase óssea foi estudado prospectivamente diversas vezes. No braço placebo do estudo randomizado do ácido zoledrônico, o PSA inicial mais elevado e o curto tempo de duplicação (maior velocidade) foram fatores independentes para um curto tempo de aparecimento da primeira metástase óssea. Foram também capazes, independentemente, de predizer sobrevida global.

Em outro estudo com seguimento com PSA, após 2 anos, somente um terço dos pacientes desenvolveu doença metastática radiologicamente. Em estudos mais recentes com terapias-alvo em CPCR não metastático, pacientes do braço controle (placebo) apresentaram em média tempo para progressão para doença metastática 22 meses. Esses estudos em média, apresentavam os mesmos critérios de inclusão, com necessidade de PSA em elevação e nível *baseline* em torno de 14 ng/mL. Esses dados permitem ter ideia do tempo médio para o desenvolvimento de doença metastática em pacientes M0 com PSA em elevação, sugerindo que aproximadamente um terço à metade desses pacientes progredirão radiologicamente em 2 anos.

Para pacientes com CPCR que já apresentam doença metastática, os estudos desenvolvidos nos últimos 15 anos dão uma boa ideia da sobrevida ao longo do tempo. Uma análise do prognóstico dos pacientes do *Cancer and Leukemia Group B* (1101 pacientes, recrutados entre 1991 e 2001) mostrou que PSA, DHL, FA, Gleason, *performance status*, hemoglobina e presença de doença visceral são fatores preditivos de sobrevida. As variáveis permitiram estabelecer quatro grupos de risco e desenvolver um nomograma, que possibilita uma base para estudos clínicos e contribui para melhores decisões clínicas.[30-40]

Referências

1. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2000;132:566–577.
2. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1998;339:1036–1042.
3. Crawford ED, Sartor O, Chu F, Perez R, Karlin G, Garrett JS. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. J Urol 2006;175(2):533.
4. Scher HI, Heller G. Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. Urology 2000;55(3):323-7.
5. DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenber SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
6. Nelson PS. Molecular States Underlying Androgen Receptor Activation: A Framework for Therapeutics Targeting Androgen Signaling in Prostate Cancer. J Clin Oncol 2012;30(6) 644-646.
7. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996;14(6):1756.
8. Scher HI, Morris MJ, Basch E, Heller G. End Points and Outcomes in Castration-Resistant Prostate Cancer: From Clinical Trials to Clinical Practice. J Clin Oncol 2011;29:3695-3704.
9. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. Radiology 2007;243(1):28.
10. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol. 2004;171(6 Pt 1):2122.
11. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1502.
12. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2003;21(7):1232.
13. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2005;23(13):2918. [PMID: 15860850].
14. Nelson J, Chin J, Love W, et al. Results of a phase III randomized controlled trial of the safety and efficacy of atrasentan in men with nonmetastatic hormone-refractory prostate cancer (HRPC) (abstract 5018). J Clin Oncol 2007;25(Suppl 18S):239S.
15. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1993;11(11):2167.
16. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1513.
17. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. J Clin Oncol 1999;17(8):2506.
18. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010;376(9747):1147.
19. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. Cancer Res 2008;68:4447–4454.
20. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. Nat Genet 1995;9:401–406.
21. Palmberg C, Koivisto P, Hyytinen E, et al. Androgen receptor gene amplication in a recurrent prostate cancer after monotherapy with the nonsteroidal potent antiandrogen Casodex (bicalutamide) with a subsequent favorable response to maximal androgen blockade. Eur Urol 1997;31:216–219.
22. Harris KA, Weinberg V, Bok RA, et al. Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer. J Urol 2002;168:542–545.
23. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011;364:1995-2005.
24. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. N Engl J Med. 2012.
25. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367(13):1187-97.
26. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. J Clin Oncol 1989;7(5):590.
27. Humphrey PA, Zhu X, Zarnegar R, et al. Hepatocyte growth factor and its receptor (c-MET) in prostatic carcinoma. Am J Pathol 1995;147:386-396.
28. Pisters LL, Troncoso P, Zhau HE, et al. c-met proto-oncogene expression in benign and malignant human prostate tissues. J Urol 1995;154:293-298.
29. Verras M, Lee J, Xue H, et al: The androgen receptor negatively regulates the expression of c-Met: Implications for a novel mechanism of prostate cancer progression. Cancer Res 2007;67:967-975.
30. Smith DC, Smith MR, Sweeney C, Elfiky AA, et al. Cabozantinib in Patients With Advanced Prostate Cancer: Results of a Phase II Randomized Discontinuation Trial. J Clin Oncol 2012.
31. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010;363:411.
32. Smith MR, Egerdie B, Hernádez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med. 2009;361:745–755.
33. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, et al. Results of a randomized phase -III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25(5):805.
34. Nilsson S, Franzen L, Parker C, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. Lancet Oncol 2007;8(7):587.
35. Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, et al. ALSYMPCA: Phase III trial of radium-223 in symptomatic prostatecancer. Clin Oncol 2012;30.
36. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2005; 23(13):2918.
37. Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, et al. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. J Natl Cancer Inst 2006;98(8):516.
38. Schwartz LH, LaTrenta LR, Bonaccio E, Kelly WK, Scher HI, Panicek DM. Small cell and anaplastic prostate cancer: correlation between CT findings and prostate-specific antigen level. Radiology 1998;208(3):735.
39. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, et al. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: a multivariate analysis of Southwest Oncology Group Study 8894. Cancer 2006;107(3):489.
40. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res 2008;14(19):6302.

Urologia Brasil

Seção XI

Urologia Pediátrica

CAPÍTULO 98
Urologia perinatal 876
Dr. Osamu Ikari e Dr. Antonio Gugliotta

CAPÍTULO 99
Princípios de perioperatório em crianças 883
Dr. George Rafael Martins de Lima, Dra. Fernanda Paula Cavalcante e Dr. Lúcio Flávio Gonzaga-Silva

CAPÍTULO 100
Fisiopatologia da obstrução do trato urinário superior 889
Dr. Tiago Elias Rosito e Dr. Renan Timóteo Oliveira

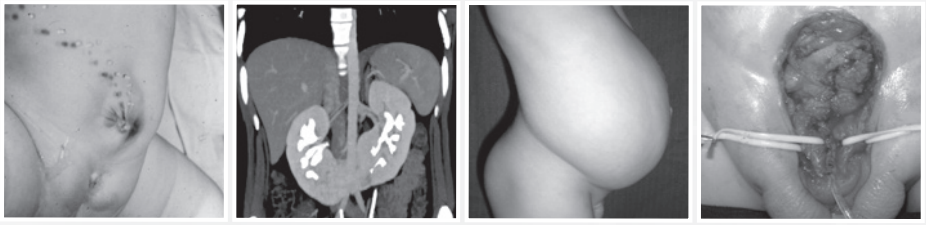
CAPÍTULO 101
Infecção e inflamação do trato urinário em crianças 897
Dr. Adriano Almeida Calado e Dr. Romulo Augusto Lucena de Vasconcelos

CAPÍTULO 102
Disgenesia renal e doença cística do rim 904
Dr. Eulálio Damazio Junior, Dr. Helder Damásio e Dr. Petrus Oliva

CAPÍTULO 103
Anomalias do trato urinário superior 908
Dr. Bruno Santos Benigno, Dr. Fábio José Nascimento, Dr. Miguel José Lawand e Dr. Miguel Zerati Filho

CAPÍTULO 104
Ureter dilatado em crianças 918
Dr. Sergio Leite Ottoni, Dr. Bruno Leslie e Dr. Herick Bacelar

CAPÍTULO 105
Refluxo vesicoureteral 929
Dr. Decio Streit, Dra. Marisa Montoro e Dr. Salvador Vilar Correia Lima



CAPÍTULO 106
Síndrome de "*prune belly*".....943
Dr. Riberto Liguori e Dr. Herick Bacelar

CAPÍTULO 107
Anomalias da bexiga em crianças.....950
Dr. Nilo Leão Barreto, Dr. André Costa-Matos e Dr. Nilo Jorge Leão Barreto

CAPÍTULO 108
Válvula da uretra posterior.....958
Dr. Silvio Tucci Jr., Dr. Carlos Augusto Fernandes Molina e Dr. Yuri Túlio Dantas Andrez Nobre

CAPÍTULO 109
Disfunções não neurogênicas da bexiga 966
Dr. Ubirajara Barroso Jr e Dra. Patrícia Lordêlo

CAPÍTULO 110
Disfunção neuropática do trato urinário inferior 981
Dr. José Murillo Bastos Netto, Dr. Atila Rondon e Dr. Herick Bacelar

CAPÍTULO 111
Hipospádias.....989
Dr. Antonio Macedo Junior e Dr. Herick Bacelar

CAPÍTULO 112
Distúrbios de diferenciação sexual 1000
Dr. Atila Victal Rondon e Dr. Eloísio Alexsandro da Silva

CAPÍTULO 113
Complexo extrofia-epispádia 1010
Dr. Amilcar Martins Giron

CAPÍTULO 114
Uro-oncologia pediátrica 1019
Dr. Francisco Tibor Dénes, Dra. Lílian Maria Cristofani, Dr. Ricardo Jordão Duarte e Dr. Roberto Iglesias Lopes

Capítulo 98

Dr. Osamu Ikari
Dr. Antonio Gugliotta

Urologia perinatal

Palavras-chave: anomalias congênitas, perinatal, refluxo vesico-ureteral, megaureter, hidronefrose antinatal, obstrução da junção pieloureteral

Introdução

A ultrassonografia (US) antenatal, por sua frequente utilização, tem facilitado a acurácia no diagnóstico de significativas malformações fetais entre 1% a 5% das gestações. Cerca de 50% dessas anomalias envolve o sistema nervoso central, 20% o trato geniturinário, 15% - ao aparelho digestivo e 8% são cardiopulmonares. A mais comum anomalia do trato geniturinário detectada na US pré-natal é a hidronefrose dilatação pelvicalicinal renal, principalmente no início do 3º trimestre da gravidez. Nem todos os casos de HN (hidronefrose antenatal) são clinicamente significativos, sendo 50% transitórios, resolvendo-se espontaneamente. Alguns deles podem piorar tardiamente. Após resolução espontânea é difícil avaliar a necessidade de uma contínua observação dessas crianças. Embora a HN seja a mais comum anomalia detectada, existem outras possibilidades para o diagnóstico diferencial, que são as patologias císticas, obstrutivas e refluxivas.[1-3]

Ultrassonografia fetal

A US antenatal identifica os rins fetais entre a 18ª e 20ª semana da gestação. Por volta da 15ª semana é possível visibilizar a bexiga fetal. O líquido amniótico é detectado na 10ª semana e por volta da 20ª tem um volume médio de 500 ml, sendo um sinal de saúde fetal. A redução na produção da urina fetal e, por consequência, redução do líquido amniótico ou oligoidrâmnio, sugere queda da função renal fetal, por possível patologia obstrutiva bilateral ou infravesical ou agenesia renal bilateral. Além disso, o oligoidrâmnio é um fator preditivo de hipoplasia pulmonar, causa frequente de mortalidade em recém-natos. O diâmetro anteroposterior da pelve renal (DAP) tem sido a medida confiável para definir HN e, apesar de algumas controvérsias na literatura, a maioria dos estudos tem mostrado que anormalidades persistentes no pós-natal são notadas quando constatado DAP > de 6 mm na 20ª semana, > de 8 mm entre a 20ª e 25ª semanas, > de 10 mm na 30ª e > de 15 mm após a 33ª semana de gestação. No sentido de avaliar o DAP da pelve renal fetal e correlacioná-lo com a clínica no pós-natal a Sociedade de Urologia Fetal (SFU) tem sugerido uma escala de graduação, incorporando a dilatação do sistema coletor e a integridade do parênquima renal (Figura 1). Essa classificação permite detectar pacientes com possível resolução espontânea e outros que necessitarão de cirurgia no pós-natal. Consideram-se os graus III e IV no 3º trimestre da gestação como graves e preditivos de uma significativa dilatação obstrutiva no recém-nascido.[4-6] A US gestacional deve facilitar, também, a identificação do sexo fetal, morfologia ureteral, bexiga espessa ou não, distendida ou vazia, dilatação da uretra posterior no sexo masculino e unilateralidade ou bilateralidade da patologia em questão. Apesar das várias anomalias facilmente detectadas no US pré-natal (Tabela 1), confirma-se o diagnóstico no pós-natal com exames específicos[6,7] No caso de patologias bilaterais obstrutivas do trato alto, agenesia ou hipoplasia renal bilateral, obstrução infravesical e oligoidrâmnio severo reflete uma grave alteração da função renal, necessitando de exame da urina fetal por meio de punção do líquido amniótico para dosar os eletrólitos e marcadores (Quadro 1). Os valores acima do normal indicariam lesão renal irreversível.

Figura 1. Escala de graduação da Sociedade Americana de Urologia Fetal.

Fermbach et al. Pediatric Radiol. 1993;23:478-480.

Tabela 1. Causas de hidronefrose antenatal.

Patologia	Incidência (%)
Hidronefrose transitória	40-80
Hidronefrose por obstrução da JUP	10-30
Refluxo vésicureteral	10-20
Obstrução JUV / Megaureter	5-10
Rim multicístico displásico	4-6
Válvula de uretra posterior/Atresia uretral	1-2
Ureterocele / Ureter ectópico / Duplicidade ureteral	5-7

Nuguyen et al., J Pediatr Urol 2010;6:212-231.[6]

Quadro 1. Dosagens de eletrólitos e marcadores na urina fetal.

Sódio	< 100 mEq/L
Cloro	< 90 mEq/L
Cálcio	< 8 mEq/L
Proteínas totais	< 20 mg/dl
Beta 2 microglobulina	< 4 mg/L
Osmolalidade	< 210 mOsm/L

Intervenção antenatal

Muitas das anomalias descritas podem indicar intervenção antenatal. Entretanto, é ainda um tema de intensas divergências entre os autores. A mais comum causa de oligoidrâmnio severo é a válvula de uretra posterior (VUP), no sexo masculino, com a mais frequente indicação para intervenção antenatal e o *shunt* vesicoamniótico o procedimento mais indicado. Não existem na literatura ensaios randomizados que determinem a eficácia desse procedimento e sabemos de suas complicações e de resultados decepcionantes. Se a gestação estiver entre a 28ª e 30ª semana pode-se discutir com os pais, avaliando a possibilidade de parto prematuro, desde que exista um adequado desenvolvimento pulmonar.[8,9]

Avaliação pós-natal

Inicia-se com a obtenção de todo o histórico da gestação materna e dos exames ultrassonográficos no período antenatal. No caso de obstrução baixa antenatal por VUP e/ou atresia uretral com severo oligoidrâmnio in útero a criança pode apresentar insuficiência respiratória no pós-natal, necessitando de assistência ventilatória urgente. Um completo exame abdominal no recém-nato (RN) a fim de avaliar massa abdominal palpável cística ou não, uni ou bilateral. No caso de bexiga distendida e palpável será necessário alívio da obstrução por meio de cateter vesical, o qual será mantido até que os exames de imagem sejam realizados e, recebendo antibioticoterapia profilática (amoxicilina é de escolha e depois de oito semanas usar cefalexina ou nitrofurantoína) até 12 semanas de idade.[10,11] A dosagem de creatinina sérica no pós-natal deverá ser sempre solicitada, no caso de patologia obstrutiva em ambos os rins. Lembrar que a creatinina obtida nas primeiras 48 horas de vida, reflete a creatinina materna. O recém-nascido com um ano de idade apresentando creatinina superior a 0,8 mg/dl reflete um risco aumentado para insuficiência renal.[8,9] Na investigação por imagem realizamos US após 72 horas de vida, pois nas primeiras 48 horas existe oligúria funcional do recém-nato.10 Alguns autores têm dado preferência para realização do US entre sete e dez dias de nascido, pois nesses estudos não há diferença significativa entre os dois períodos.[11,12] Na presença de US normal no pós-natal, recomenda-se repeti-lo com quatro semanas de idade. Na normalidade e na ausência de refluxo vesicureteral, nenhum outro exame será necessário. Na persistência de HN unilateral no pós-natal, devemos avaliá-la pela escala de graduação da SFU, mantendo a antibioticoterapia profilática. No caso de HN leve novo exame com 30 dias de vida. Na normalidade outro US será realizado em três ou quatro meses. Se a ultrassonografia antenatal revelar uma HN com DAP igual ou maior a 15 mm e espessura alterada do parênquima renal, estas serão referências importantes para novos exames de imagem e cintilográficos. Havendo dilatação pielocalicinal sem dilatação ureteral e bexiga normal no US a impressão diagnóstica é HN por obstrução da junção pieloureteral (JUP). Detectando HN com ureteres dilatados e bexiga normal ou não, o mais provável diagnóstico será de patologia do trato urinário baixo por RVU, VUP ou megaureter. Para confirmação diagnóstica é necessário realizar a cistouretrografia miccional (CUM). A realização rotineira desse exame radiológico, no pós-natal, tem provocado divergências entre os autores em função de ser um exame invasivo. Recomenda-se somente para as HN de alto grau (III e IV) com dilatação ureteral uni ou bilateral. Importante complementar com exame cintilográfico.[12-14] No caso de possível megaureter obstrutivo o US é suficiente e a UCM pode excluir o diagnóstico de megaureter reflu-

xivo. Para avaliação morfofuncional do trato urinário, utilizamos o DMSA-Tc99 (ácido dimercaptosuccínico marcado com tecnécio 99), para cintilografia renal estática, avaliando a função renal diferencial e a presença de cicatrizes renais à custa da ligação desse radiofármaco ao citoplasma das células dos túbulos contornados proximais e sem excreção para o sistema coletor. O renograma diurético é realizado com DTPA- Tc99 (dietilenotriaminopentacético) ou o MAG-3 (mercuroacetiltriglicina) com eliminação pela filtração glomerular e excreção tubular; analisam a eliminação e/ou obstrução e a função renal, utilizando furosemida para quantificar o T1/2 ou o tempo necessário para eliminar 50% do material retido. Este T1/2 de eliminação sem obstrução é inferior a 15 minutos.[14,15] A utilização da tomografia computadorizada (TC) e da ressonância magnética (RM) é muito limitada e não são usados de rotina, apenas em casos mais complicados nos quais os exames convencionais não definiram o diagnóstico. Trabalhos da literatura revelam casos de crianças com HN e nas quais a uroressonância mostrou excelente resolução espacial e tridimensional.[16,17]

Hidronefrose por obstrução da junção pieloureteral (JUP)

O encontro no US pós-natal de uma dilatação pelvicalicinal sem dilatação ureteral é alta- mente sugestiva de HN por obstrução da JUP, anomalia frequente, com incidência de1:1000 nascidos vivos e uma predominância maior em meninos. Classicamente essa obstrução ocorre por um fator intrínseco com substituição das fibras musculares lisas dessa região por tecido colágeno e/ou fibroso tornando-a a dinâmica (Figura 2). A unilateralidade é mais encontrada e, ao exame físico, os recém-natos podem apresentar massa abdominal palpável em loja renal. Apesar da confirmação diagnóstica pelo US (Figura 3), outros exames serão necessários para indicar tratamento conservador ou cirúrgico. A urografia excretora não é usada de rotina e o teste de Whitaker (teste fluxo-pressão), por ser invasivo, é usado somente em trabalhos de pesquisa. A TC é usada apenas em casos selecionados. Os exames com radioisótopos analisam função renal diferencial e cicatrizes renais (DMSA-Tc 99) e a eliminação e/ou obstrução do rim comprometido (DTPA-Tc99 ou MAG-3). Os critérios para indicação cirúrgica baseiam-se nos resultados dos exames cintilográficos ou seja, função renal < 40%, curva obstrutiva no renograma diurético e DAP de alto grau. Recomenda-se para crianças com DAP de baixo grau (I e II) seguimento clínico, pois apresentarão resolução espontânea. Devem ser seguidos com US de 6/6 meses até três anos de idade. Para os casos de HN com DAP de alto grau (III e IV), mas com função renal >40% podem ser seguidos com US de 3/3 meses até um ano e depois de 6/6 meses até três anos. Nesse seguimento mantemos antibioticoterapia profilática. Nos casos que apresentarem piora da função renal (< 40%) e curva obstrutiva no renograma deverão ser submetidos a tratamento cirúrgico pela técnica de pieloplastia desmembrada Anderson-Hynes por via aberta convencional, laparoscópica ou robótica (Figuras 4, 5, 6).[17-21]

***Figura 2A**. Ultrassom antenatal-hidronefrose. 2B. Diâmetro anteroposterior da pelve renal.*

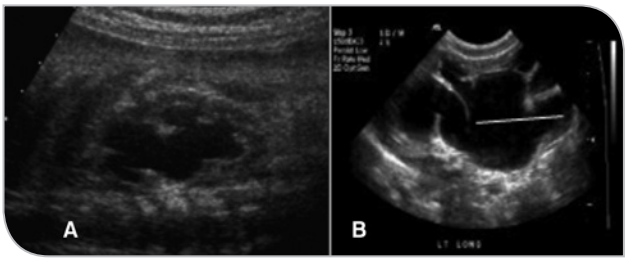


***Figura 3.** Cintilografia estática DMSA-Tc99.*

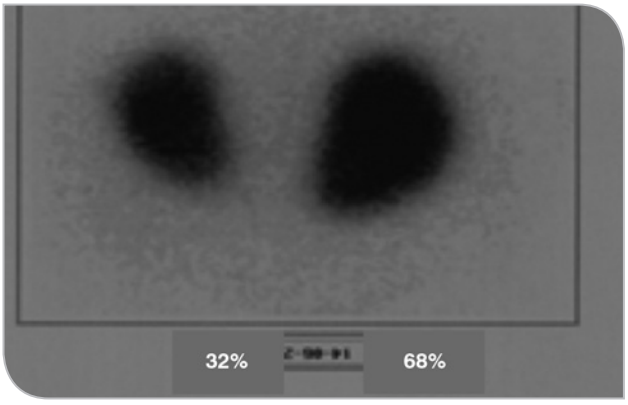


***Figura 4.** Renograma diurético com DTPA-Tc-99 Hidronefrose com padrão obstrutivo.*

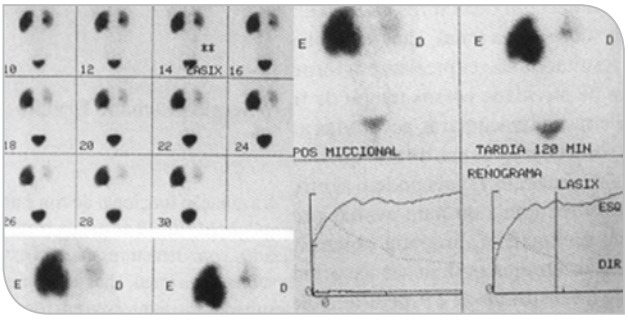


***Figura 5.** Cintilografua estática com função renal OK bilateral e renograma dinâmico sem obstrução.*

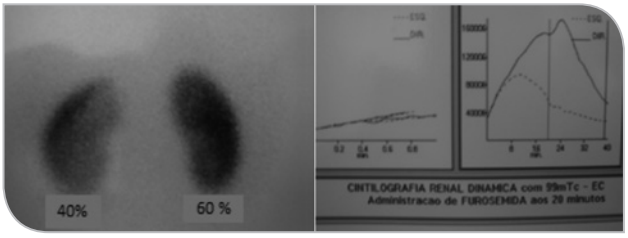
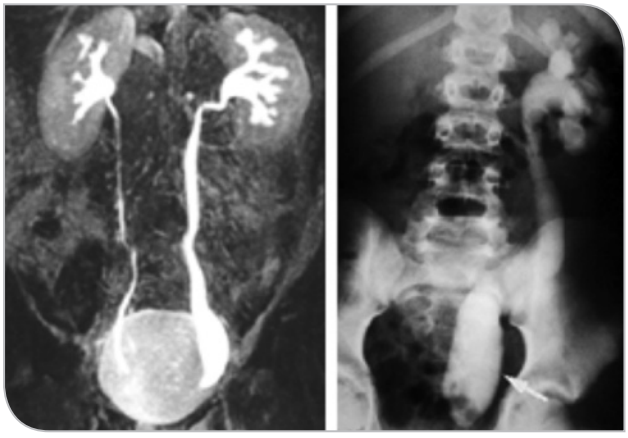


Figura 6. Refluxo vesicoureteral.

Refluxo vesicoureteral

Ocorre em 10% a 20% dos recém-nascidos com HN antenatal e ureteres dilatados (Figura 7). O RVU neonatal tem maior incidência em meninos, frequentemente de alto grau e bilateral. Cerca de 50% apresentam displasia renal congênita. Confirma-se o diagnóstico com a CUM com dois meses de idade. Tratamento expectante e antibioticoterapia profilática p/ RVU de baixo grau. Seguimento com US de 6/6 meses e CUM cada 12 meses. Considerar término da profilaxia com cinco anos de idade se assintomática e sem infecção urinária. Nas crianças com um ano de idade e refluxos de alto grau e com cicatrizes renais no DMSA - Tc99 devem ser tratadas com cirurgia (reimplante ureteral ou injeção endoscópica subureteral.[22-24]

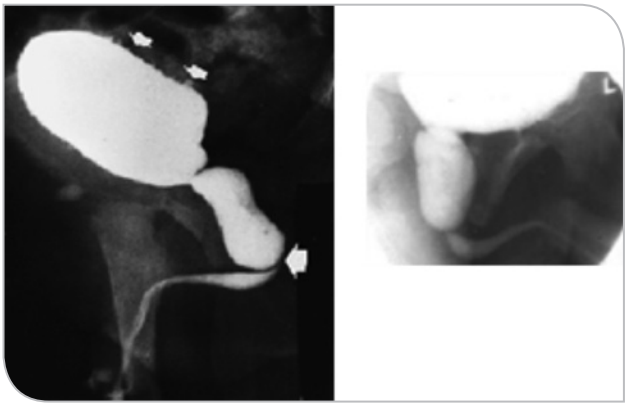
Figura 7. Megaureter primário obstrutivo.



Megaureter

Em recém-nascidos com HN pré-natal, a incidência de megaureter é de 5% a 10% (Figura 8). Cerca de 50% são assintomáticos e muitos apresentam regressão espontânea. Por meio de exames cintilográficos com DTPA e DMSA avalia-se o grau de comprometimento da função renal e o tipo de megaureter obstrutivo ou não. A CUM avalia o diagnóstico de megaureter refluxivo. O caso de megaureter com pior evolução é aquele com diâmetro superior a 10 mm e como causa obstrutiva o segmento distal do ureter totalmente adinâmico provocando dilatação a montante (hidronefrose) e queda da função renal (< 40%). Nessa situação a conduta é cirúrgica. Nos primeiros meses de vida com HN severa e deterioração da função renal a conduta é derivação temporária com ureterostomia ou pielostomia cutânea, permitindo um adequado crescimento físico, regularização do estado clínico da criança para posterior reimplante ureteral com ou sem modelagem ureteral.[25-27]

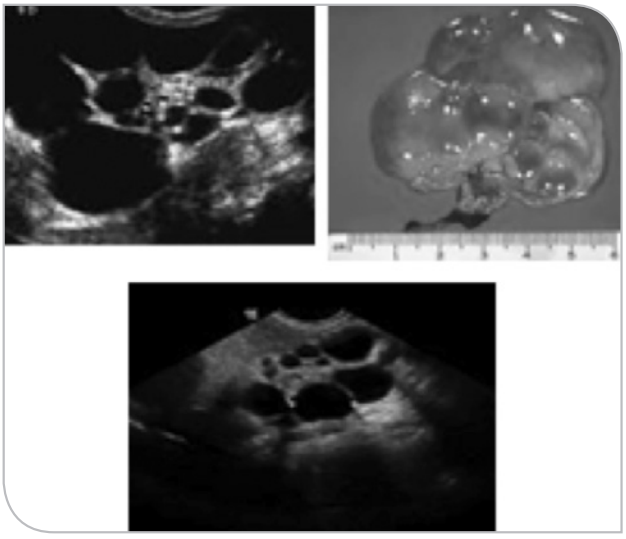
Figura 8. Válvula de uretra posterior.



Válvula de uretra posterior (VUP)

A causa mais comum e mais grave de obstrução infravesical no sexo masculino. No US antenatal a identificação de HN bilateral, ureteres dilatados, bexiga espessada, dilatação da uretra posterior e oligoidrâmnio, sugere obstrução infravesical por VUP e seu diagnóstico confirma-se pela CUM (Figura 9). Esta anomalia tem prognóstico reservado e aumento da mortalidade e morbidade secundária à hipoplasia pulmonar e à insuficiência renal. A conduta emergencial é a drenagem urinária vesical com antibioticoterapia baseada na função renal. Aguarda-se a recuperação clínica da criança e em seguida tratamento da VUP por cauterização endoscópica da válvula por via retrógrada ou anterógrada. No caso de descompensação metabólica grave e sepse, indica-se derivação com ureteroscopia alta ou com vesicostomia. Essa conduta clínica e cirúrgica logo após o nascimento facilita uma excelente recuperação anatômica e funcional do recém-nascido.[24,28,29]

Figura 9. Rim multicístico displásico.



Rim multicístico displásico (RMD)

A presença de múltiplos cistos não comunicantes, de vários tamanhos e sem evidência de parênquima renal e ureteres identificáveis, caracteriza rim multicístico displásico. Sua patogênese não é bem compreendida e o seu diagnóstico pode ser confundido com HN por obstrução da JUP no exame de US antenatal e no pós-natal. Em cerca de 43% dos casos encontram-se anomalias associadas, sendo JUP obstrutiva e/ou RVU contralateral as mais comuns. Indica-se a CUM para avaliar RVU contralateral e a cintilografia estática com DMSA-Tc99 para confirmar ausência de função no RMD. No caso de rim contralateral normal, a conduta é seguimento clínico com US semestrais. O rim multicístico displásico é assintomático, tende a involuir e sem riscos de hipertensão, infecção e degeneração maligna. Nefrectomia somente em situações especiais.[30]

Duplicidade completa do sistema coletor

Essa enfermidade pode ser detectada pelo ultrassom quando a hidronefrose da unidade superior está associada à ureterocele obstrutiva quer seja intravesical ou a ureter ectópico extravesical. O polo superior pode ter características de displasia renal cística sem hidronefrose associada à ureterocele. A hidronefrose da unidade inferior pode estar associada ao refluxo vesicoureteral ou raramente a obstrução da junção ureterovesical.

Extrofia vesical

Essa anomalia congênita pode ser detectada no período antenatal caracterizada pela não visibilização da bexiga, genitália reduzida de tamanho e tumoração logo abaixo do umbigo. Os rins geralmente são ortotópicos, sem alteração da coluna vertebral nem das vértebras, porém pode-se evidenciar diástases da sínfise púbica.[31]

Defeitos do tubo neural

O rastreamento pré-natal com dosagem de alfa-fetoproteína e o ultrassom permite detectar alterações como mielomeningocele e espinha bífida. Essas alterações podem ser confirmadas pela ressonância magnética.

Trombose da veia renal

A trombose da veia renal é uma enfermidade bastante rara, com manifestação clínica no período neonatal de tumoração nos flancos, hematúria e trombocitopenia. No período antenatal pode ser detectado no ultrassom por aumento do tamanho renal, perda da diferenciação corticomedular e vasos hiperecoicos com diminuição ou ausência de fluxo venoso renal pelo ultrassom Doppler.[31]

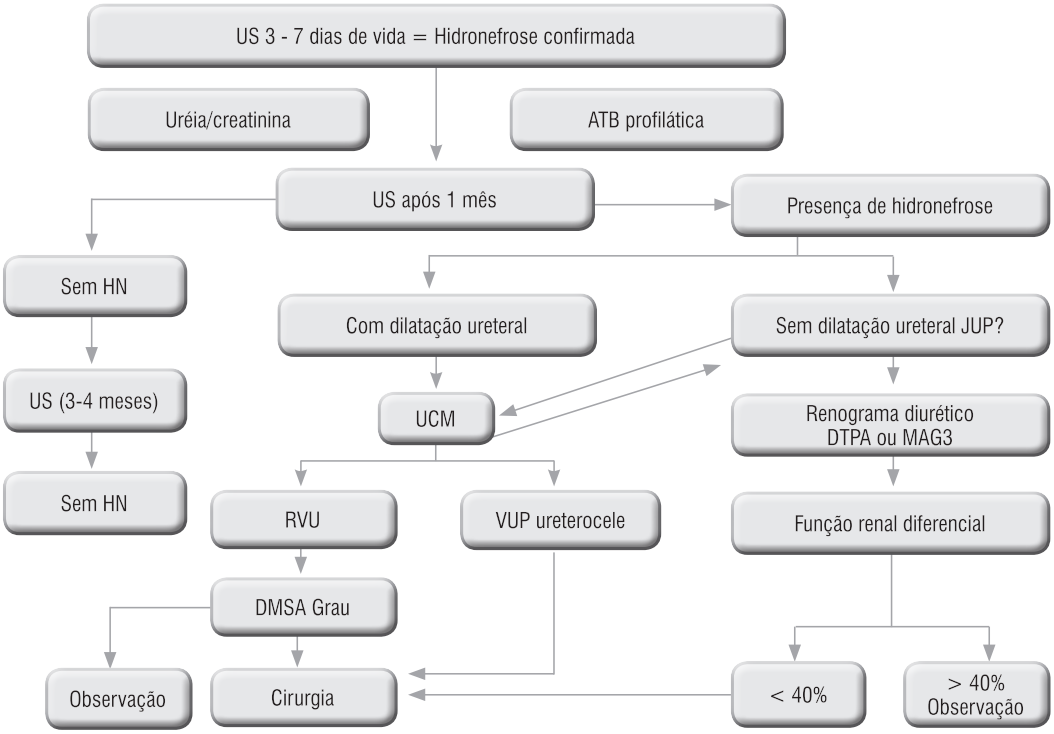
Enfermidades da adrenal

Os tumores detectados no período pré-natal podem ser: neuroblastomas, hemorragia da adrenal, cistos, adenomas, carcinomas e a sequestração pulmonar extralobar subdiafragmática. O diagnóstico de sequestração pulmonar caracteriza-se pela tumoração ecogênica do lado esquerdo detectado no segundo trimestre. O neuroblastoma tem características císticas, do lado direito e detectado no terceiro trimestre. O diagnóstico diferencial entre hemorragia da adrenal e neuroblastoma pode ser feito pela ressonância magnética.[31]

Resumo

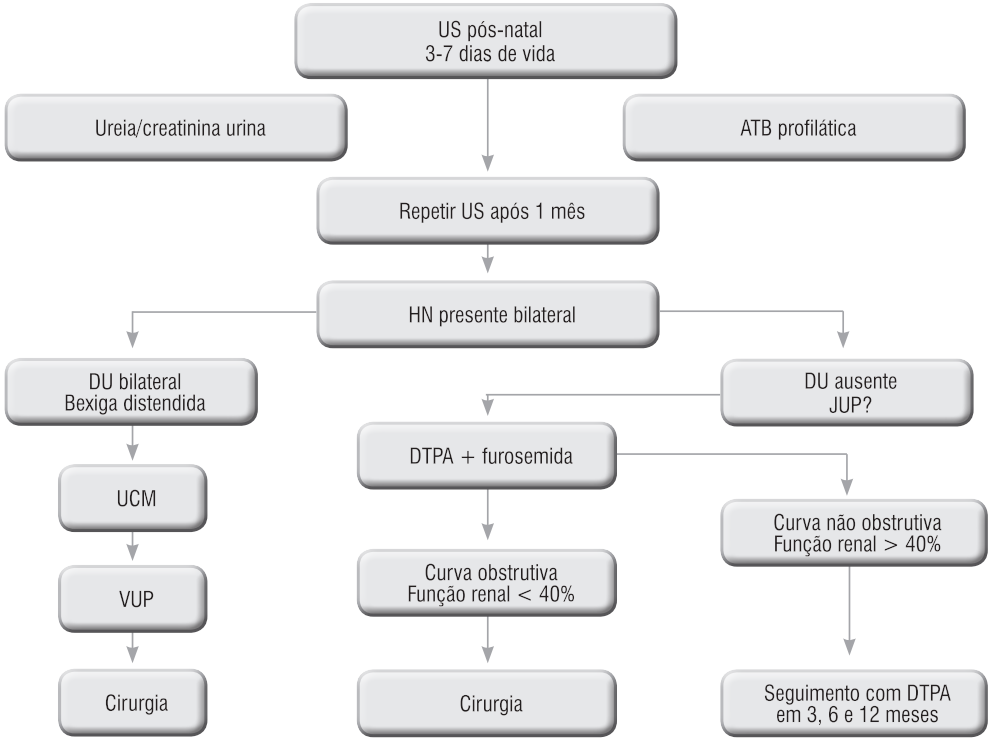
A avaliação da HN antenatal deve ser individualizada e bem identificável no pós-natal. A antibioticoterapia profilática deve ter início precoce após o nascimento e mantida até que o diagnóstico definitivo seja alcançado. O sistema de graduação da pelve renal (SFU) deve ser sempre utilizado nos diferentes exames ultrassonográficos realizados durante a gestação. Protelamos o US pós-natal até 48 horas de vida, conforme explicado. E, embora o papel da CUM continue sendo controverso por muitos autores, a literatura parece apoiar o seu uso para pacientes que apresentam HN pós-natal de altos graus (III e IV). Os exames de medicina nuclear deverão ser realizados sempre, a fim de documentar a função renal e fator obstrutivo ou não nas hidronefroses de alto grau. Dois diagramas esquemáticos de investigação e conduta pós-natal das hidronefroses uni e bilateral que foram diagnosticadas no pré-natal, são apresentadas no sentido de melhor entendimento e aprendizado (Diagrama 1) (Diagrama 2).

***Diagrama 1**. Hidronetrose unilateral.*



ATB = antibioticoterapia; DMSA = ácido dimercaptosuccinico; DTPA = ácido dietilenotriaminopentacético; HN = hidronefrose; JUP = junção ureteropiélica; MAG3= mercaptoacetiltriglicerina; RVU = refluxo vesicoureteral; UCM = uretrocistografia miccional; US = ultra-ssonografia; VUP = válvula de uretra posterior.

***Diagrama 2**. Hidronetrose bilateral.*



ATB = antibioticoterapia; DTPA = ácido dietilenotriaminopentaacético; DU = dilatação ureteral; HN = hidronefrose; JUP = junção ureteropiélica; UCM = uretrocistografia miccional; US = ultrassonografia; VUP = válvula de uretra posterior.

Referências

1. Elder JS. Antenatal hydronephrosis: Fetal and neonatal management. Pediatric Clin N Am 1997; 44(5):1299-321.
2. Gassner I. Fetal genitourinaryanomalies: Perinatal and pós-natal Managements. WithImagesTecniques. Radiology 2005; (12):1067-77.
3. Wollenberg A, Neuhaus TJ, Wisser J. Outcome of fetal renal pelvic dilatation diagnosed during the third trimestre. US ObstetGynelol 2005; 259(5):483-8.
4. Coplen D. The magnitude of renal pelvic dilatation can identify obstructive postnatal hydro nephrosis and direct postnatal evaluation and management. J Urol 2006; 176(2):724-7.
5. Matsui F, Shimada K, Matsumoto F. Late recurrence of symptomatic Hydronephrosis in patients with prenatally detected hydronephrosis and spontaneous improvement. J Urol 2008; 180(1):322-5.
6. Nguyen HT, Herndon CD, Coopert C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. J PediatrUrol 2010; 6(3):212-31.
7. Aksu N, Yavascan O, Kangin M, AydinY, Endogan H. Posnatal management of infants with antenatal lydetectedhydronephrosis. PediatrNephrol 2005; 20(9): 1253-9.
8. Biard JM, Johnson MP, Carr MC, Wilson RD, Hedrick HL, Pavlock C, et al. Long-terms outcomes in children treated by pré-natal vesicoamniotics hunting for lower urinary tract obstruction. ObstetGynecol 2005;106(3): 503-8.
9. Maclorie G, Farhat W, Khoury A, Geary D, Ryan G. Outcome analysis of vesicoamniotics hunting in a comprehensive population. J Urol 2001; 166(3):1036-40.
10. Matheus R. Antenatal hydronephrosis current evaluation and management. Indian J Urol 2006; 22(2):10-4.
11. Herndon Anthony CD, Ferrer F, Freedman A, Mckenna PH. Consensus on the prenatal management of antenatal lydetected urologic abnormalities. J Urol 2000; 164(3Pt2):1052-6.
12. Herndon CD- Antenatal hydronephrosis: differencial diagnosis, evaluation and options. TSW J Urol 2006; 6(2):2345-65.
13. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. Pediatrics 2006; 118(2):586-93.
14. Fefer S, Ellsworth P. Prenatal hydronephrosis. Pediatric ClinNn Am, 2006; 53(3):429-47.
15. Dhillon HD- Urologia Perinatal. In: Gobole P, Gearhat JP, Wilcox DT. ProblemasemUrologiaPediátrica. EditoraRevinter Ltda. 2008. p.9-19.
16. Perez-Brayfield M, Kirsch A, Jones R. A prospective study comparing ultrasound nuclear scintigraphy and dynamic contrast enhanced magnetic ressonence image in the evaluation of hydronephrosis. J Urol 2003; 179(4):1330-4.
17. Chu WC, Lam WW, Chang KW, Lee KH. Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance urography for assessing drainage in dilated pelvicalyceal systems with moderate renal function: preliminary results and comparison with diuresis renography. BJU Int 2004; 93(6):830-4.
18. Churchill BM, Feng WC. Congenital ureteric pelvic junction problems in children. In: Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE. Pediatric Urology, 2a Ed. Saunder-Elsevier Inc. 2010 p.248-71.
19. Chertin B, Pollack A, Rabinowitz R. Conservative treatment of uretero pelvic junction in chlidren with antenatal diagnosis of hydronephrosis : lessons learned after 16 years of follow-up. EurUrol 2006; 49(4):734-8.
20. Peters CA. Perinatal urology. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. 9ª Ed. Campbell-Walsh Philadelphia: Saunder Elsevier, 2007. p.3176-97.
21. Capelo AS, Kogan BA, Kaufman RP Jr. Prenatal ultrasound has led to earlier detection and repair of uretero pelvic junction obstruction- J Urol 2005; 174(4 Pt1):1425-8.
22. Mouriquand PDE. Refluxovesicoureteral. In: GodboleP,Gearhart JP, Wilcox DT. Problemas clínicos em urologia pediátrica. Editora ReviterLtda 2008. p.75-87.
23. Penido- Silva JM, Oliveira EA, Diniz JS, Bonzada MC, Vergara RM, Souza BC. Clinical course of prenatally detected primary vesicoureteral reflux. PediatrNephrol 2005;168(1):1716-9.
24. Elder J. Management of prenatal hydronephrosis. PediatricSurgery2009;123(2):825-38.
25. Shykla A, Cooper J, Patel R. Prenatally detected primary megaureter a role for extended follow-up. J Urol 2005; 173(4):1353-6.
26. Joseph DB. Ureterovesical junction anomalies: megaureters. In: Geahart JP, Rink RC, Mouriquand PDE. PediatricUrology 2ª ed. Sauders-Elsevier2010. p.272-82.
27. O`Toole S. Anomalias congênitas do rim e do ureter. In: Godbole P, GeahartJ, Wilcox D. Problemas em Urologia Pediátrica. EditoraReviterLtda 2008. p.88-100.
28. Wu S, Johnson MP. Fetal lower urinary tract obstruction. ClinPerinatol 2009. 36(2):377-90.
29. Close CE, Mitchell ME. Posterior urethral valves. In: Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE. Pediatric Urology 2ªed. Saunders-Elsevier, 2010. p.437-45.
30. KzakowskiK A, Shah SM, Glassberg KI. Multicisticdisplasic kidney disease. In: Geahart JP, Rink RC, Mouriquand PDE. Pediatric Urology 2ªed. Saunders-Elsevier Inc. 2010. p.218-25.
31. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ.Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. Pediatr Radiol. 1993; 23(6):478-80.

Capítulo 99

Dr. George Rafael Martins de Lima
Dra. Fernanda Paula Cavalcante
Dr. Lúcio Flávio Gonzaga-Silva

Princípios de perioperatório em crianças

Palavras-chave: cuidados pré-operatórios, cuidados intraoperatórios, antibioticoprofilaxia, anestesia e analgesia, criança hospitalizada, lactente

Introdução

A urologia pediátrica apresentou, nos últimos anos, muitos avanços que proporcionaram melhores resultados cirúrgicos com redução da morbidade e mortalidade relacionadas ao ato operatório. Nesse tempo, experimentamos uma melhor compreensão da fisiopatologia das doenças na faixa etária pediátrica, bem como um refinamento nas técnicas operatórias e nos métodos diagnósticos. Porém não podemos nos esquecer dos aspectos relacionados aos cuidados perioperatórios nas crianças, que em muito contribuem para um tratamento bem-sucedido.[1,2]

Existem diferenças marcantes entre adultos e crianças no que se refere à resposta metabólica ao trauma cirúrgico, sobretudo nos neonatos e lactentes. Além disso, as crianças possuem diferentes graus de desenvolvimento e resposta dos sistemas respiratórios, cardiovascular, neurológico, endócrino e renal, que muito vão influenciar os diversos cuidados envolvidos nos procedimentos cirúrgicos. É necessário um conhecimento profundo das particularidades que envolvem a cirurgia infantil para que se possa prestar uma boa assistência perioperatória.[3-5]

Resposta metabólica e endócrina ao trauma cirúrgico

Aspectos gerais

Nesse sentido, temos que em todas as idades o trauma cirúrgico rapidamente induz alterações na liberação hormonal. Entre as principais mudanças, podemos descrever um aumento da concentração de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol, catecolaminas, glucagon, insulina, hormônio do crescimento (GH) e de vários substratos como glicose, lactato e glicerol.[6]

Em última análise, os objetivos da resposta metabólica são promover uma boa nutrição e respiração celular por meio do aumento do oxigênio disponível, mobilização de proteínas e outros combustíveis celulares e manutenção do balanço hidroeletrolítico. De forma simplificada podemos descrever essa resposta em duas fases: uma catabólica seguida de outra anabólica.[6] A fase catabólica resulta na quebra de moléculas e polímeros orgânicos em moléculas simples com o objetivo de liberação de energia. Os principais hormônios do catabolismo são o cortisol, as catecolaminas e o glucagon. Como resultado, teremos o aumento no metabolismo basal, aumento nas concentrações de glicose, aumento na insulina circulante e aumento da excreção de nitrogênio. A seguir inicia-se a fase anabólica, na qual a energia criada no catabolismo é utilizada para formar componentes estruturais e funcionais do corpo. A insulina e o GH são os principais hormônios envolvido nessa fase.[6]

Nos adultos, observa-se um aumento no metabolismo basal com quebra de proteínas e aumento da excreção de nitrogênio. Como resultado dessa perda de proteínas, inicia-se nas fases mais tardias da resposta metabólica o anabolismo proteico para reparação e aumento tecidual. No entanto existem dúvidas se as crianças apresentam a mesma resposta dos adultos. Alguns trabalhos avaliando crianças submetidas a cirurgias de maior porte não conseguiram demonstrar as alterações características da fase de catabolismo e no aumento do *turnover* proteico.[4]

No que se refere ao componente imunológico da resposta à cirurgia, muito ainda se tenta compreender. As interleucinas, como a IL-1 e IL-6, estimulam a lipogênese hepática. A IL-1 ainda atua na gliconeogênese e promove a proteólise muscular. A IL-6 é um marcador da resposta ao estresse em neonatos e aumenta proporcionalmente à magnitude do trauma cirúrgico.[7,8]

Quando comparado com adultos e crianças maiores, neonatos e lactentes possuem muito mais dificuldade em regular e manter a própria temperatura corporal. A alta relação entre a superfície e a massa corporal (neonato a termo =1; adulto aproximadamente = 0,4) proporciona uma grande área para perda de calor. Nessa faixa etária, as crianças geram calor por meio do metabolismo da gordura marrom, o que ocorre à custa de maior taxa metabólica e consumo de oxigênio. O procedimento cirúrgico expõe o neonato a risco para hipotermia. Dessa forma recomenda-se estrita observância aos fatores ambientais. Como considerações práticas sugere-se manter a temperatura da sala (27º C para recém-nascidos a termo, 29º C para prematuros), utilização de colchão térmico aquecido e somente utilizar soluções aquecidas para irrigação.[9,10]

Comparado com o rim maduro, o rim do recém-nascido (RN) possui menor capacidade de concentração, de reabsorção tubular de sódio e secreção de potássio e hidrogênio. Nesse período, os rins recebem menor proporção do débito cardíaco, o que resulta em menor taxa de filtração glomerular.[11] Os níveis de concentração de um adulto são alcançados com cerca de 6 meses a 1 ano. Prematuros não são capazes de manter o sódio e possuem fração de excreção de sódio (FENa) em torno de 2 a 6%. Já os recém-nascidos a termo possuem FENa normal (< 1%). Dessa forma, o RN, sobretudo os prematuros, têm capacidade limitada em tolerar um aporte de volume.[9] A hiponatremia pós-operatória é relativamente comum, ocorrendo em 4 a 20% dos pacientes.[12,13] De modo geral, essa é a alteração eletrolítica mais comum em crianças hospitalizadas, e deve-se estar bastante atento, uma vez que hiponatremias mais graves estão relacionadas a desfecho ruim em crianças com taxas de morbidade e mortalidade consideráveis. Das várias causas para esta hiponatremia, a mais comum é a administração de fluidos hipotônicos. O uso de medicações como os anti-inflamatórios não hormonais também tem se relacionado com esse efeito por potencializar a retenção hídrica.[13]

O rim imaturo parece ser menos eficiente na secreção de potássio, tornando neonatos e lactentes mais suscetíveis a hipercalemia, que nas crianças pode ocorrer mais frequentemente, no contexto perioperatório, secundário a hemólise e reposição excessiva de fluidos intravenosos ricos em potássio. No outro extremo, a hipocalemia é comumente relacionada ao uso de sonda nasogástrica e ao uso de diuréticos. Outras causas adicionais incluem vômitos, diarreia ou reposição inadequada, e também doenças como hiperaldosteronismo e acidose tubular renal.[13]

Resposta em cirurgia laparoscópica

Nos últimos anos vem crescendo o interesse pela cirurgia videolaparoscópica em crianças. Quando comparadas com a cirurgia aberta, as cirurgias minimamente invasivas oferecem alguns potenciais benefícios, como menos dor pós-operatória, menos depressão respiratória, melhor resultado cosmético e recuperação mais rápida.[14-16]

Estudos em adultos observaram que a laparoscopia está associada a uma pequena diminuição na resposta inflamatória com pequena diferença na resposta metabólica.[17,18] Em crianças, a laparoscopia está relacionada a uma resposta hipermetabólica intraoperatória, enquanto a cirurgia aberta não apresenta o mesmo crescimento correspondente na taxa metabólica.[19]

A resposta à cirurgia laparoscópica tem sido relacionada à diminuição de proteína C-reativa (PCR) e IL-6. Entretanto, alguns autores encontraram resultados discordantes. Em estudo avaliando dosagens de IL-6, não se observou diferenças entre crianças submetidas à laparoscopia e as que foram submetidas à laparotomia. Dosagens de prolactina, cortisol, glicose, insulina, lactato e adrenalina, também não mostraram diferença entre os grupos.[3] Esses achados sugerem que a resposta inflamatória e metabólica à cirurgia laparoscópica é extremamente variável entre os diferentes estudos, fazendo com sejam necessários trabalhos mais bem controlados para se obter resultados mais conclusivos.

Aspectos psicológicos

Vários estudos importantes avaliam o impacto psicológico da hospitalização, não somente nas crianças, mas também nos pais. A criança exposta ao internamento e aos potenciais riscos de uma intervenção cirúrgica poderá apresentar reações agudas de estresse, ansiedade e alterações comportamentais.[20,21]

Todo este impacto poderá se agravar caso os pais não tenham sido adequadamente preparados previamente à internação. A incompreensão do contexto da hospitalização com os devidos esclarecimentos acerca da doença, das rotinas no perioperatório e dos riscos de complicações, contribuirão para tornar todo o processo mais traumático do ponto de vista psicológico. Em um estudo de Gorayeb et al., crianças de 2 a 6 anos submetidas a procedimento eletivo pela primeira vez, foram divididas em dois grupos. Em um deles foi realizado preparo antes da cirurgia por meio de quatro sessões com a presença de psicólogo, das mães e das crianças. Os resultados demonstraram uma significativa redução dos níveis de ansiedade, tanto nas mães como nas crianças, quando comparados ao grupo controle, e uma redução significativa nas alterações comportamentais nas crianças no pós-operatório.[22]

O estresse causado pelo ambiente hospitalar é aumentado em crianças, sobretudo abaixo dos 5 anos de idade, que foram privadas da presença dos pais. O acompanhamento da mãe ou do pai até o momento da indução anestésica atua de forma benéfica na redução da ansiedade tanto da família

quanto da criança, embora para a maioria dos pais o momento em que a criança perde a consciência represente o pico do estresse durante todo o período de hospitalização.[23]

Algumas medidas podem minimizar os efeitos do internamento no desenvolvimento comportamental e emocional:[24]

1) Sempre que possível, os procedimentos urológicos de médio e pequeno porte devem ser realizados em internamento-dia;
2) Não deve haver restrições a presença dos pais, que deverão acompanhar a criança na sala pré-anestésica e na sala de recuperação pós-anestésica;
3) As crianças devem ser admitidas em unidade infantis com ambientes lúdicos, evitando-se unidades de internamento com adultos;
4) Deve-se disponibilizar os conteúdos escolares para aquelas que necessitarem de períodos mais longos de hospitalização.

Por volta dos 6 meses de vida, a criança forma fortes laços emocionais com alguns adultos, especialmente com a mãe. Isso faz com que o estresse da separação se torne mais aparente a partir desse período, que alcançará o máximo no segundo ano de vida. Aos 2 anos, a criança passa a vivenciar mais o ambiente e adquire memória para experiências dolorosas e de estresse. Com 5 anos, ela se torna mais receptiva a explicações simples acerca das rotinas e dos procedimentos a serem realizados.[25] Dessa forma, é amplamente aceita a ideia de que a maioria das anomalias congênitas geniturinárias deva ser corrigida durante o primeiro até o segundo ano de vida, como por exemplo as cirurgias de correção de hipospádia.[26]

Como orientações práticas, podemos considerar que:[24]

1) Crianças necessitando de procedimentos isolados, como orquidopexia e correção de hipospádia, devem ser operadas, preferencialmente, entre 6 e 18 meses de idade e em regime de internamento-dia;
2) As reconstruções mais complexas, como as correções de hipospádia em estágios, devem ser completadas até os 24 meses de idade, sempre que possível. Devendo-se evitar a idade de 2-4 anos;
3) Outros procedimentos deverão ter o tempo adequado para a correção planejado de forma individualizada e que não traga prejuízo ao desfecho da doença.

Profilaxia antibiótica

Os antibióticos no pré e pós-operatório são amplamente utilizados em urologia pediátrica. Entretanto, existe uma variação significativa quanto às indicações, tipo, duração e forma de administração dos antibióticos, não havendo consenso quanto ao uso.[27,28]

Em estudo americano avaliando o uso de antibióticos profiláticos entre 189 membros da sociedade de urologia pediátrica, encontrou-se que > 85% utilizam antibióticos antes de pieloplastia aberta, após correção de hipospádia, reimplante ureteral e cirurgia reconstrutiva da bexiga. Mais de 90% não utilizam antibióticos para pacientes submetidos a circuncisão, correção simples de *chordee*, herniorrafia e hidrocelectomia. Em outras cirurgias abertas, cirurgias laparoscópicas e endoscópicas, a utilização de antibióticos variou de forma significativa.[27]

Diante da escassa literatura acerca do uso racional dos antibióticos profiláticos em urologia pediátrica, não é possível estabelecer diretrizes com base em trabalhos com alto nível de evidência. No entanto, tomando como parâmetro os poucos dados disponíveis, podemos recomendar o uso de cefalosporinas de primeira geração para a maioria dos procedimentos cirúrgicos, reservando-se os antibióticos de espectro mais amplo para as cirurgias reconstrutivas de maior complexidade, como por exemplo as enterocistoplastias.[29,30]

Considerações anestésicas perioperatórias

Risco anestésico

Segundo dados americanos do registro de parada cardíaca perioperatória em crianças, dos 397 casos de parada cardíaca entre 1998-2004, 193 casos (49%) foram relacionados a causas anestésicas. Dentre estes as causas intraoperatórias mais comuns foram as cardiovasculares, com 41% do total, principalmente secundárias a hipovolemia por sangramento e hipercalemia pós-transfusional. Causas respiratórias corresponderam a 27% das causas anestésicas, com obstrução respiratória secundária a laringoespasmo sendo a principal complicação relacionada. Causas associadas às medicações anestésicas corresponderam a 18% do total e mostraram uma redução percentual significativa em relação aos registros de 1994, nos quais as medicações anestésicas corresponderam a 37% dos casos de parada cardíaca. Acredita-se que essa redução se deva principalmente a substituição do uso do anestésico inalatório halotano pelo sevoflurano.

Lesões vasculares relacionadas a punção de acesso venoso central foram as principais causas de parada cardíaca relacionadas a equipamentos. Já no período pós-operatório, as complicações respiratórias foram as principais causas de parada cardíaca.[31]

Embora esses registros não sejam capazes de definir a real incidência de parada cardíaca em crianças no período perioperatório, acredita-se que essa incidência seja baixa e que as principais causas relacionadas sejam passíveis de prevenção.[31]

Considerações pré-operatórias

Avaliação pré-anestésica

A avaliação pré-anestésica na criança apresenta múltiplos objetivos, dentre eles: colher informações relevantes sobre a história clínica do paciente, identificar a presença de comorbidades, indagar sobre o histórico anestésico/cirúrgico e presença de alergias, fornecer aos pais e a criança informações sobre o jejum e sobre a técnica anestésica que será utilizada, além de diminuir a ansiedade dos pais e da criança.[32]

Tendo em vista que a maioria dos procedimentos anestésicos/cirúrgicos na população pediátrica é realizada em nível ambulatorial, muitas vezes a avaliação pré-anestésica em consultório torna-se inviável. Para evitar a realização da avaliação apenas no momento da cirurgia, pode-se dispor de uma entrevista por telefone na véspera do procedimento.

Além de conseguir identificar o histórico clínico, anestésico e cirúrgico dos pacientes, temos observado na nossa prática diária que a adoção desta estratégia é capaz de oferecer informações e sanar dúvidas quanto ao jejum e a técnica anestésica a ser utilizada, além de diminuir a ansiedade dos pais e das crianças, e de estabelecer um laço de confiança entre a equipe e a família.

Jejum pré-operatório

De acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologia, todos os procedimentos eletivos com anestesia devem ser precedidos de um jejum pré-operatório.[33]

O tempo de jejum pré-operatório preconizado para crianças saudáveis sem comorbidades está listado na tabela 1.

Tabela 1. *Recomendações a Sociedade Americana de Anestesiologia quanto ao jejum pré-operatório em crianças.*[33]

Recomendações de jejum pré-operatório em crianças	
Tipo de refeição	**Tempo mínimo de jejum**
Líquidos claros	2 horas
Leite materno	4 horas
Fórmulas infantis	6 horas
Leite não humano	6 horas
Refeições leves	6 horas
Refeições completas	8 horas

Exemplos de líquidos claros incluem água, sucos de fruta coados, chá branco e café. Entende-se por refeição leve uma torrada com líquidos claros. Refeições que incluem frituras ou alimentos gordurosos requerem um mínimo de 8 horas de jejum, por aumentarem o tempo de esvaziamento gástrico.[33]

A ingestão de líquidos claros até 2 horas antes do procedimento foi relacionada, em alguns estudos, a um pH gástrico maior, e menor conteúdo gástrico residual, quando comparado a jejuns mais prolongados e pode ser recomendada.[33]

O uso rotineiro de medicamentos para diminuir o conteúdo gástrico ou diminuir a acidez gástrica, como por exemplo metoclopramida e antiácidos não-particulados, não é recomendado.[33]

Exames complementares pré-operatórios

Nenhum exame pré-operatório se faz necessário para crianças saudáveis que serão submetidas a procedimentos de baixa complexidade.[34]

A solicitação dos exames pré-operatórios será guiada de acordo com as comorbidades associadas e com o procedimento a ser realizado.[34] Por exemplo, em crianças com cardiopatia congênita, a solicitação de uma ecocardiografia pré-operatória pode estar indicada mesmo em procedimentos menores.

Cirurgias com grande potencial de sangramento podem necessitar da dosagem de hemoglobina e hematócrito, além de provas de coagulação pré-operatórias. É importante ter em mente que não existem exames pré-operatórios de rotina, que estes devem ser solicitados de acordo com o paciente e o procedimento, e devem ser restritos aos exames que, se alterados, podem vir a modificar a conduta anestésica-cirúrgica.

Anestesia na criança com IVAS

A incidência de infecção de vias aéreas superiores (IVAS) em crianças em idade escolar pode chegar a 6-8 episódios por ano. Geralmente são quadros virais autolimitados que duram cerca de 7-10 dias. Os vírus mais comumente implicados são o rinovírus, vírus sincicial respiratório, coronavírus, influenza e parainfluenza.[35] A inflamação do epitélio e mucosa respiratória, associada ao edema, aumenta a reatividade da via aérea, podendo levar a complicações respiratórias com o uso de anestésicos inalatórios e com a manipulação da via aérea. Esta hiper-reatividade brônquica pode perdurar por 6 semanas ou mais.[35]

As complicações respiratórias mais comuns são laringoespasmo, broncoespasmo, dessaturação, atelectasias, parada respiratória, e pneumonia. Entretanto, a incidência e a gravidade desses eventos adversos são baixas nas crianças e quando ocorrem são, na maioria das vezes, passíveis de diagnóstico e tratamento precoces.[35] Atualmente, apenas as crianças com IVAS associadas aos fatores de risco relacionados abaixo devem ter suas cirurgias eletivas suspensas.[35]

a) Riscos relacionados ao paciente:

- Idade menor do que 1 ano;
- Sinais de infecção bacteriana superposta: secreção nasal purulenta, tosse produtiva com escarro purulento, otite média aguda associada;
- Presença de comorbidades pulmonares associadas: asma, bronquite, hipertensão pulmonar, fibrose cística;
- Estado geral comprometido: prostração, febre alta > 38,5º C;
- Fumante passivo;

b) Risco relacionados à anestesia e cirurgia:

- Necessidade de intubação traqueal ou broncoscopia;
- Cirurgia na via aérea, cirurgia otológica, cirurgia oftálmica;
- Cirurgia abdominal alta, cirurgia cardíaca.

Crianças saudáveis que não apresentem nenhum sinal de alerta e que não serão submetidas a cirurgias de alto risco, podem prosseguir para o procedimento.[35]

Nessas crianças, algumas medidas podem diminuir a ocorrência de complicações respiratórias, como por exem-

plo: uso de salbutamol inalatório no pré-operatório, uso de lidocaína no intraoperatório, preferir o sevoflurano ao desflurano e utilizar máscara laríngea em detrimento de tubo endotraqueal quando possível.[35]

Nas crianças que terão seus procedimentos suspensos, o procedimento poderá ser reagendado após 2 semanas.[35]

Medicação pré-anestésica

A medicação pré-anestésica tem por objetivo diminuir o estresse pré-operatório na criança, diminuir o trauma de separação dos pais, além de ser um importante adjuvante no manejo anestésico do paciente.[32] A mais utilizada atualmente é o midazolam, um benzodiazepínico com propriedades sedativas e amnésicas potentes. A via oral é preferível a parenteral, por ser menos traumática. A dose mais comumente utilizada é a de 0,5 mg/kg via oral, com dose máxima de 15 mg. Em crianças com menos de 1 ano ou gravemente enfermas, evita-se o uso de medicação pré-anestésica.[32] Além da terapia farmacológica, estratégias não farmacológicas também são efetivas na redução da ansiedade pré-operatória, dentre elas a presença de um dos pais durante a indução anestésica e a criação de um ambiente acolhedor na recepção dos centros cirúrgicos utilizando-se de brinquedos, desenhos animados, jogos de computador, etc.[32]

Considerações intraoperatórias

A monitorização mínima obrigatória preconizada pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia para procedimentos com suporte anestésico requer a utilização de oxímetro de pulso, cardioscópio e monitorização não invasiva da pressão arterial. Nos procedimentos sob via aérea artificial e/ou que utilizem medicações capazes de desencadear hipertermia maligna, é também obrigatória a utilização de um capnógrafo. É importante salientar que aparelhos de tamanho adequados para as crianças das diversas faixas etárias devem estar disponíveis nos hospitais que atendem essa população.[36]

Na maioria dos procedimentos, as crianças chegam à sala de cirurgia sem acesso venoso. Nos pacientes menores e naqueles não colaborativos, a técnica de indução inalatória com sevoflurano seguida da punção de acesso venoso periférico é a mais utilizada e a menos traumática.

Em procedimentos periféricos, a utilização de máscara laríngea em substituição à máscara facial e/ou intubação traqueal, tem ganho adeptos em todo o mundo. As vantagens da máscara laríngea são: facilidade de posicionamento, evita a queda da língua nos procedimentos sob respiração espontânea quando comparada a máscara facial, ventilação manual mais eficiente quando comparada com a máscara facial, menor incidência de laringoespasmo e broncoespasmo quando comparada ao tubo traqueal, menor necessidade de anestésicos para posicionamento quando comparada ao tubo traqueal.[37] A utilização de bloqueios regionais associada à respiração espontânea com máscara laríngea tem sido nossa técnica de escolha para procedimentos periféricos, como por exemplo herniorrafia, postectomia e orquidopexia.

Procedimentos torácicos ou abdominais altos são melhor assistidos com a utilização de anestesia geral com intubação traqueal. A associação de anestesia geral com a anestesia peridural nesses procedimentos reduz a resposta inflamatória, imunológica e endócrina ao trauma cirúrgico, reduz o consumo de anestésicos intraoperatórios e diminuem a dor pós-operatória. Deve-se, portanto, sempre considerar a utilização de anestesia geral mais peridural para procedimentos intracavitários, como por exemplo, reimplante ureteral, pieloplastia e reconstrução de assoalho pélvico. Sempre que possível, deve-se também considerar a inserção de cateteres peridurais para analgesia pós-operatória.[38] Embora a raquianestesia possa ser utilizada para procedimentos abdominais baixos e de membros inferiores, deve-se estar atento para a menor duração do efeito do anestésico da raquianestesia em crianças.[38]

Na nossa prática diária, temos evitado o uso da raquianestesia, pois o despertar da sedação anestésica nas crianças ainda com bloqueio motor pode facilmente levar a estresse pós-traumático e também porque acreditamos que este técnica pode ser substituída pela associação de bloqueio regional e/ou do neuroeixo com máscara laríngea ou intubação traqueal. O tamanho da máscara laríngea a ser escolhida depende do peso do paciente, sendo os tamanhos 1.5, 2.0 e 2.5 os mais utilizados nas crianças em idade escolar. Quanto ao tubo traqueal, uma regra prática para escolha do tamanho adequado é (idade/4 + 4). Neonatos prematuros requerem geralmente tubos 2.5 ou 3.0 e a termo 3.0 ou 3.5.[39]

Reposição volêmica intraoperatória

A reposição do jejum pré-operatório e a necessidade de líquidos de manutenção intraoperatórios seguem a chamada regra 4:2:1. São necessários 4 mL/kg/h de 1-10 kg somados a 2 mL/kg/h de 11-20 kg e a 1 mL/kg/h acima de 20 kg de peso corporal. Recomenda-se a reposição de 50% do volume do jejum na 1ª hora de cirurgia, 25% na 2ª hora e 25% na 3ª hora. A solução de reposição e manutenção mais utilizada atualmente é o *ringer lactato*.[40]

As perdas cirúrgicas também devem ser repostas e somadas à reposição de manutenção. Variam de acordo com o procedimento e, em geral, cirurgias periféricas requerem 2-3 mL/kg/h e necessidade de reposição em cirurgias abdominais abertas podem chegar a 10 mL/kg/h. Aqui também o *ringer lactato* é a solução cristaloide mais utilizada.[40] Lembramos aqui que essas regras práticas devem ser utilizadas apenas como guias e que a reposição deve seguir também critérios clínicos.

Considerações pós-operatórias

Em pacientes ambulatoriais, a alta hospitalar pode ser definida de acordo com os critérios sugeridos por Chung F. et al.: sinais vitais não devem variar mais do que 20% em relação aos valores pré-operatórios, paciente deve ser capaz de deambular sem assistência, náuseas e vômitos leve ou ausentes, dor leve ou ausência de dor, sangramento

cirúrgico ausente ou leve. Caso esses critérios sejam atendidos, o paciente poderá receber alta hospitalar na presença de um adulto responsável.[41]

Cirurgias de grande porte requerem internação do paciente. Deve-se nesses casos otimizar o controle da dor aguda pós-operatória. A utilização de analgésicos de várias classes, a chamada analgesia multimodal deve ser instituída. Nos pacientes que receberam cateter peridural no intraoperatório, deve-se também utilizar o cateter para analgesia pós-operatória. Nas crianças maiores e/ou na presença de familiar treinado ou enfermeira treinada, a utilização de bombas de analgesia controlada pelo paciente proporciona excelente controle da dor aguda, recuperação e alta precoce, além de redução da incidência de dor crônica relacionada à cirurgia.[42]

Referências

1. Freilich DA, Cilento Jr. BG, Graham D, Zhou J, Retik AB, Nguyen HT. Perioperative risk factors for surgical complications in pediatric urology: a pilot study in preoperative risk assessment in children. Urology 2010;76(1):3-8.
2. Section on Anesthesiology Bridges Committee. Evaluation and preparation of pediatric patients undergoing anesthesia: section on anesthesiology. Pediatrics 1996;98(3):502-8.
3. Bozkurt P, Kaya G, Altintas F, Yeker Y, Hacibekiroglu M, Emir H *et al*. Systemic stress response during operations for acute abdominal pain performed via laparoscopy or laparotomy in children. Anaesthesia 2000;55:5-9.
4. Powis M, Smith K, Rennie M, Halliday D, Pierro A. Effect of major abdominal operations on energy and protein metabolism in infants and children. J Paediatr Surg 1998;33:49-53.
5. Section on Anesthesiology. Guidelines for the pediatric perioperative anesthesia environment. Pediatrics 1999;103(2):512-5.
6. Coates L, Curry JI. The metabolic and endocrine response to surgery I. In: Wilcox DT, Godbole PP, Koyle MA (eds). Pediatric urology: surgical complications & management. Oxford: Wiley-Blackwell, 2008: 21-8.
7. Pierro A. Metabolic response to neonatal surgery. Curr Opin Paediatr 1999;11(3):230-6.
8. Jones MO, Pierro A, Hashim IA, Shenkin A, Lloyd DA. Postoperative changes in resting energy expenditure and interleukin-6 in infants. Brit J Surg 1994;81(4): 536-8.
9. Nakayama DK. Management of the surgical newborn: physiological foundations and practical considerations. J Pediatr Urol 2010;6:232-8.
10. Luginbuehl I, Bissonnette B, Davis PJ. Thermoregulation: physiology and perioperative disturbances. In: Motoyama EK, Davis PJ (eds). Smith's anesthesia for infants and children. 7ª ed. Philadelphia: Mosby Elsevier 2006:153-76.
11. Seikaly MG, Arant Jr BS. Development of rnal hemodynamics: glomerular filtration and renal blood flow. Clin Perinatol 1992;19(1):1-13.
12. Duke T, Molyneux EM. Intravenous fluids for seriously ill children: time to reconcider. Lancet 2003;362:1320-23.
13. Wisner BP, Ford D, Koyle MA. The metabolic and endocrine response to surgery II: management. In: Wilcox DT, Godbole PP, Koyle MA (eds). Pediatric urology: surgical complications & management. Oxford: Wiley-Blackwell, 2008: 29-35.
14. Smaldone MC, Sweeney DD, Ost MC, Docimo SG. Laparoscopy in paediatric urology: present status. BJU Int 2007;100:143-50.
15. De Lima GRM, Silveira RA, Cerqueira JBG, et al. Single-incision multiport laparoscopic orchidopexy: initial report. J Pediatr Sur 2009;44:2054-6.
16. Penn HA, Gatti JM, Hoestje SM, DeMarco RT, Snyder CL, Murphy JP. Laparoscopuc versus open pyeloplasty in children: preliminary report of a prospective randomized trial. J Urol 2010;184:690-5.
17. Kehlet H. Surgical stress response: does endoscopic surgery confer an advantage? World J Surg 1999;23(8):801-7.
18. Gupta A, Watson DI. Effect of laparoscopy on immune function. Brit J Surg 2001;88:1296-1306.
19. McHoney MC, Corizia L, Eaton S, et al. Laparoscopic surgery in children is associated with an intraoperative hypermetabolic response. Surg Endosc 2006;20(3):452-7.
20. Bevan JC, Johnston C, Haig MJ, Tousignant G, Lucy S, Kirnon V, et al. Preoperative parental anxiety predicts behavioural and emotional responses to induction of anaesthesia in children. Can J Anaesth 1990;37(2):177-82.
21. Caldwell-Andrews AA, Blount RL, Mayes LC, et al. Behavioral interactions in the perioperative environment: a new conceptual framework and the development of the perioperative child-adult medical procedure interaction scale. Anesthesiology 2005;103(6):1130-5.
22. Gorayeb RP, Petean EBL, Pileggi FO, Tazima MFGS, Vicente YAMV, Gorayeb R. Importance of psychological intervention for the recovery of children submitted to elective surgery. J Pediatr Surg 2009;44:1390-5.
23. Messeri A, Caprilli S, Busoni P. Anaesthesia induction in children: a psychological evaluation of the efficiency of parents' presence. Paediatr Anaesth 2004;14(7):551-6.
24. Thomas DFM. Children and young people as urological patients. In: Thomas DFM, Duffy PG, Rickwood AMK (eds). Essentials of paediatric urology. 2ª ed. London: Informa, 2008:341-7.
25. Ludman L. Psychological aspects of paediatric surgery. In: Stringer MD, Oldham KT, Mourriquand PDE (eds). Paediatric surgery and urology: long-term outcomes. Cambridge: Cambridge University Press, 2006:54-64.
26. Sandberg DE, Meyer-Bahlbourg HF, Hensle TW, Levitt SB, Kogan SJ, Reda EF. Psychosocial adaptation of middle childhood boys with hypospadias after genital surgery. J Pediatr Psychol 2001;26(8):465-75.
27. Hsieh MH, Wildenfels P, Gonzales Jr. ET. Surgical antibiotic practices among pediatric urologists in the United States. J Pediatr Urol 2011;7:192-7.
28. Rangel SJ, Fung M, Graham DA, Ma L, Nelson CP, Sandora TJ. Recent trends in use of antibiotic prophylaxis in pediatric surgery. J Pediatr Surg 2011;46:366-371.
29. Bootsma AMJ, Pes MPL, Greerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. Eur Urol 2008;54:1270-1286.
30. Yamamoto S, Shima H, Matsumoto T. Controversies in perioperative management and antimicrobial prophylaxis in urologic surgery. Int J Urol 2008;15:467-71.
31. Bhananker SM, Ramamoorthy C, Geiduschek JM, Posner KL, Domino KB, Haberkern CM, Campos JS, Morray JP. Anesthesia-related cardiac arrest in children: update from the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest Registry. Anesth Analg. 2007 Aug; 105(2):344-50.
32. Strom S. Preoperative evaluation, premedication, and induction of anesthesia in infants and children. Curr Opin Anesthesiol 2012; 25:321-25.
33. American Society of Anesthesiologis Task Force on Preoperative Fasting: Practice Guidelines for preoperative fasting and the pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures. Anesthesiology 2011; 114:495-511.
34. Benarroch-Gampel J, Sheffield KM, Duncan CB, Brown KM, Han Y, Townsend Jr CM, Riall TS. Preoperative Laboratory Testing in Patients Undergoing Elective, Low-Risk Ambulatory Surgery. Ann Surg. 2012 September; 256(3): 518–528.
35. Becke K. Anesthesia in children with a cold. Curr Opin Anesthesiol 2012; 25:333-339.
36. Resolução CFM 1802/2006.
37. Lim B, Oriana DP. Pressure support ventilation vs spontaneous ventilation via ProSealTM laryngeal mask airway in pediatric patients undergoing ambulatory surgery: a randomized controlled trial. Pediatric Anesthesia 2012; 22:360–364.
38. Walker SM, MBBS, FANZCA, FFPMANZCA, Yaksh TL. Neuraxial analgesia in neonates and infants: a review of clinical and preclinical strategies for the development of safety and efficacy data. Anesth Analg 2012; 115:638-62.
39. Morgan GE, Mikhain MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology. 4th edition. McGrawHill 2006. ISBN 0-07-110515-8.
40. Bailey AG, McNaull PP, MBCHB EJ, Tuchman JB. Perioperative Crystalloid and Colloid Fluid Management in Children: Where Are We and How Did We Get Here? Anesth Analg 2010;110:375–90
41. Chung F, Chan VW, Ong D. A post-anesthetic discharge scoring system for home readiness after ambulatory surgery. J Clin Anesth 1995; 7:500.
42. Morton NS. The pain-free ward: myth or reality. Pediatric Anesthesia 2012; 22: 527–529.

Capítulo 100

Dr. Tiago Elias Rosito
Dr. Renan Timóteo Oliveira

Fisiopatologia da obstrução do trato urinário superior

Palavras-chave: obstrução urinária, estase, hidronefrose

Introdução

A obstrução do trato urinário corresponde a uma das principais condições urológicas que afetam o público pediátrico. Como consequência, tem-se a nefropatia obstrutiva sendo a maior causa única de insuficiência renal levando a transplante na infância. Estima-se que 23% de todos os transplantes renais em pediatria sejam realizados em decorrência dessa doença.[1]

O que presencia-se na realidade cotidiana dos ambulatórios de urologia pediátrica é mais amplo. Deparamo-nos com um grande número de crianças afetadas por graus variados de obstrução. Temos frequentemente sentados à nossa frente um paciente e seus pais com uma série de exames laboratoriais e de imagem realizados em médio prazo aguardando uma decisão sobre a necessidade de intervenção. Essa decisão constitui um desafio clínico, pois não há uma linha divisória estabelecida entre as obstruções que necessitam intervenção daquelas que nunca necessitarão. Faltam informações sobre a história natural dos diferentes graus de obstrução e marcadores confiáveis que demonstram progressão dessa doença.[2]

Com o advento da ecografia perinatal nas últimas décadas houve um aumento significativo no diagnóstico de dilatações do trato urinário superior assintomáticas em neonatos. Isso trouxe, ao urologista contemporâneo, a necessidade de compreender melhor o significado de hidronefrose e otimizar a definição de obstrução.

Deve-se salientar que hidronefrose corresponde a um termo meramente descritivo que denota uma dilatação patológica do trato urinário superior.[3] Sua fisiopatologia nem sempre está envolvida com obstrução do trato urinário, podendo estar relacionada ao refluxo vesicoureteral e outras anomalias funcionais de esvaziamento urinário do trato superior. Mesmo representando um achado patológico, sua presença em exames de imagem isoladamente não indica a necessidade de intervenção imediata. Mesmo quando identificada precocemente, ainda na vida intrauterina, pode corresponder a evento autolimitado. Por exemplo, em fetos entre 18 – 32 semanas e ecografia demonstrando diâmetro anteroposterior entre 5 – 10 mm (hidronefrose neonatal mínima), 86% apresentaram melhora ou estabilização assintomática em seus seguimentos pós-natais.[4]

Com a introdução da cintilografia renal nuclear com testes após estímulos diuréticos e mais recentemente os estudos funcionais com ressonância magnética (RNM), a obstrução ao fluxo urinário atualmente pode ser estimada objetivamente. Porém, como conceito clínico a obstrução urinária corresponde a uma resistência ao fluxo que causa uma gradual e progressiva lesão renal.[3] O impacto da obstrução sobre a função renal é influenciado pela extensão, grau (parcial x total), cronicidade (agudo x crônico), condições basais dos rins e presença de fatores agravantes como infecção.[5]

Não há uma estimativa nacional da prevalência de hidronefrose em neonatos. Em estudos de autópsia realizados em crianças, a prevalência de hidronefrose foi de 2 – 2,5%, com predomínio do sexo masculino e no 1º ano de vida.[6] Em adultos sabe-se que essa prevalência permanece semelhante entre os sexos até os 20 anos de idade. Entre 20-60 anos há maior incidência em mulheres (gravidez, neoplasias ginecológicas) e após os 60 anos em homens (doenças da próstata).[5]

Fisiologia da excreção urinária

A compreensão dos danos renais secundários à obstrução de fluxo urinário pós-renal tem bases fisiológicas conhecidas há muito tempo. A taxa de filtração glomerular (TFG) corresponde ao índice que melhor exemplifica a função renal global. É dependente direta do fluxo sanguíneo renal e do ambiente pressórico intraglomerular, o qual sofre influências diretas do sistema coletor no qual ocorrem as obstruções.

Fluxo sanguíneo renal

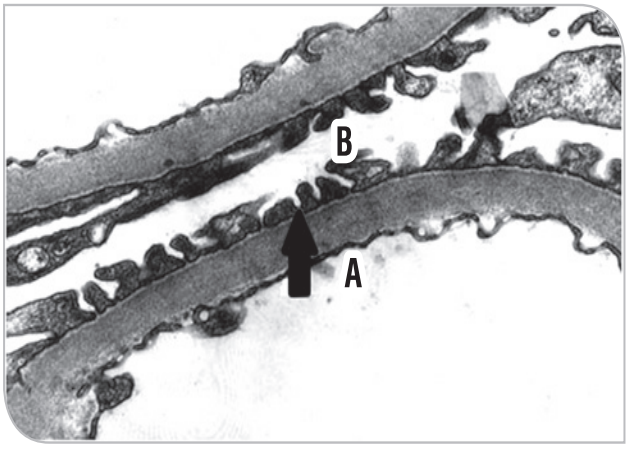
O fluxo sanguíneo glomerular é regulado pela resistência vascular existente nas arteríolas aferentes e eferentes. Estas estão sob ação de uma grande variedade de sinais neurohormonais sistêmicos e locais. Em condições normais, 20% do débito cardíaco é destinado aos rins e desses, cerca de 70-80% é destinado ao córtex renal e seus glomérulos.

Determinantes da taxa de filtração glomerular

A TFG é regulada por pressões que seguem a teoria de forças de Starlin. No microambiente glomerular encontramos basicamente dois tipos de forças: hidráulicas e oncóticas. Alterações na TFG podem ocorrer por injúrias que acometem qualquer uma delas.

O principal determinante da TFG é a pressão hidráulica transglomerular (PHT) criada a partir da diferença entre a pressão capilar glomerular (PCG) e a pressão no interior da cápsula de Bowman. A PCG corresponde à pressão arterial sistêmica influenciada pela resistência das arteríolas glomerulares. Em condições normais, a pressão na cápsula de Bowman é zero, sendo assim a PHT = PCG. Em condições de obstrução urinária há um aumento progressivo da pressão no interior da cápsula de Bowman e essa relação pode se alterar causando grande impacto na TFG do rim acometido (Figura 1).

Figura 1. *Foto por microscopia eletrônica demonstrando A (arteríola capilar renal) e B (cápsula de Bowman) e a seta representando o fluxo normal da filtração glomerular gerado pela diferença pressórica entre A e B.*[7]



Fisiopatologia da obstrução urinária

A obstrução urinária aguda representa um evento raro na população pediátrica. Geralmente ocorre em adultos secundária a um cálculo impactado na junção ureteropiélica ou ureterovesical. Porém, pelo fato de ser reprodutível em modelos experimentais em animais, a base do conhecimento dos eventos fisiológicos que se seguem à obstrução do fluxo urinário provém de estudos de obstrução aguda e geralmente unilateral.[8]

Alterações hemodinâmicas na obstrução unilateral

Após estabelecida de maneira abrupta a interrupção do fluxo urinário em algum ponto do sistema coletor superior, há um aumento rápido da pressão intraluminal podendo chegar a 50 mmHg ou mais de acordo com a "*clearance*" urinária daquele momento.[8] Cria-se então um sistema hidráulico fechado entre o ponto de obstrução e o sistema coletor intrarrenal e esta pressão é transmitida para o interior do glomérulo através da cápsula de Bowman.

Como consequência desse aumento de pressão há uma diminuição da diferença entre a PHT (principal determinante da TFG) gerando 3 fases de alterações hemodinâmicas renais (Figura 2):

Figura 2.

Aumento temporário do fluxo sanguíneo renal em decorrência de uma dilatação fisiológica da arteríola aferente em resposta à diminuição da TFG via peptídeos vasoativos (PGE2/Óxido nítrico).

↓

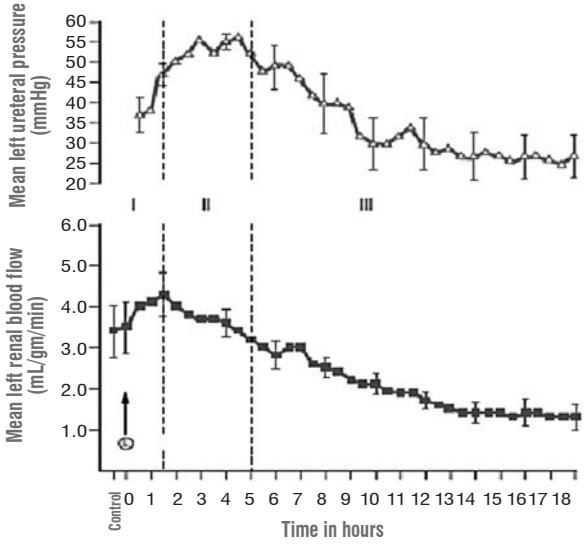
Início da elevação da resistência arterial intrarrenal decorrente da ação de fatores vasoconstritores (angiotensina II, tromboxano A2) nas arteríolas glomerulares após 3 – 5 horas da instalação da obstrução.

↓

Vasoconstrição renal intensa após 12 – 24 horas de obstrução com diminuição significativa do fluxo sanguíneo glomerular pela grande resistência na arteríola aferente e inicia-se o dano renal por isquemia.

A injúria renal consequente à obstrução está intimamente ligada ao aumento da resistência vascular renal. A diminuição da TFG é consequência direta da hipoperfusão glomerular generalizada decorrente do aumento da resistência das arteríolas aferentes em toda córtex do rim acometido.[9] Esse efeito é mediado principalmente pelo sistema renina-angiotensina. Níveis aumentados de renina na veia renal já podem ser encontrados na 1ª fase da obstrução, e infusão sérica de captopril (inibidor da enzima conversora da angiotensina) atenua a queda da TFG e fluxo sanguíneo renal nas fase 2 e 3.[10] (Figura 3).

Figura 3. *Relação entre o fluxo sanguíneo renal e pressão ureteral durante 18 horas de obstrução total do rim esquerdo. Estudo experimental realizado em ratos demonstrando as 3 fases da obstrução renal unilateral. Podemos observar uma redução gradual do fluxo renal e da pressão intratubular entre 6 e 8 horas de obstrução.*



Campbel

Alterações hemodinâmicas na obstrução bilateral

Há diferenças nos eventos hemodinâmicos consequentes à obstrução quando esta se instala bilateralmente ou em rim único. A primeira fase caracterizada por vasodilação e aumento da TFG ocorre de maneira modesta e com duração não superior a 90 minutos seguida de uma profunda e prolongada diminuição da função global renal mais intensa que nos quadros de obstrução unilateral.[11]

Esta resposta diferente pode ser explicada por algumas hipóteses com base em estudos experimentais. As ações de peptídeos vasoconstritores como endotelinas, angiotensina II e tromboxano A2 também se fazem presentes nessa situação. Porém, a presença em maior quantidade de um outro peptídeo na microcirculação renal pode explicar as diferenças no padrão de vasoconstrição entre uma obstrução bilateral e unilateral. O peptídeo natriurético atrial (PNA) é secretado em maior quantidade nessa situação em decorrência do aumento na pressão da artéria pulmonar decorrente do estado de congestão sistêmica que se segue a uma obstrução completa do fluxo urinário.[5] O PNA causa uma intensa vasoconstrição pós-glomerular e uma leve dilatação da arteríola aferente com consequente aumento da pressão intraglomerular. Isso explica a existência de uma manutenção da pressão elevada junto ao sistema coletor obstruído nesses casos impossibilitando a excreção renal desses peptídeos e prolongando ainda mais sua ação.[12] Outro fator agravante de hipofluxo renal é a presença de uma atividade neurológica reflexa aumentada nesses casos, que poderia estar relacionada ao prolongamento do aumento da resistência vascular renal.[13]

Em resumo, ambos os tipos de obstrução causam aumento da resistência vascular renal por aumento na pressão intratubular. Porém, o tempo e a regulação das alterações são diferentes. Em uma obstrução unilateral vemos uma fase vasodilatadora precoce mais acentuada mediada pela ação da PGE2 e NO e um decréscimo na pressão do sistema coletor nas fases mais tardias atribuído à excreção urinária mantida pelo rim contralateral. Em uma obstrução bilateral há uma resposta vasoconstritora mais acentuada e prolongada principalmente pós-glomerular regulada pela ação do PNA.[5]

Obstrução parcial do trato urinário

Vários autores ao longo das últimas décadas têm sugerido modelos animais experimentais para estudo da fisiopatologia renal em resposta a uma obstrução parcial prolongada. Principalmente seus efeitos sobre a nefrogênese embrionária no período perinatal no qual o feto pode estar exposto a essa situação clínica por alguma anomalia do trato urinário.

Durante a vida intrauterina os rins fetais são mais suscetíveis a danos irreversíveis. Consequentes a uma obstrução parcial, nesse período podem ocorrer alterações na organogênese glomerular e tubular sem que haja uma perda considerável da função renal global.[5] Em estudo realizado em porcos recém-nascidos após 24 semanas de obstrução parcial unilateral induzida mecanicamente notou-se uma redução de 28% na massa glomerular do rim obstruído sem perda de função global.[14]

O que podemos concluir é que essas alterações reduzem o potencial renal em longo prazo e potencializam futuros danos a esse rim que está apenas começando sua vida útil. Com essa perda de massa glomerular um evento agudo ainda na infância pode instalar mais rapidamente um quadro de insuficiência renal aguda e gerar lesões irreversíveis em menor espaço de tempo. Por causa dessa fisiopatologia uma atenção maior deve ser dada à criança com sinais de obstrução parcial na fase perinatal (hidronefrose sem repercussão clínica) em relação a causas evitáveis de obstrução aguda na fase adulta (cálculos, traumas, etc...).

Alterações patológicas no rim obstruído

São descritas alterações macro e microscópicas sobre o rim obstruído. Essas alterações podem variar de acordo com a duração, associação com infecção e localização da obstrução (intra ou extrapélvica).[5]

Alterações macroscópicas

A mudança estrutural do rim obstruído já pode ser vista com algumas horas de obstrução. Se o fator obstrutivo é mantido ocorre uma sequência previsível de alterações anatomopatológicas muitas vezes irreversíveis.

Ocorre dilatação ureteral à montante da obstrução com consequente dilatação da pelve renal e inversão papilar em 42 horas aumentando consideravelmente o peso do órgão. Há um visível edema de parênquima que se instala até o 7º

dia. A partir do 12º dia a dilatação do sistema coletor já não está limitada à pelve renal atingindo os infundíbulos e cálices renais. Entre o 21º – 28º dia ambos os rins apresentam tamanhos semelhantes, porém com redução importante da córtex e retração da medula no rim obstruído.

Em uma análise comparativa realizada após 6 semanas observou-se que o rim obstruído apresentava-se com aparência cística e de menor tamanho e peso que o rim contralateral. Essa diferença não foi evidenciada em modelos experimentais de obstrução parcial.[15]

Alterações microscópicas

Em microscopia óptica pode ser evidenciada dilatação linfática e edema intersticial já em fases iniciais. Dilatação de dutos coletores e túbulos intraglomerulares são evidentes apenas após o 7º dia.

Após o 12º dia pode ser notada necrose papilar, destruição tubular regional e uma resposta inflamatória local caracterizada por infiltração linfocitária. A partir dessa fase lesões microscópicas irreversíveis ocorrem. Em estudo realizado em ratos após 16 dias de obstrução evidencia-se presença de fibrose intersticial e afilamento da membrana basal tubular.[16]

Após 5 - 6 semanas os achados finais correspondem a colapso glomerular generalizado, fibrose intersticial extensa e proliferação de tecido conectivo tubular.[15] Observando o parênquima renal em microscopia eletrônica, nessa fase podemos notar um depósito de material rico em elastina e colágeno de arquitetura desconfigurada no interstício e porções obstruídas dos dutos coletores.[17]

Nefropatia obstrutiva congênita

Durante a vida embrionária de um feto, um defeito congênito pode gerar repercussões catastróficas se manifestado precocemente. Na organogênese dos rins, mesmo um evento insidioso como uma obstrução parcial ao fluxo urinário pode gerar danos irreversíveis. Ao examinar amostras teciduais de um rim obstruído no período perinatal, podemos encontrar uma desorganização estrutural com formas celulares primitivas. Essa interrupção na maturação natural da arquitetura renal é chamada de displasia. Na sua presença, o rim obstruído pode apresentar alterações no crescimento e diferenciação celular formando um rim hipoplásico e pouco diferenciado para exercer suas funções complexas.

Displasia renal

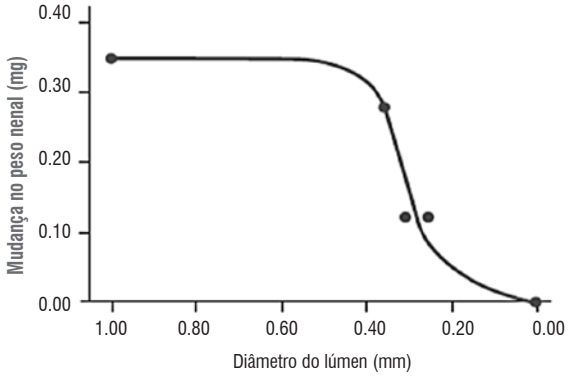
A displasia geralmente é considerada um processo embrionário e irreversível, apesar de ainda não estar provado. Está claro que a displasia pode estar relacionada a anomalias precoces do desenvolvimento renal não obstrutivas[18], porém está igualmente claro que processos obstrutivos geram displasia. Em alguns casos, geralmente em graus leves de obstrução, não há displasia[19,20], demonstrando que esse evento não é universal. A ocorrência da displasia parece estar relacionada ao grau de obstrução, bilateralidade e momento embriológico da instalação.

O desenvolvimento de um órgão é um processo de crescimento e diferenciação tecidual e as forças que regulam esse processo são alteradas por efeitos da obstrução. Juntamente com alterações estruturais mais evidentes (hidronefrose, fibrose, etc..) ocorrem distorções nos fatores de regulação de crescimento com aumento ou diminuição de estruturas específicas. Muitas vezes rins obstruídos são menores, representando hipoplasia. Essa distinção é importante visto que a massa renal pode não ter sido perdida e sim nunca formada.

Essa relação causa-efeito entre obstrução e displasia está bem documentada em vários estudos clínicos e experimentais. Vários estudos de biópsia renal demonstram alterações na diferenciação e crescimento renal em níveis diferentes de obstrução, incluindo trato urinário superior nas estenoses de junção ureteropiélica[20-23] e trato urinário inferior nas válvulas de uretra posterior.[24,25]

Em estudos experimentais essa relação também está documentada demonstrando igualmente alterações de diferenciação e crescimento renal em ratos.[26-32] O tempo de instalação da obstrução durante a vida embrionária corresponde a um fator decisivo na gravidade de alterações no desenvolvimento renal como podemos ver na figura 4.[33,34]

Figura 4. *Mudanças no peso renal no intervalo de 2 e 4 semanas de idade em ratos submetidos a obstrução unilateral ureteral experimentadas no nascimento. Nota-se um decréscimo da curva evidenciando diminuição do peso renal de acordo com a severidade da obstrução medida no diâmetro ureteral.*



Adptado de Campbell-Walsh Urology 10ª edição, 2010

Alterações de crescimento – hipoplasia X hiperplasia

O sistema de regulação do crescimento tecidual é parte fundamental no desenvolvimento da função renal. No rim obstruído esse sistema pode sofrer danos e atrasar o crescimento ou acelerá-lo de forma anormal.[5]

Ao atrasar a ação dos fatores de crescimento tem-se a formação de um rim de dimensões reduzidas. Devemos ter em mente que, diferentemente do que ocorre em adultos, esse rim não se apresenta atrofiado e sim hipoplásico. O crescimento esperado para ele nunca ocorreu e o que de-

monstram estudos experimentais é um comprometimento generalizado de todas as partes renais com redução do número de néfrons, assim como a presença de néfrons reduzidos em tamanho.[31,25]

Não é possível mensurar os efeitos disso em longo prazo. Com uma massa menor de néfrons e estes de tamanho reduzido podem ocorrer hipertensão arterial sistêmica e prejuízo na filtração glomerular. Um componente crítico relacionado a hipoplasia renal na nefropatia obstrutiva congênita é um acréscimo na apoptose celular. Sua relação com a hipoplasia se tornou mais evidente nos últimos anos. Mesmo sem sabermos a exata origem desse aumento na morte celular, o que se observa é um efeito heterogêneo e mediado por citoquinas[35] e fatores mecânicos[36,37] podendo estar também relacionado com fibrose intersticial.[38]

Sua importância clínica é que seus mediadores podem ser dosados na urina e eles permitem avaliar uma manipulação terapêutica.[39]

A aceleração do crescimento, secundária à obstrução, é melhor vista em estudos experimentais em animais. Nesses estudos, realizando uma obstrução ureteral parcial em fetos podemos gerar um aumento da massa renal global,[40,41] sem evidência de displasia e não secundária a edema, pois o número total de proteína e DNA está igualmente aumentado. As consequências funcionais dessa aceleração não são bem conhecidas, mas podem ser correlacionadas a hiperfunção renal vista ocasionalmente em cintilografias de rins obstruídos.

Alterações na diferenciação celular

Diferenciação celular é um processo primordial para o bom funcionamento de órgãos com função complexa como o rim. Nesse processo as células assumem forma e se relacionam em grupos a fim de formar as microestruturas funcionais do rim. A obstrução pode afetar essa delicada gênese e um desarranjo estrutural pode ser visto em análises histológicas de rins obstruídos.[5] Seus efeitos podem variar entre a função glomerular e tubular ou em ambas, de acordo com a fase da embriogênese em que ocorre a influência. Algumas podem ser reversíveis, porém muitas não o são e podem comprometer a presença de células importantes em fases embrionárias cruciais.

De forma geral alterações de diferenciação celular são típicas de nefropatias congênitas. Anormalidades na transformação epitélio-mesenquimal também podem ocorrer em adultos e de caráter reversível, e parece ser um fator importante relacionado a obstrução na vida fetal.[42-48] Junto a essa entidade foram identificados vários pró-mediadores, como o TGF-b, plasminogênio,[49] e alguns inibidores como fator de crescimento hepatocitário.[43] Todos esses parecem fazer parte da fisiopatologia da nefropatia obstrutiva congênita. A presença do colar fibromuscular em torno de estruturas tubulares primitivas, uma das marcas histológicas da displasia renal, é um exemplo do que pode resultar uma alteração nessa regulação da transformação epitélio-mesenquimal na vida embrionária. Disfunção tubular com distúrbios eletrolíticos e de ácido-base podem estar presentes.

O desenvolvimento glomerular também é dependente da boa transformação epitélio-mesenquimal. Em geral, glomérulos primitivos não são encontrados nos rins fetais obstruídos, porém a marca da hipoplasia dessas estruturas são evidentes.[50]

Fibrose intersticial

A característica universal da nefropatia obstrutiva parece ser a fibrose renal, apesar de ela estar presente em outras patologias renais.[51] Corresponde a infiltração de matrix extracelular (MEC) anormal confeccionada de colágeno, fibronectina e outras proteínas do tecido conectivo.[5] Sua presença altera a interconectividade celular normal que permite a integração funcional adequada entre elas.

A MEC é essencial para vários sinais intercelulares e sua correta formação está no equilíbrio entre síntese e degradação. Um desequilíbrio nessa relação levará ao seu acúmulo anormal no interstício renal. Distúrbio na síntese geralmente é secundário a um aumento nos sinais indutores de formação (TGF-b e sistema renina-angiotensina-aldosterona). Ocorre então uma excessiva conversão de epitélio em tecido mesenquimal e conectivo,[52,53] matéria-prima para MEC. Exemplo dessa relação está na diminuição da fibrose quando a atividade da angiotensina é diminuída em sistemas coletores obstruídos.[54,55] O papel do TGF-b parece ser mais complexo e vem despertando maior interesse nos últimos anos. O rim fetal obstruído induz um aumento na expressão do TGF-b1 que corresponde a um importante regulador da transformação epitélio-mesenquimal.[56,57] Sendo assim, esse mediador parece estar relacionado a fibrose e alterações na diferenciação celular específicas da displasia renal.

Alterações de regulação na degradação da MEC também parecem estar relacionadas a fibrose obstrutiva, porém é menos explorada. Essa regulação é mediada por um grupo de enzimas chamadas de matrix-metaloproteinases (MMPs) e seu inibidor endógeno (inibidor tecidual da metaloproteinases – ITMPs). Sua regulação permite um balanço proteolítico adequado. O papel desses mediadores já está bem documentado na obstrução pré-natal com alterações na expressão[41] e atividade.[40]

Para o futuro, a modulação da fibrose renal seria um alvo interessante para o manejo da nefropatia obstrutiva congênita. Porém, o conhecimento do delicado balanço dos fatores relacionados a esse processo necessita ser compreendido em graus mais profundos que os atuais.[58]

Integração funcional

O rim bem formado exerce várias funções primordiais ao organismo. Algumas delas, de caráter regulatório, influenciam diretamente o sistema vascular, neuronal e hormonal. A obstrução congênita altera processos regula-

tórios importantes para essa integração de funções complexas. Um exemplo disso é a hipertensão arterial sistêmica causada por um rim obstruído. Algumas vezes teremos alterações mais sutis e não bem compreendidas que podem influenciar no crescimento da criança.

Desenvolvimento vascular e hormonal

O eixo renina-angiotensina-aldosterona corresponde ao principal sistema regulatório hormonal no desenvolvimento funcional do rim. A expressão de renina está aumentada no rim obstruído[59] e diminuída no rim contralateral. Parece haver um aumento no recrutamento das células corticais produtoras de renina.[60] A expressão de receptores para angiotensina também está alterada e há um efeito exacerbado da angiotensina I (potente vasoconstritor de ação glomerular e importante fator de crescimento) e diminuição da angiotensina II que possui efeito oposto. Receptores tipo 2 (AT2) para angiotensina predominam na vida fetal e sua expressão é caracterizada por vasodilatação e crescimento. No rim obstruído, essa expressão por vezes está diminuída.

A aldosterona tem sido alvo terapêutico desde os estudos que demonstraram sua relação com fibrose cardíaca e renal em diversas situações patológicas.[61-63] O uso de espironolactona (antagonista do receptor de aldosterona) experimental já demonstrou diminuição da fibrose intersticial em roedores juvenis com obstrução completa[64] (Figura 5).

Função tubular

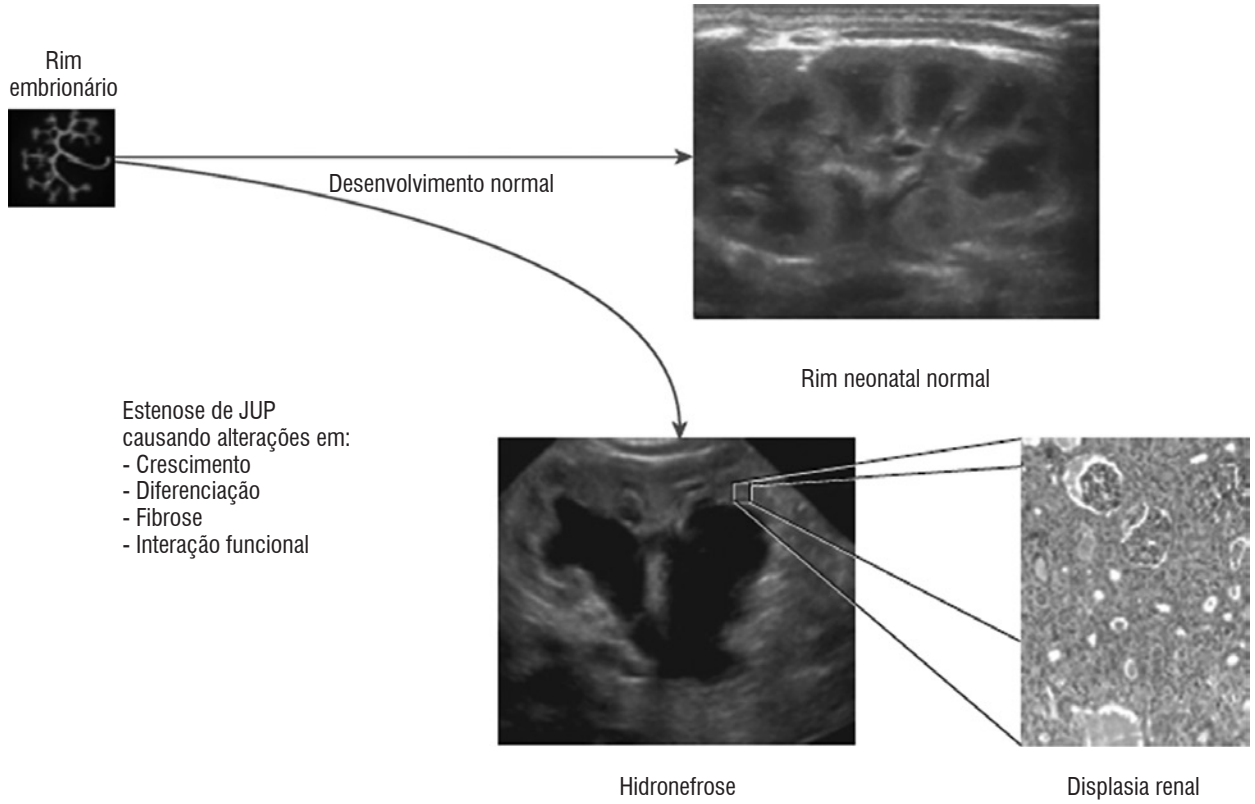
Alterações da função tubular muitas vezes são menosprezadas quando comparadas à função glomerular. Não podemos nos esquecer de que ela é responsável pelo balanço hidroeletrolítico, ácido-base e a homeostase da vitamina D. Uma diminuição no transporte de sódio.[65]e redução na expressão de aquaporinas têm sido demonstradas em obstruções neonatais.[66,67] Apesar de essas alterações geralmente não se tornarem clinicamente significativas em função da correção pelo lado contralateral não obstruído, elas podem servir de marcadores urinários para injúrias renais.

Reversão da obstrução renal congênita

Como vimos nos itens anteriores, a obstrução congênita influencia o desenvolvimento renal amplamente com alterações estruturais e funcionais. Porém um elemento importante e característico dessas alterações é seu potencial de reversibilidade se corrigido a tempo. Com base nesse conceito, estão as decisões clínicas de intervenção tanto em períodos pós-natais quanto em fases pré-natais. Deve-se ponderar o risco e o benefício da intervenção e esta decisão nem sempre é obvia.

O grau de reversibilidade funcional de um rim fetal obstruído unilateralmente parece ser dependente da duração da obstrução e idade gestacional de instalação.[68] Há uma rela-

Figura 5. *Diagrama demonstrando a evolução patológica do rim obstruído por estenose de JUP congênita. JUP: junção ureteropiélica.*



Campbell, 2010

ção direta entre a progressão da nefrogênese e o poder de reversão das lesões.[69] Quanto mais bem formado estruturalmente maior o poder do rim em recuperar sua função após a desobstrução. Então, obstruções no final da idade gestacional (3º trimestre) apresentam melhor prognóstico pós-desobstrutivos do que aquelas detectadas mais precocemente.

Alguns marcadores urinários podem ser utilizados para medir a reversibilidade nesse contexto. Medição de sódio, cloro, osmolaridade e cálcio na urina têm correlação direta com o potencial de função renal fetal.[70] Quando a urina fetal apresenta características eletrolíticas semelhantes ao plasma, danos irreversíveis ao desenvolvimento renal acontecem. Outros marcadores utilizados mais recentemente são a x1-microglobulina no líquido amniótico e b2-microglobulina na urina e plasma.[62,71-74]

Os mecanismos de retorno funcional do rim após correção da obstrução são semelhantes àqueles que causaram os danos. Devemos ter em mente que parte dessa reversão é mediada por mecanismos do desenvolvimento normal que estavam paralisados pelo efeito da obstrução. Os mesmos mediadores de crescimento e diferenciação celular voltam a ser expressados de maneira normal. Se a organogênese estiver paralisada num ponto que permita a formação de novos néfrons, estes serão formados. Para que isso ocorra o rim deve ter sido afetado após uma maturação mínima de algumas estruturas, e por isso a fase embrionária da paralisação se mostra tão importante.

Outra característica da injúria por obstrução é a heterogeneidade com que ela afeta a nefrogênese com néfrons sofrendo hipertrofia compensatória e outros entrando em colapso. Em estudos experimentais foi visto que após 30 dias da correção da obstrução (unilateral por 5 dias em ratos) a TFG no rim desobstruído era normal apesar da redução de 40% na massa glomerular.[33] Mas essa recuperação abrupta da função renal tem um preço em longo prazo. Após 1 ano de desobstrução a TFG reduziu a 80%.[75] Apesar de não ter ocorrido perda adicional de néfrons houve formação de glomeruloesclerose decorrente de hiperfunção exercida pelas unidades remanescentes.[75]

Referências

1. Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, et al.: Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. Pediatr Nephrol 2003; 18(8):796-804.
2. Chevalier RL: Perinatal obstructive nephropathy. Semin Perinatol 2004; 28(2):124-131.
3. Thomas DFM, Duffy PG, Rickwood AMK. Essentials of Paediatric Urology. 2a. ed. London; Informa Healthcare: 2002.
4. Giron AM, Monti PR, Lara RC, Souza AS. Projeto diretrizes: hidronefrose antenatal. 1ª. Ed. Rio de Janeiro; Associação Médica Brasileira: 2006.
5. Wein AJ et al. Campbell-Walsh Urology. 10ª. Ed. Philadelphia; Elsevier: 2010.
6. Tan PH, Chang GS, Tay AH: Pathology of urinary tract malformations in a paediatric autopsy series. Ann Acad Med Singapore 1994; 23:838-843.
7. Fogo AB, Cohen AH, Jennette JC, Bruijin JA, Colvin RB. Fundamentals of Renal Pathology. 1a. ed. New York; Springer: 2006.
8. Benchack A, Damião R. Guia prático de Urologia. 1ª. Ed. Rio de Janeiro; Sociedade Brasileira de Urologia: 1999.
9. Arendshorst WJ, Finn WF, Gottschalk CW: Nephron stop-flow pressure response to obstruction for 24 hours in the rat kidney. J Clin Invest 1974; 53:1497-1500.
10. Ichikawa I, Purkerson ML, Yates J, et al.: Dietary protein intake conditions the degree of renal vasoconstriction in acute renal failure caused by ureteral obstruction. Am J Physiol 1985; 249:F54-F61.
11. Gulmi et al., 1995. Gulmi FA, Matthews GJ, Marion D, et al.: Volume expansion enhances the recovery of renal function and prolongs the diuresis and natriuresis after release of bilateral ureteral obstruction: a possible role for atrial natriuretic peptide. J Urol 1995; 153:1276-1283.
12. Purkerson ML, Klahr S: Prior inhibition of vasoconstrictors normalizes GFR in postobstructed kidneys. Kidney Int 1989; 35:1305-1314.
13. Francisco LL, Hoversten LG, Dibona GF: Renal nerves in the compensatory adaptation to ureteral occlusion. Am J Physiol 1980; 238:F229-F234.
14. Eskild-Jensen A, Frøkiær J, Djurhuus JC, et al.: Reduced number of glomeruli in kidneys with neonatally induced partial ureteropelvic obstruction in pigs. J Urol 2002; 167:1435-1439.
15. Ladefoged O, Djurhuus JC: Morphology of the upper urinary tract in experimental hydronephrosis in pigs. Acta Chir Scand 1976; 472:29-35.
16. Sharma AK, Mauer SM, Kim Y, Michael AF: Interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. Kidney Int 1993; 44:774-788.
17. Gosling JA, Dixon JS: Functional obstruction of the ureter and renal pelvis. A histological and electron microscopic study. Br J Urol 1978; 50:145-152.
18. Winyard P, Chitty LS: Dysplastic kidneys. Semin Fetal Neonatal Med 2008; 13(3):142-151.
19. Bonsib SM: Fetal obstructive uropathy without renal dysplasia: a study of the renal findings in 13 cases presenting with megacystis. J Urol 1998; 160(6 Pt. 1):2166-2170.
20. Zhang PL, Peters CA, Rosen S: Ureteropelvic junction obstruction: morphological and clinical studies. Pediatr Nephrol 2000; 14(8–9):820-826.
21. Elder JS, Stansbrey R, Dahms BB, Selzman AA: Renal histological changes secondary to ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1995; 154(2 Pt. 2):719-722.
22. Stock JA, Krous HF, Heffernan J, et al.: Correlation of renal biopsy and radionuclide renal scan differential function in patients with unilateral ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1995; 154(2 Pt. 2):716-718.
23. Huang WY, Peters CA, Zurakowski D, et al.: Renal biopsy in congenital ureteropelvic junction obstruction: evidence for parenchymal maldevelopment. Kidney Int 2006; 69(1):137-143.
24. Poucell-Hatton S, Huang M, Bannykh S, et al.: Fetal obstructive uropathy: patterns of renal pathology. Pediatr Dev Pathol 2000; 3(3):223-231.
25. Haecker FM, Wehrmann M, Hacker HW, et al.: Renal dysplasia in children with posterior urethral valves: a primary or secondary malformation?. Pediatr Surg Int 2002; 18(2):119-122.
26. Beck AD: The effect of intra-uterine urinary obstruction upon the development of the fetal kidney. J Urol 1971; 105:784-789.
27. Steinhardt GF, Vogler G, Salinas ML, LaRegina M: Induced renal dysplasia in the young pouch opossum. J Pediatr Surg 1988; 23(12):1127-1130.
28. Gonzalez R, Reinberg Y, Burke B, et al.: Early bladder outlet obstruction in fetal lambs induces renal dysplasia and the prune-belly syndrome. J Pediatr Surg 1990; 25(3):342-345.
29. Peters CA, Carr MC, Lais A, et al.: The response of the fetal kidney to obstruction. J Urol 1992; 148:503.
30. Wen JG, Frokiaer J, Zhao JB, et al.: Severe partial ureteric obstruction in newborn rats can produce renal dysplasia. BJU Int 2002; 89(7):740-745.
31. Cachat F, Lange-Sperandio B, Chang AY, et al.: Ureteral obstruction in neonatal mice elicits segment-specific tubular cell responses leading to nephron loss. Kidney Int 2003; 63(2):564-575.
32. Mure PY, Gelas T, Dijoud F, et al.: Complete unilateral ureteral obstruction in the fetal lamb. II. Long-term outcomes of renal tissue development. J Urol 2006; 175(4):1548-1558.
33. Chevalier RL, Thornhill BA, Wolstenholme JT, Kim A: Unilateral ureteral obstruction in early development alters renal growth: dependence on the duration of obstruction. J Urol 1999; 161(1):309-313.
34. Thornhill BA, Burt LE, Chen C, et al.: Variable chronic partial ureteral

obstruction in the neonatal rat: a new model of ureteropelvic junction obstruction. Kidney Int 2005; 67(1):42-52.

35. Cohen T, Loutochin O, Amin M, et al.: PAX2 is reactivated in urinary tract obstruction and partially protects collecting duct cells from programmed cell death. Am J Physiol Renal Physiol 2007; 292(4):F1267-F1273.
36. Nguyen HT, Bride SH, Badawy A-B, et al.: Heparin-binding EGF-like growth factor is up-regulated in the obstructed kidney in a cell- and region-specific manner and acts to inhibit apoptosis. Am J Pathol 2000; 156(3):889-898.
37. Hsieh MH, Nguyen HT: Molecular mechanism of apoptosis induced by mechanical forces. Int Rev Cytol 2005; 245:45-90.
38. Docherty NG, O'Sullivan OE, Healy DA, et al.: Evidence that inhibition of tubular cell apoptosis protects against renal damage and development of fibrosis following ureteric obstruction. Am J Physiol Renal Physiol 2006; 290(1):F4-13.
39. Mizuguchi Y, Chen J, Seshan SV, et al.: A novel cell-permeable antioxidant peptide decreases renal tubular apoptosis and damage in unilateral ureteral obstruction. Am J Physiol Renal Physiol 2008; 295(5):F1545-F1553.
40. Gobet R, Bleakley J, Cisek L, et al.: Fetal partial urethral obstruction causes renal fibrosis and is associated with proteolytic imbalance. J Urol 1999; 162(3 Pt. 1):854-860.
41. Ayan S, Roth JA, Freeman MR, et al.: Partial ureteral obstruction dysregulates the renal renin-angiotensin system in the fetal sheep kidney. Urology 2001; 58(2):301-306.
42. Hay ED, Zuk A: Transformations between epithelium and mesenchyme: normal, pathological, and experimentally induced. Am J Kidney Dis 1995; 26(4):678-690.
43. Yang J, Dai C, Liu Y: A novel mechanism by which hepatocyte growth factor blocks tubular epithelial to mesenchymal transition. J Am Soc Nephrol 2005; 16(1):68-78.
44. Docherty NG, O'Sullivan OE, Healy DA, et al.: TGF-beta1-induced EMT can occur independently of its proapoptotic effects and is aided by EGF receptor activation. Am J Physiol Renal Physiol 2006; 290(5):F1202-F1212.
45. Forino M, Torregrossa R, Ceol M, et al.: TGFbeta1 induces epithelial-mesenchymal transition, but not myofibroblast transdifferentiation of human kidney tubular epithelial cells in primary culture. Int J Exp Pathol 2006; 87(3):197-208.
46. Higgins DF, Kimura K, Bernhardt WM, et al.: Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. J Clin Invest 2007; 117(12):3810-3820.
47. Ivanova L, Butt MJ, Matsell DG: Mesenchymal transition in kidney collecting duct epithelial cells. Am J Physiol Renal Physiol 2008; 294(5):F1238-F1248.
48. Zhang G, Kernan KA, Collins SJ, et al.: Plasmin (ogen) promotes renal interstitial fibrosis by promoting epithelial-to-mesenchymal transition: role of plasmin-activated signals. J Am Soc Nephrol 2007; 18(3):846-859.
49. Lange-Sperandio B, Trautmann A, Eickelberg O, et al.: Leukocytes induce epithelial to mesenchymal transition after unilateral ureteral obstruction in neonatal mice. Am J Pathol 2007; 171(3):861-871.
50. Matsell DG, Mok A, Tarantal AF: Altered primate glomerular development due to in utero urinary tract obstruction. Kidney Int 2002; 61(4):1263-1269.
51. Eddy AA: Molecular basis of renal fibrosis. Pediatr Nephrol 2000; 15(3–4):290-301.
52. Bascands JL, Schanstra JP: Obstructive nephropathy: insights from genetically engineered animals. Kidney Int 2005; 68(3):925-937.
53. Burns WC, Kantharidis P, Thomas MC: The role of tubular epithelial-mesenchymal transition in progressive kidney disease. Cells Tissues Organs 2007; 185(1–3):222-231.
54. Fern RJ, Yesko CM, Thornhill BA, et al.: Reduced angiotensinogen expression attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy in mice. J Clin Invest 1999; 103(1):39-46.
55. Kellner D, Chen J, Richardson I, et al.: Angiotensin receptor blockade decreases fibrosis and fibroblast expression in a rat model of unilateral ureteral obstruction. J Urol 2006; 176(2):806-812.
56. Medjebeur AA, Bussieres L, Gasser B, et al.: Experimental bilateral urinary obstruction in fetal sheep: transforming growth factor-β1 expression. Am J Physiol 1997; 273(3 pt 2):F372-F379.
57. Yang SP, Woolf AS, Yuan HT, et al.: Potential biological role of transforming growth factor-beta1 in human congenital kidney malformations. Am J Pathol 2000; 157(5):1633-1647.
58. Eddy AA: Can renal fibrosis be reversed?. Pediatr Nephrol 2005; 20(10):1369-1375.
59. el-Dahr SS, Gee J, Dipp S, et al.: Upregulation of renin-angiotensin system and downregulation of kallikrein in obstructive nephropathy. Am J Physiol 1993; 264(5 Pt. 2): F874-F881.
60. Norwood VF, Carey RM, Geary KM, et al.: Neonatal ureteral obstruction stimulates recruitment of renin-secreting renal cortical cells. Kidney Int 1994; 45(5):1333-1339.
61. Xu G, Liu A, Liu X: Aldosterone induces collagen synthesis via activation of extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 in renal proximal tubules. Nephrology (Carlton) 2008; 13(8):694-701.
62. Ku E, Campese VM: Role of aldosterone in the progression of chronic kidney disease and potential use of aldosterone blockade in children. Pediatr Nephrol 2009; 24(12):2301-2307.
63. Lea WB, Kwak ES, Luther JM, et al.: Aldosterone antagonism or synthase inhibition reduces end-organ damage induced by treatment with angiotensin and high salt. Kidney Int 2009; 75(9):936-944.
64. Trachtman H, Weiser AC, Valderrama E, et al.: Prevention of renal fibrosis by spironolactone in mice with complete unilateral ureteral obstruction. J Urol 2004; 172(4 Pt. 2): 1590-1594.
65. Norregaard R, Jensen BL, Li C, et al.: COX-2 inhibition prevents downregulation of key renal water and sodium transport proteins in response to bilateral ureteral obstruction. Am J Physiol Renal Physiol 2005; 289(2):F322.
66. Eskild - Jensen A, Gordon I, Piepsz A, Frokiaer J: Congenital unilateral hydronephrosis: a review of the impact of diuretic renography on clinical treatment. J Urol 2005; 173(5):1471-1476.
67. Jensen AM, Li C, Praetorius HA, et al.: Angiotensin II mediates downregulation of aquaporin water channels and key renal sodium transporters in response to urinary tract obstruction. Am J Physiol Renal Physiol 2006; 291(5):F1021-F1032.
68. Glick PL, Harrison MR, Adzick NS, et al.: Correction of congenital hydronephrosis in utero IV: in utero decompression prevents renal dysplasia. J Pediatr Surg 1984; 19:649-656.
69. Edouga D, Hugueny B, Gasser B, et al.: Recovery after relief of fetal urinary obstruction: morphological, functional and molecular aspects. Am J Physiol Renal Physiol 2001; 281(1):F26-F37.
70. Muller F, Dommergues M, Mandelbrot L, et al.: Fetal urinary biochemistry predicts postnatal renal function in children with bilateral obstructive uropathies. Obstet Gynecol 1993; 82(5):813-820.
71. Burghard R, Gordjani N, Leititis J, Bald R: Protein analysis in amniotic fluid and fetal urine for the assessment of fetal renal function and dysfunction. Fetal Ther 1987; 2(4):188-196.
72. Freedman AL, Bukowski TP, Smith CA, et al.: Use of urinary beta-2-microglobulin to predict severe renal damage in fetal obstructive uropathy. Fetal Diagn Therapy 1997; 12(1):1-6.
73. Nicolini U, Spelzini F: Invasive assessment of fetal renal abnormalities: urinalysis, fetal blood sampling and biopsy. Prenat Diagn 2001; 21(11):964-969.
74. Craparo FJ, Rustico M, Tassis B, et al.: Fetal serum beta2-microglobulin before and after bladder shunting: a 2-step approach to evaluate fetuses with lower urinary tract obstruction. J Urol 2007; 178(6):2576-2579.
75. Chevalier RL, Thornhill BA, Chang AY: Unilateral ureteral obstruction in neonatal rats leads to renal insufficiency in adulthood. Kidney Int 2000; 58(5):1987-1995.

Capítulo 101

Dr. Adriano Almeida Calado
Dr. Romulo Augusto Lucena de Vasconcelos

Infecção e inflamação do trato urinário em crianças

Palavras-chave: infecção, infecção do trato urinário, cistite, pielonefrite, inflamação

Introdução

A infecção do trato urinário (ITU) é causa comum de febre em crianças e provavelmente a maior causadora de lesão renal. Por esta razão, o principal objetivo no manuseio da ITU é o diagnóstico precoce, tratamento adequado e identificação de fatores de risco para lesão renal, desde o primeiro episódio. A prevalência de ITU em crianças de 2 meses a 2 anos de idade é alta (aproximadamente 5%). A prevalência varia de acordo com o sexo da criança, sendo de 8,1% em meninas e 1,9% em meninos para crianças com idade entre 1 e 2 anos. Durante o primeiro ano de vida, a ITU ocorre com maior frequência nos meninos, sendo que os não circuncisados apresentam de 5 a 20 vezes mais probabilidade de adquirir infecção urinária quando comparados com os circuncisados.[1-3]

Diversos estudos publicados comprovam que crianças menores, principalmente abaixo dos 2 anos de idade, apresentam maior probabilidade de apresentar lesão renal como consequência de uma infecção urinária. A ocorrência de refluxo vesicoureteral (RVU) também é maior nessa faixa etária.[4]

Epidemiologia

A ITU pode responder por 2 a 20% das causas de consultas médicas por doença aguda em consultórios pediátricos, é a quarta causa mais frequente de prescrição de antibióticos e a infecção nosocomial mais comum nessa população.[5]

No primeiro ano de vida os meninos apresentam uma prevalência superior às meninas, principalmente em crianças não postectomizadas. Esse achado relaciona-se a uma frequência superior de anormalidades congênitas geniturinárias neste primeiro grupo. A partir do primeiro ano de vida as meninas superam os meninos na prevalência das ITU, em função de uma anatomia que favorece a ascensão bacteriana, maior frequência de distúrbios de eliminação e, durante a adolescência, início da atividade sexual. Faixas etárias menores também apresentam maior frequência de ITU. Não há consenso quanto ao papel da raça sobre a prevalência destas infecções.[5,6]

Apesar da importância desta condição clínica, o diagnóstico da ITU pode passar despercebido em até 50% das consultas pediátricas, principalmente em faixas etárias mais jovens (abaixo dos 3 anos). Tal achado decorre da inespecificidade do quadro clínico, incapacidade de verbalização e discriminação dos sintomas pela criança e dificuldades na obtenção de amostras urinárias adequadas.[7,8]

A associação com outras condições clínicas é frequente, destacando-se o RVU em crianças com menos de 5 anos ou antes da culminância do controle miccional (associação de até 50%) e a disfunção do trato urinário inferior (DTUI) após essa etapa. Fimose, estenose da junção pieloureteral (EJUP), megaureter e bexiga neurogênica (BxN) também deverão ser lembradas. Em geral a ITU pode sinalizar uma doença subjacente e ser a forma de apresentação inicial de quadros clínicos diversos, em especial quando corre de forma recorrente.[1]

Patogênese

O trato urinário infantil, acima do esfíncter externo, bem como no adulto, é livre de bactérias. Portanto, o achado desses micro-organismos na urina da bexiga ou acima deve ser considerado anormal.[8]

A principal via de contaminação é também a ascendente,

bem como na população adulta. Bactérias presentes na região perineal ou na região prepucial de meninos não postectomizados aderem ao urotélio e ascendem o trato urinário, passando pela bexiga e podendo chegar aos rins. Diversos fatores de proteção atuam na prevenção desses eventos, tais como o *clearance* uretral do jato urinário, secreções de glândulas parauretrais, disposição em camadas do urotélio, sistema imune local e proteína de Tamm-Horsfall.[9]

Alterações anatômicas ou interferência de cateteres e fatores relacionados às bactérias ou hospedeiros poderão comprometer esses mecanismos naturais de proteção e favorecer a colonização ou infecção do trato urinário. A tabela 1 demonstra fatores favorecedores das ITU.[9,10]

***Tabela 1**. Situações que favorecem a ocorrência das ITU em crianças.*

Relacionadas ao hospedeiro	Relacionadas aos micro-organismos
Anormalidades anatômicas	Fímbrias-P
Anormalidades funcionais	Atividade MRHA (hemaglutinação manose-resistente)
Fatores genéticos	Propriedades hidrofóbicas
Outras comorbidades	Capacidade de ligação do ferro

Os principais micro-organismos responsáveis pelas ITU são as enterobactérias, geralmente a *Escherichia coli* (70-90% dos casos). Outros agentes que devem ser considerados incluem a *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa*. Em crianças menores (neonatos), imunossuprimidas, hospitalizadas ou com curso prévio de antibiótico outros agentes menos frequentes poderão ser encontrados, como *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus spp*., *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Citrobacter* spp. e *Acinetobacter spp*.[9,11]

Infecções sistêmicas também poderão acometer o trato geniturinário infantil através da via hematogênica, apesar de muito infrequentes, como a tuberculose.[1]

A tabela 2 destaca os principais agentes etiológicos das ITU em crianças.

***Tabela 2.** Agentes etiológicos das ITU em crianças.*

Frequentes	Infrequentes	Contaminantes
Escherichia coli (70-90%)	*Enterococcus faecalis**	*Lactobacillus spp*.
Klebsiella spp.	*Enterobacter cloacae*	*Corynebacterium spp*.
Proteus mirabilis	*Streptococcus agalactiae*	Estafilococos coagulase (-)
Pseudomonas aeruginosa	*Staphylococcus spp.*	Estreptococos α-hemolíticos
	Serratia marcescens	
	Morganella morganii	
	Citrobacter spp.	
	Acinetobacter spp.	
	*Listeria monocytogenes**	

** principalmente em neonatos e lactentes abaixo dos 3 meses*

Classificação

As ITU podem ser classificadas de formas diversas: topograficamente, de acordo com a gravidade e quadro clínico.

Do ponto de vista topográfico podem ser denominadas ITU superior (pielonefrite) ou ITU inferior (cistite). Considerando a patogênese dessas condições podemos inferir que pielonefrites são cistites que ascenderam aos rins (pode-se incluir uma etapa intermediária: ureterite/pielite). Sua importância clínica deriva da capacidade de lesão renal, com desenvolvimento de sequelas ou cicatrizes renais detectáveis por cintilografia com o ácido dimercaptossuccínico (DMSA).[1]

Infecções que acompanham outras comorbidades podem ser classificadas como ITU complicadas. Diferem das ITU não complicadas por terem maior potencial lesivo ao hospedeiro, já acometido por uma doença prévia. Seu tratamento deve ser instituído pronta e corretamente e requer com maior frequência internação hospitalar.[1]

As ITU também podem ocorrer na ausência ou presença de sintomas (ITU sintomática ou assintomática). Na primeira condição há repercussão clínica que irá variar amplamente de acordo com a topografia e idade do paciente. A segunda condição, também denominada de bacteriúria assintomática, consiste no achado de micro-organismos onde normalmente encontramos urina estéril na ausência de repercussões clínicas (mais propriamente denominada colonização do trato urinário). A variabilidade clínica de apresentação torna difícil esta classificação, principalmente em faixas etárias menores, como lactentes e principalmente neonatos. Neste último grupo a resposta inflamatória e imunológica é deficiente, pois há imaturidade dos sistemas de defesa e alterações leucométricas e febre podem não ocorrer.[1]

Do ponto de vista prático, entretanto, as ITU podem ser classificadas em dois tipos: infecção inicial (priminfecção) e infecções recorrentes, sendo esta última subdividida em bacteriúria não resolvida durante tratamento (tratamento inadequado), bacteriúria persistente e reinfecção. A infecção inicial é tão somente o registro de qualquer ITU pela primeira vez em determinado período. Na bacteriúria não resolvida durante tratamento observa-se a falha em se obter esterilização do trato urinário imediatamente após a conclusão terapêutica. Bacteriúria persistente e reinfecção apresentam em comum o registro de tratamento efetivo (cultura urinária negativa) após o término do tratamento, mas com nova detecção dos patógenos posteriormente. No primeiro caso observa-se o mesmo agente etiológico, enquanto no segundo agentes etiológicos diferentes (nova flora patógena). Anormalidades congênitas ou outras morbidades deverão ser identificadas nesses casos ou afastadas. A figura 1 demonstra a classificação funcional das ITU em crianças.[2]

Figura 1. Classificação funcional das ITU em crianças.

Diagnóstico

Clínico

A sintomatologia das ITU depende essencialmente da idade do indivíduo acometido. As formas de apresentação irão variar desde quadros extremamente inespecíficos, com achados ou relatos dos responsáveis não relacionados ao trato urinário, até queixas clássicas às encontradas na população adulta. A topografia e gravidade da infecção também poderão modificar esses achados.

Neonatos e lactentes apresentarão sintomas vagos e inespecíficos, como irritabilidade, inapetência, diarreia, vômitos ou febre. Em crianças muito jovens (até os 2 meses) e gravemente enfermas, nenhum achado clínico ou mesmo laboratorial deve ser esperado para instituição da terapêutica. A imaturidade imunológica (especialmente em crianças não-amamentadas) associada ao comprometimento sistêmico pode mascarar quadros graves de ITU. A suspeita é muito importante como aliada do diagnóstico.[12]

Pré-escolares e escolares, crianças que já deverão ter adquirido o controle miccional, poderão queixar-se de disúria, polaciúria, dor suprapúbica ou retropúbica, urgência, incontinência ou dor abdominal (flancos). Alguns pré-escolares poderão não ter a capacidade de referir sintomas ligados ao trato urinário. Mais uma vez é preciso suspeitar de que uma ITU está em andamento nesses casos.[1,12]

Adolescentes apresentam sintomatologia idêntica aos adultos e referirão classicamente sintomas como disúria, urgência, dor lombar, além de apresentarem maior capacidade de correlacioná-los ao trato urinário.[1]

O exame físico segue regra semelhante à anamnese, sendo menos específico em idades mais tenras até achados clássicos comuns aos adultos em adolescentes. A topografia também implica achado clínico diverso.[1]

Em neonatos e lactentes geralmente não se observa sinais específicos de ITU. Em alguns casos pode ocorrer palpação dolorosa na região suprapúbica e lombar. Alguns achados podem sugerir patologias associadas como cicatrizes ou alterações na região sacral sugerindo BxN. Neonatos poderão apresentar achados sistêmicos, como icterícia e distensão abdominal.[1]

Quadros de pielonefrites em escolares e adolescentes apresentarão sinal de Giordano presente no lado acometido (percussão lombar dolorosa em topografia renal). Nestes e em pré-escolares deve-se atentar para cicatrizes que denotem tratamentos cirúrgicos prévios para anormalidades congênitas, tais como lombotomias, laparotomias e minilaparotomias ou laparoscopias e retroperitoneoscopias.[1]

Enfim, observa-se que quanto mais jovem menos específico é o quadro clínico do paciente. Deve-se estar muito atento para a possibilidade de uma ITU mesmo quando se encontra outra localização infecciosa (neonatos). Deve-se atentar também para uma gama de outros sinais e sintomas associados que poderão estar presentes em quadros de ITU, visto sua correlação frequente com outras doenças (anormalidades congênitas). A utilização de métodos laboratoriais para se atingir o diagnóstico é geralmente necessária, mas pode ser norteada por tais achados.[13]

A tabela 3 procura sintetizar os achados mais frequentes nas ITU agudas em crianças e adolescentes.

Tabela 3. Achados clínicos mais frequentes nas ITU agudas de crianças e adolescentes.

Grupo etário	Sinais/sintomas
Neonatos e lactentes	Febre Irritabilidade Inapetência Vômitos Diarreia Hipoatividade Icterícia Distensão abdominal
Pré-escolares, escolares, adolescentes	Disúria Dor suprapúbica Urgência Incontinência Dor abdominal/flancos/Giordano (+)

Exames complementares

Laboratoriais

O "padrão ouro" no diagnóstico das ITU é a cultura de urina com avaliação qualitativa (identificação do agente microbiano) e quantitativa (contagem das UFC – unidades formadoras de colônia). Entretanto, a fidedignidade de qualquer cultura urinária está diretamente ligada à forma como foi obtida a amostra em estudo. Coletas urinárias

mal executadas poderão conduzir a falso-positivos e tratamentos desnecessários ou retardar um diagnóstico de ITU com risco para o paciente. É dever do médico atuar com critério quando solicita e interpreta uma cultura de urina. Deve-se sempre questionar a forma como foi obtida a amostra testada para o exame.[1,13]

Amostras adequadas que possibilitem o diagnóstico preciso de infecção urinária podem ser difíceis ou demoradas de se obter em crianças. Em neonatos e lactentes uma massagem suprapúbica ou lombar poderá estimular a micção, auxiliando dessa forma o procedimento. É preciso levar em consideração a presença de fimose em meninos ou a abertura dos grandes lábios em meninas (capazes de contaminar amostras urinárias com micro-organismos periuretrais).[7]

De forma prática existem quatro maneiras principais de se obter a amostra de urina: a) bolsa plástica adaptada à região perineal; b) micção espontânea com coleta do jato médio; c) cateterismo uretral; d) punção suprapúbica.[12]

O "padrão ouro" no diagnóstico da ITU é a amostra obtida por punção suprapúbica. Este é um procedimento rápido e seguro mesmo em neonatos. Qualquer quantidade de bactérias é patognomônico de infecção urinária (ver tabela 4). Apesar de todas as vantagens e da segurança este ainda é um procedimento visto com restrições por pais e por alguns médicos, podendo ser desconfortável em crianças maiores. Anestesia tópica ou local poderá ser utilizada.[8]

A urina obtida através do cateterismo uretral, quando realizada por técnica asséptica, apresenta sensibilidade de 95% e especificidade de 99% comparada com amostras obtidas por punção suprapúbica. O cateterismo necessita de pessoal treinado, principalmente para neonatos, meninas e meninos não circuncisados. Também sofre resistência por sua invasibilidade por parte de médicos e pais e sua prática pode ser intolerável em crianças com sensibilidade uretral aumentada. A adequada lubrificação com xilocaína gel estéril é indispensável.[8,12]

Nas crianças que já apresentam controle vesical pode ser obtida amostra de urina por meio de micção espontânea com coleta do jato médio em recipiente estéril. Esse tipo de coleta apresenta boa sensibilidade e especificidade, no entanto só pode ser realizada em crianças maiores. Deve-se atentar para o risco de contaminação por germes periuretrais especialmente em meninos com fimose ou excesso prepucial. O asseio prévio com sabonete neutro, exposição glandar nos meninos e abertura dos grandes lábios em meninas são etapas indispensáveis neste método de coleta.[1]

Dentre as opções apresentadas, a coleta de urina por meio de bolsa plástica representa a opção com maior índice de falhas. A principal crítica a este método é o inaceitável índice de falso-positivos. Se considerarmos que a prevalência de ITU é de 5%, então 85% das culturas positivas obtidas pela coleta com bolsa plástica serão falso -positivas. A única justificativa para a permanência deste método de coleta de urina é o seu caráter não invasivo e a facilidade de realização. Em crianças com alto risco para ITU ou menores de 2 meses, em função da necessidade de diagnóstico e determinação etiológica precisa, esta forma de coleta urinária para exames de cultura é inaceitável. Pode-se estimular a região suprapúbica ou lombar com massagem delicada digital para obtenção do jato urinário.[12]

Tabela 4. *Critérios para o diagnóstico de ITU em crianças.*

Método de coleta	Contagem de colônias	Probabilidade de infecção
Punção suprapúbica	Bacilos Gram (-): qualquer contagem Bacilos Gram (+): $> 10^3$	> 99%
Cateterismo uretral	$> 10^6$ $10^4 – 10^6$ $10^3 – 10^4$ $< 10^3$	95% Provável Improvável (repetir) Negativa
Jato médio		
Meninos	$> 10^4$ 3 amostras $\geq 10^6$ 2 amostras $\geq 10^6$ 1 amostra $\geq 10^6$	Provável 95% 90% 80%
Meninas	$5 \times 10^4 – 10^6$ $10^4 – 5 \times 10^4$ $< 10^4$	Provável (repetir) Sintomático: provável (repetir) Assintomático: improvável Improvável

Academia Americana de Pediatria

A cultura quantitativa de urina é o principal exame no diagnóstico da infecção urinária. No entanto, como a interpretação do resultado leva no mínimo 24 horas alguns outros testes indiretos podem ser realizados durante a análise de rotina (urina I, urinálise ou sumário de urina) para determinar a presença de infecção. Existem quatro principais alterações que podem ocorrer no exame sumário de urina que sugerem ITU: 1) presença de leucocitúria (> 5 leucócitos por campo); 2) presença de bactérias; 3) esterase leucocitária urinária positiva; 4) nitrito urinário (+). A combinação desses testes pode sugerir em qual paciente a possibilidade de ITU é mais provável possibilitando o início do tratamento.[1,12,14]

Apesar de individualmente apresentarem sensibilidade e especificidades variáveis (Tabela 5), quando todas as situações estão presentes ou ausentes a sensibilidade e o valor preditivo negativo, respectivamente, aproximam-se de 100%. Entretanto, o exame de urina não pode substituir a cultura urinária, principalmente em faixas etárias mais jovens ou pacientes graves, quando a identificação precisa dos micro-organismos, bem como seu perfil de sensibilidade antibiótica tornam-se indispensáveis.[1,14]

Tabela 5. *Sensibilidade e especificidade dos componentes da urinálise, sozinhos e em combinação.*

Teste	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Estearase leucocitária	83 (67-94)	78 (64-92)
Nitrito	53 (15-82)	98 (90-100)
Estearase leucocitária ou nitrito	93 (90-100)	72 (58-91)
Leucocitúria	73 (32-100)	81 (45-98)
Bacteriúria	81 (16-99)	83 (11-100)
Estearase leucocitária ou nitrito ou leucocitúria ou bacteriúria	99,8 (99-100)	70 (60-92)

Academia Americana de Pediatria

Exames de imagem

Dados epidemiológicos mostram que 5 a 10% das crianças com ITU apresentam obstrução do trato urinário como patologia associada e 21 a 57% apresentam refluxo vesicoureteral. Portanto, torna-se necessária a avaliação do trato urinário por meio de métodos de imagem na tentativa de estabelecer se existem patologias associadas que atuem como fatores de risco para ITU.[2,15]

Quanto mais jovem a criança, maior a possibilidade de concomitância de alguma anormalidade anatômica congênita e maior risco de lesão renal. Meninos e meninas abaixo dos 2 anos com um episódio bem documentado de ITU deveriam ser submetidas a investigação adicional por exames de imagem, bem como meninos além dessa faixa etária. Meninas com um primeiro episódio de ITU simples (cistite) poderão ser observadas. Em quadros de ITU febril (pielonefrites) torna-se prudente a execução do estudo imagenológico em todas as situações. Em todas elas a ultrassonografia (USG) como método de avaliação inicial é o exame de escolha.[3]

A USG e a uretrocistografia miccional (UCM) são os principais exames de imagem nos pacientes portadores de ITU. A cintilografia renal com DMSA tem também papel importante na avaliação das repercussões renais das pielonefrites, por rmeio da identificação de cicatrizes nesses órgãos, identificando assim ITU com maior gravidade. A figura 2 exibe orientações sobre a utilização de exames radiológicos e de medicina nuclear em casos de ITU em crianças.[3]

A USG pode ser realizada a qualquer momento após o diagnóstico da ITU. É um exame seguro e não invasivo que pode demonstrar alterações significativas do trato urinário superior e inferior como: hidronefrose, dilatação ureteral, redução do parênquima renal, hipertrofia da parede vesical, ureteroceles, etc. Deve-se ressaltar que uma USG normal não descarta o diagnóstico de refluxo vesicoureteral.[3]

A UCM e/ou a cistografia radioisotópica são os exames de escolha para o diagnóstico do RVU. Na avaliação inicial da criança a UCM apresenta duas vantagens principais em relação à cistografia radioisotópica: permite a graduação precisa do RVU e mostra com detalhes a anatomia da bexiga e uretra. Deve-se aguardar o término do tratamento antibiótico para realizar qualquer destes estudos.[8,12]

Figura 2. *Exames radiológicos e de medicina nuclear nos casos de ITU em crianças.*

Test	Responds Well to Treatment Within 48h	Atypical UTI[a]	Recurrent UTI
Infants < 6 mo old			
Ultrasound during the acute infection	No	Yes[b]	Yes
Ultrasound withing 6 wk	Yes[c]	No	No
DMSA 4-6 mo following the acute infection	No	Yes	Yes
VCUG	No	Yes	Yes
Infants and children 6 mo to < 3 y old			
Ultrasound during the acute infection	No	Yes[b]	No
Ultrasound infection 6 wk	No	No	Yes
DMSA 4-6 mo following the acute infection	No	Yes	Yes
VCUG	No	No[d]	No[d]
Children > 3 y old			
Ultrasound during the acute infection	No	Yes[b,e]	No
Ultrasound withing 6 wk	No	No	Yes[c]
DMSA 4-6 mo following the acute infection	No	No	Yes
VCUG	No	No	No

Koyle MA, Shifrin D: Issues in Febrile Urinary Tract Infection Management. Pediatr Clin N Am. 2012; 59:909–22.[12]

[a] Atypical UTI includes patients with 1 or more of the following: seriously ill, poor urine flow, abdominal or bladder mass, raised creatinine, septicemia, failure to respond to treatment with suitable antibiotics whitin 48 hours, or infection with non-Escherichia coli organisms. Recurrent episode of UTI with APN/upper UTI plus 1 or more episodes of UTI with cystitis/lower UTI, or 3 or more episodes of UTI with cystitis/lower UTI.

[b] In an infant or child with a non-E coli UTI, responding well to antibiotics and with no other features of atypical infection, the ultrasound can be request on a nonurgent basis to take place within 6 weeks.

[c] If abdominal, consider VCUG.

[d] Although VCUG should not be performed routinely, it should be considered if the following features are present: dilatation on ultrasound, poor urine flow, non-E coli infection, or family history of VUR.

[e] Ultrasound in toilet-trained children should be performed with a full bladder with an estimate of bladder volume before and after micturition.

Tratamento

O tratamento das ITU na infância apresenta dois principais objetivos: terapêutica rápida e eficiente para minimizar a possibilidade de lesões renais decorrentes da infecção e estabelecer fatores de risco para novas infecções determinando condutas para controle.

O tratamento da infecção urinária estabelecida depende inicialmente da idade da criança e da severidade do quadro. Em neonatos e lactentes jovens (abaixo dos 2-3 meses) o curso da doença decorrente de imaturidade imunológica e de fisiologia específica pode mudar rapidamente. A flora infectante pode também ser distinta, abrigando germes menos frequentes como o *Enterococcus faecalis* e a *Listeria monocytogenes*. Por esses motivos deve-se distinguir o tratamento nesta faixa etária daquele geralmente aplicado a crianças mais velhas. A ampicilina, aminoglicosídeos e cefalosporinas de terceira geração são preferíveis nesses casos. Em todas as faixas etárias, pacientes com aparente toxemia, desidratados ou incapazes de manter uma ingesta oral adequada devem iniciar o tratamento com antibioticoterapia parenteral. Geralmente esses pacientes apresentam melhora do quadro dentro de 24 a 48 horas, sendo então possível a mudança para terapia oral. Em pacientes com boa aceitação oral, ambas as vias são aceitáveis e a resposta terapêutica é igualmente satisfatória. O curso de antibioticoterapia recomendado é de 7 a 10 dias.[16,17]

Alguns fatores poderão modificar os germes geralmente encontrados nas ITU infantis, como diabetes, hospitalização recente, uso prévio de antibióticos, malformações urinárias, uso de cateteres, ventilação mecânica e antibioticoprofilaxia.[10,18]

A tabela 6 demonstra os principais agentes utilizados no tratamento das ITU em crianças. Neonatos com provável quadro de pielonefrite aguda também são candidatos à terapia parenteral. Nos casos mais leves e nas crianças maiores o tratamento oral deve ser preconizado desde o início. Agentes que apresentam excreção urinária, mas que não apresentam níveis séricos adequados como o ácido nalidíxico e a nitrofurantoína devem ser evitados, principalmente nos quadros febris. Nos casos graves o tratamento deve ser mantido por 14 dias.[16]

Após o término do tratamento a criança é mantida em profilaxia até completar a avaliação radiológica. O antibiótico utilizado na profilaxia deve ser distinto do medicamento usado na terapia. A tabela 7 exibe os antibióticos usualmente utilizados em esquemas profiláticos.

Tabela 6. *Antibióticos comumente utilizados no tratamento das ITU em crianças.*

Via de administração	Droga	Dose (mg/kg/d)	Frequência
Parenteral	Gentamicina	7,5	8/8 h
	Ampicilina	7,5	6/6 h
	Cefazolina	25-50	6-8 h
	Ceftriaxona	50-75	12-24 h
	Ceftazidima	90-150	8-12 h
Oral	Ampicilina	50-100	6/6 h
	Amoxicilina	20-40	8/8 h
	Sulfametoxazol + trimetoprima	8	12/12 h
	Cefalexina	25-50	6/6 h
	Cefaclor	20	8/8 h
	Cefadroxila	30	12-24 h
	Nitrofurantoína	5-7	6/6 h
	Ácido nalidíxico	55	6/6 h

Tabela 7. *Antibióticos comumente utilizados na profilaxia das ITU em crianças.*

Droga	Dose (mg/Kg/d)	Limitação de idade
Nitrofurantoína	1-2	> 1 mês
Sulfametoxazol-trimetoprima	1-2	> 2 meses
Cefalexina	2-3	
Amoxicilina	5	

Complicações

As ITU têm nas suas sequelas um dos aspectos mais importantes de sua história natural. O comprometimento renal decorrente dos episódios infecciosos (ou mesmo de um único episódio de pielonefrite) varia amplamente, podendo chegar à doença renal terminal.

As cicatrizes renais são áreas de substituição parenquimatosa por tecido inflamatório crônico ou fibrótico, mediado por complexos fenômenos imunológicos e que sofrem influência de fatores relativos ao indivíduo (idade e imunidade). Correspondem a regiões sem atividade glomerular ou tubular, facilmente identificáveis à cintilografia renal com DMSA. Podem se apresentar como áreas focais de hipocaptação do radiofármaco ou abranger praticamente todo o rim. Até 4,5% das crianças apresentaram cicatrizes renais após o primeiro episódio de ITU febril, chegando a até 17% no segundo episódio. Crianças menores apresentam maior risco de formação de escaras renais.[1,2,4]

A persistência do processo infeccioso poderá acarretar distinto processo inflamatório crônico (especialmente em rins obstruídos e com acometimento por *E. coli* e *Proteus*), denominado pielonefrite xantogranulomatosa. Esta entidade tem alto pode lesivo, podendo comprometer todo o parênquima renal.[1,19]

Áreas focais ou generalizadas de cicatrizes renais correlacionam-se com o desenvolvimento futuro de hipertensão (10 a 20%) e a disfunção renal poderá progredir até a doença terminal (6 a 7% dos casos).[1]

Prevenção

A profilaxia primária das ITU em crianças baseia-se principalmente na detecção precoce (antenatal) de possíveis anormalidades anatômicas passíveis de correção, em especial o RVU. Em crianças maiores de 5 anos deve-se atentar para os hábitos miccionais, visando identificar distúrbios funcionais. Nos adolescentes a orientação é importante para hábitos urinários saudáveis, bem como sexuais.[20,21]

O cateterismo limpo em portadores de BxN é uma medida importante para prevenção da nefropatia de refluxo e resolução da estase urinária.

O uso do suco de *cranberry* para prevenção primária em crianças é ainda discutível, mas recentes meta-análises sugerem não haver qualquer benefício.[22]

Referências

1. Dairiki Shortliffe LM: Infection and Inflammation of the Pediatric Genitorinary Tract In: Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters. Campbell-Walsh Urology. 9. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 3233-68.
2. Rushton HG: urinary tract infections in children epidemiology, evaluation and management. pediatr clin n am. 1997; 44(5): 1133-69.
3. Chon CH, Lai FC, Dairiki Shorttliffe LM: pediatric urinary tract infections. pediatr clin n am. 2001; 48(6): 1441-59.
4. Shaw KN, Gorelick MH: urinary tract infection in the pediatric patient. pediatr clin n am. 1999; 46 (6): 1111-24.
5. Downing H, Thomas-Jones E, Gal M, Waldron CA, Sterne J, Hollingworth W, Hood K, Delaney B, Little P, Howe R, Wootton M, MacGowan A, Butler CC, Hay AD: The diagnosis of urinary tract infections in young children (DUTY): protocol for a diagnostic and prospective observational study to derive and validate a clinical algorithm for the diagnosis of UTI in children presenting to primary care with an acute illness. BMC Infectious Diseases. 2012, 12:158.
6. Wadie GM, Moriarty KP: The impact of vesicoureteral reflux treatment on the incidence of urinary tract infection. Pediatr Nephrol. 2012; 27:529–538.
7. Herreros Fernández ML, Merino NG, García AT, Seoane BP, Martínez MS, Contreras Abad MT, García-Pose A: A new technique for fast and safe collection of urine in newborns. Arch Dis Child. 2012 [acesso em 3 de dezembro de 2012]. Disponível em http://www.adc.bmj.com.
8. Habib S: Highlights for Management of a Child with a Urinary Tract Infection. ISRN Pediatrics. 2012 [acesso em 3 de dezembro de 2012]. Disponível em http://www.isrn.com/journals/pediatrics.
9. Eiros Bouza JM, Ochoa Sangradon C: Perfil etiológico de las infecciones urinarias y patrón de sensibilidade de los uropatógenos. An Pediatr (Barc). 2007; 67(5): 461-8.
10. Lee GM, Kleinman K, Soumerai SB, Tse A, Cole D, Fridkin SK, Horan T, Platt R, Gay C, Kassler W, Goldmann DA, Jernigan J: Effect of Nonpayment for Preventable Infections in U.S. Hospitals. N Engl J Med. 2012; 367;1428-37.
11. Dias A, Oliveira G, Oliveira H, Marques M, Rodrigues F: bacilos gram negativos produtores de ß-lactamases de espectro expandido Num Hospital Pediátrico. Acta Med Port. 2011; 24(S2): 197-206.
12. Koyle MA, Shifrin D: Issues in Febrile Urinary Tract Infection Management. Pediatr Clin N Am. 2012; 59:909–22.
13. Mahyar A, Ayazi P, Froozesh M, Daneshi-Kohan MM, Barikanis A: Can Urinary Nitrite Results Be Used to Conduct Antimicrobial Option for UrinaryTract Infection in Children? Iran J Pediatr. 2012; 22: 237-240.
14. Subcommittee on urinary tract infection and steering committee on quality improvement and management: Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. Pediatrics. 2011; 128(3): 595-610.
15. Rushton HG: urinary tract infections in children epidemiology, evaluation and management. pediatr clin n am. 1997; 44(5): 1133-69.
16. Chon CH, Lai FC, Dairiki Shorttliffe LM: pediatric urinary tract infections. pediatr clin n am. 2001; 48(6): 1441-59.
17. Shaw KN, Gorelick MH: urinary tract infection in the pediatric patient. pediatr clin n am. 1999; 46 (6): 1111-24.
18. Mohammad-Jafari H, Saffar MJ, Nemate I, Saffar H, Khalilian AR: Increasing antibiotic resistance among uropathogens isolated during years 2006-2009: Impact on the empirical management. Int Braz J Urol. 2012; 38: 25-32.
19. Hannula A, Perhomaa M, Venhola M, Pokka T, Renlo M, Uhari M: Long-term Follow-up of Patients After Childhood Urinary Tract Infection. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012 [acesso em 3 de dezembro de 2012]. Disponível em http://www.archpediatrics.com.
20. Goldman RD: Cranberry juice for urinary tract infection in children. Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien. 2012; 58: 398-400.
21. Mutlu H, Ekinci Z: Urinary Tract Infection Prophylaxis in Children with Neurogenic Bladder with Cranberry Capsules: Randomized Controlled Trial. ISRN Pediatrics. 2012 [acesso em 3 de dezembro de 2012]. Disponível em http://www.isrn.com/journals/pediatrics.
22. Jepson RG, Williams G, Craig JC: Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012: 10;1-67.

Capítulo 102

Dr. Eulálio Damazio
Dr. Hélder Damasio
Dr. Petrus Oliva

Disgenesia renal e doença cística do rim

Palavras-chave: agenesia renal, rim multicístico, rim policístico, displasia renal

Introdução

O desenvolvimento do rim inicia-se a partir do broto ureteral que induz o desenvolvimento do blastema metanéfrico a partir da 5ª semana de gestação, sendo que o broto ureteral é originado do duto de Wolffian ou mesonéfrico. Hoje, um conhecimento básico de genética molecular é necessário para um melhor entendimento do desenvolvimento renal, ausência do desenvolvimento renal e dos efeitos de mutações genéticas na disgenesia renal e doenças císticas do rim.[1]

Agenesia renal

Definição

A agenesia renal é caracterizada pela ausência de desenvolvimento renal, podendo ocorrer secundariamente a uma falência do broto ureteral em induzir o desenvolvimento do blastema metanéfrico, ou em alguns casos, pode ser o resultado final da regressão de um rim displásico multicístico durante a gestação.[2] Pode se apresentar como uma malformação congênita isolada ou associada a outras anomalias cromossômicas ou não cromossômicas como cardíaca, genital, esquelética, gastrointestinal ou respiratória.

A apresentação unilateral é mais comum, com uma incidência estimada de 1 em 1000 nascimentos, entretanto a característica de geralmente ser uma anomalia sem repercussão clínica dificulta a definição da real incidência. Já a apresentação bilateral é mais rara, ocorrendo em 1 para 4000 nascimentos, tendo a predominância no sexo masculino e a maioria das crianças vivas ao nascimento vão a óbito nas primeiras 24 a 48 horas, em decorrência de angústia respiratória provocada por hipoplasia pulmonar.

Quadro clínico

A apresentação na forma bilateral é infrequente e caracteriza a síndrome de Potter com imaturidade pulmonar, oligoidrâmnio e fácies de Potter (hipertelorismo, dobras epicantais, nariz plano, queixo retraído). A fácie de Potter e a presença de oligoidrâmnio são patognomônicos da agenesia renal bilateral.

A agenesia renal unilateral muitas vezes é assintomática, não suspeitada até sua detecção em exames de rotina, como no pré-natal, ou quando se está investigando outras doenças ou malformações congênitas.[3]

Algumas anomalias podem estar associadas, sendo as do trato reprodutivo as mais comuns, principalmente no sexo feminino. Independentemente de qual seja o sexo, as gônadas geralmente são normais, porém as estruturas derivadas dos dutos de Müller e de Wolf são frequentemente anormais. No sexo feminino, os problemas mais encontrados envolvem o útero e a vagina, constatando-se um útero unicorno ou bicorno, podendo ser o corno e a tuba uterina ipsilaterais rudimentares ou ausentes. A síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser refere-se a um grupo de associação que inclui agenesia renal unilateral ou ectopia renal, defeitos müllerianos ipsilaterais e agenesia vaginal. No homem com agenesia renal unilateral, a ausência do vaso deferente, vesícula seminal e duto ejaculador pode estar presente.

A agenesia renal unilateral pode ser associada a outras anomalias urológicas em 48% dos pacientes, sendo o re-

fluxo vesicoureteral primário de alto grau a mais comum anomalia urológica em pacientes com agenesia renal unilateral, presente em 28% dos pacientes.[3]

Diagnóstico

Geralmente não há um sinal específico que induza o diagnóstico de agenesia renal unilateral. A investigação pode ser realizada quando da ausência de vaso deferente ou da cauda do epidídimo durante o exame físico do testículo ou quando uma vagina ausente, septada ou hipoplásica é associada com um útero unicorno ou bicorno. A ultrassonografia mostrará uma fossa renal vazia. A cintilografia renal é importante na configuração do diagnóstico, demonstrando ausência de captação do radiofármaco no lado com agenesia e descartando uma posição anômala do rim.

Tratamento

Existem relatos mostrando aumento do risco de hipertensão, proteinúria, diminuição da função renal e glomeruloesclerose nos portadores de agenesia renal unilateral.[4] A identificação de anomalias associadas, seu tratamento e o seguimento desses pacientes é essencial para prevenir danos renais.

Doença cística

O rim é um dos mais comuns sítios no corpo humano para cistos. Os cistos renais podem ser de origem congênita, esporádica ou adquirida, originando-se de néfrons e duto coletores, após estes terem se formado normalmente ou de forma anômala. A displasia multicística é uma exceção em que os cistos se originam antes da formação do néfron, por uma indução anômala do desenvolvimento metanéfrico, uma anormalidade do blastema metanéfrico ou por obstrução, ocorrendo precocemente antes do desenvolvimento renal. A displasia é um diagnóstico histológico decorrente da presença de mesênquima embrionário e componentes renais primitivos, marcada pela presença de duto primitivo.

São exemplos de doenças císticas decorrentes de desordens genéticas: a doença dos rins policísticos autossômica recessiva (DRPAR) e a doença dos rins policísticos autossômica dominante (DRPAD) e as decorrentes de causas não genéticas são representadas pelo rim multicístico, cisto multilocular benigno (nefroma cístico), cistos simples, divertículo calicial, entre outras.

Os termos multicístico e policístico não devem ser confundidos. Rim multicístico refere a uma patologia displásica e rim policístico refere a unidades separadas, presentes, todas sem displasia e com todas as unidades de néfrons formando o rim.

Doença dos rins policísticos autossômica recessiva (infantil)

Quando a doença renal policística é diagnosticada no neonato, a maioria é do tipo recessiva. A DRPAR é uma doença rara, acometendo 1 para cada 40.000 nascidos vivos, mas as estimativas podem variar para até 1 em cada 5.000 nascidos vivos.[4] Entretanto, quase 50% dos neonatos acometidos morrem nas primeiras horas ou dias de vida, reduzindo, de forma significativa, a incidência entre crianças vivas até 1 ano de vida. Nas formas menos graves da DRPAR, ela não se manifesta ao nascimento e a doença torna-se presente na infância, geralmente até os 13 anos de idade. Todos os pacientes terão variáveis graus de fibrose hepática congênita associada.

Genética

Se o diagnóstico de DRPAR é confirmado ou fortemente suspeitado, uma avaliação genética e aconselhamento são indicados. Uma história detalhada deveria ser tomada de três gerações anteriores, pois como a doença é transmitida por um gene autossômico recessivo, irmãos de qualquer sexo têm a probabilidade de 1 em 4 ser acometido e de nenhum dos pais demonstrarem evidência da doença.

A DRPAR é secundária a uma mutação de um gene denominado PKHD1, localizado no cromossomo 6. O gene produz uma proteína chamada fibrocistina, também conhecida como poliductina.[5]

Quadro clínico

A maioria dos pacientes apresentará a doença ao nascimento ou nos primeiros anos de vida. Apesar do aprimoramento dos cuidados ao neonato e dos cuidados de suporte intensivo, a mortalidade ainda apresenta-se elevada, em torno de 35%. Quanto menor for a idade do paciente ao diagnóstico, mais grave será a doença.[6]

Todos os pacientes com DRPAR apresentarão fibrose hepática congênita, variando o grau de ectasia biliar e fibrose periportal.

O diagnóstico pode ser suspeitado na fase intrauterina por meio da ultrassonografia gestacional, na qual se observa a presença de oligoidrâmnio, um rim aumentado de volume, de aspecto homogêneo e hiperecogênico (Figura 1).

Figura 1. *Ultrassonografia renal de um neonato com doença dos rins policísticos recessiva. Observam-se rins hiperecogênicos e homogêneos.*

Os neonatos acometidos usualmente têm rins aumentados de volume, apresentando massas palpáveis em flanco, tensas, não transluminescentes. Macroscopicamente, os rins apresentam pequenos cistos subcapsulares, representando dilatações fusiformes generalizadas dos túbulos coletores. Em corte do rim, os túbulos dilatados podem ser vistos em um arranjo radial dos cálices para a cápsula (Figura 2). A angústia respiratória pode estar presente, secundária a uma hipoplasia pulmonar. Oligúria também é esperada. Como na fase intrauterina a filtração é realizada pela placenta, a creatinina e a ureia no recém-nascido nos primeiros dias apresentam concentrações normais, semelhantes às da mãe, mas que logo subirão.

As crianças que sobreviverem ao período perinatal poderão apresentar morbidades associadas como hipertensão sistêmica, falência renal, hipertensão porta e fibrose hepática e renal.[7,8] A sobrevida de 15 anos para essas crianças que sobrevivem ao período neonatal é estimada em 67 a 79%.[9]

Em uma minoria de pacientes que apresentam a doença numa idade maior, comumente a apresentação ocorre por hepatoesplenomegalia. Os rins são menos volumosos e mais de aparência cística.[10]

Figura 2. *Rim de um neonato portador de doença dos rins policísticos recessiva. À esquerda observam-se pequenos cistos subcapsulares. À direita, em corte longitudinal do rim, observam-se os túbulos dilatados, com um arranjo radial dos cálices para a cápsula renal.*

Doença dos rins policísticos autossômica dominante

A doença dos rins policísticos autossômica dominante (DRPAD) é geralmente de início tardio, em geral diagnosticada entre os 30 e 50 anos de idade, mas também pode se apresentar em neonatos. É uma das mais importantes causas de insuficiência renal, acometendo de 7% a 15% dos pacientes que realizam hemodiálise.

Ocorre em 1:1000 indivíduos e é causada pela mutação em um de dois genes, PKD1 ou PKD2.[11] Embora famílias com defeitos nos genes PKD1 a PKD2 apresentem as mesmas manifestações maiores, aqueles com mutação no gene PKD2, usualmente têm um início mais tardio dos sintomas e uma progressão mais lenta da doença.[12]

Quadro clínico

Comumente, a doença manifesta seus sintomas na idade adulta, entre a 3ª e 5ª década de vida, com hematúria microscópica ou macroscópica, dor em flanco, sintomas gastrointestinais, provavelmente secundário ao aumento do rim, cólica renal secundária a coágulos ou cálculos e hipertensão.

Em crianças maiores de 1 ano de idade, os principais sintomas são relacionados a hipertensão, aumento e dano renal, caracterizados por proteinúria e hematúria. A investigação por meio de ultrassonografia de membros assintomáticos da família de pacientes portadores de DRPAD tem identificado um grande número de crianças assintomáticas com cistos renais antes do desenvolvimento da doença.

A apresentação cística não é confinada apenas ao rim na DRPAD; ela é uma desordem multicística caracterizada por cistos renais bilateral com apresentação esporádica de lesões císticas em vesículas seminais, pâncreas e fígado. Outras apresentações extrarrenais podem abranger anormalidades vasculares, incluindo aneurisma intracraniano, dilatação da aorta, prolapso de válvula mitral e divertículos de cólon.

Avaliação diagnóstica

A ultrassonografia abdominal pode mostrar cistos renais, bem como cisto em outros órgãos. Quando não há história familiar para diagnóstico de DRPAD, um diagnóstico presuntivo pode ser realizado se cistos renais bilateral estão presentes e dois ou mais dos seguintes sintomas podem ser encontrados: aumento renal bilateral, três ou mais cistos hepáticos, aneurisma de artéria cerebral e cisto único de aracnoide, glândula pineal, pâncreas ou baço.

A realização de um tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética podem ser úteis e geralmente são mais eficazes para identificar cistos em órgãos diferentes do rim.

Como a DRPAD é uma condição autossômica dominante, 50% das crianças de adultos acometidos também serão afetadas. As crianças de pacientes acometidos devem ser investigadas com ultrassonografia, porém a ausência de sinais não assegura a ausência da doença uma vez que doença se manifesta principalmente após os 35 anos de idade.[13]

Prognóstico

Os homens tendem a ter mais envolvimento renal do que as mulheres, manifestando hipertensão e insuficiência renal mais precocemente. A associação com infecções do trato urinário superior são comuns, especialmente em mulheres.

A incidência de adenoma renal é tão elevada na DRPAD quanto na insuficiência renal, porém a incidência de adenocarcinoma renal no paciente portador de DRPAD não é superior à da população em geral.

Rim displásico multicístico

O rim multicístico representa uma grave forma de displasia não genética, representando um processo ativo

e não um resultado final. É um dos tipos mais comuns de doença cística renal, e uma das mais frequentes causas de massa abdominal em criança. O rim não apresenta uma configuração reniforme, tendo a aparência de um "cacho de uvas".

Quadro clínico

Os achados característicos na ultrassonografia incluem múltiplos, de tamanho variado, cistos não comunicantes, sem nenhum cisto largo central, e mínimo ou nenhum parênquima (Figura 3). Em comparação com um rim hidronefrótico com uma hidronefrose acentuada, este apresenta uma estrutura cística central posicionada medialmente, com múltiplos dilatados e relativos cálices de tamanho uniforme, localizados lateralmente e comunicando-se com a estrutura cística central. Muitas vezes o diagnóstico diferencial de um rim multicístico para um rim hidronefrótico é difícil. O emprego de uma cintilografia renal com DMSA pode mostrar alguma função residual no rim hidronefrótico, enquanto, isto é raro de ser visto em um rim displásico multicístico.[14]

Figura 3. *Rim multicístico displásico. Observam-se múltiplos cistos, não comunicantes e parênquima reduzido.*

A associação com outras anomalias pode estar presente, sendo as anomalias no rim contralateral as mais comuns, presentes em até 40% do pacientes, incluindo refluxo vesicoureteral (RVU), obstrução da junção ureteropiélica e megaureter.[15] O elevado risco de associação de RVU com rim displásico multicístico pode justificar a realização de uma uretrocistografia miccional para investigação do RVU.

Um risco aumentado de neoplasia renal está presente, no entanto, não justifica a realização profilática de nefrectomia, devendo o seguimento ser realizado com ultrassonografia. Pouco frequentemente, esta população acometida poderá desenvolver hipertensão arterial, e a realização da nefrectomia não necessariamente normalizará a pressão arterial.[16]

O rim multicístico pode apresentar uma regressão tanto na fase pré-natal quanto pós-natal, em até 47% dos casos, habitualmente dentro dos primeiros 5 anos.[17] Uma monitorização regular atribuída ao risco de desenvolver hipertensão arterial ou tumor nos primeiros 5 anos de vida é recomendada.[18]

Tratamento

A nefrectomia fica reservada a rins multicísticos que não regrediram, rins enormes que estejam interferindo na função respiratória ou intestinal, principalmente no período neonatal, ou no rim multicístico apresentando aumento das áreas sólidas nas ultrassonografias de acompanhamento.

Referências

1. Chai OH, Song CH, Park SK, Kim W, Cho ES. Molecular regulation of kidney development. Anat Cell Biol 2013; 46: 19-31.
2. Hiraoka M, Tsukahara H, Ohshima Y, Kasunga K, Ishihara Y, Mayumi M. Renal aplasia is the predominant cause of congenital solitary kidneys. Kidney Int 2002; 61: 1840-1844.
3. Cascio S, Paran S, Puri P. Associated urological anomalies in children with unilateral renal agenesis. J Urol 1999; 162: 1081-1083.
4. Zerres K, Mücher G, Becker J, et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. Am J Med Genet 1998; 76:137-44.
5. Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y et al. PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. Am J Hum Genet 2002; 70(5): 1305- 17.
6. Avner ED, Sweeney Jr WE. Renal cystic diseases: New insights for the clinician. Pediatr Clin N Am 2006; 53: 889- 909.
7. Dell K, McDonald R, Watkins SL, et al. Polycystic kidney disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. Pediatric nephrology. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 675-99.
8. Davis ID, Ho M, Hupertz V, et al. Survival of childhood polycystic kidney disease following renal transplantation: the impact of advanced hepatobiliary disease. Pediatr Transplant 2003; 7(5): 364-9.
9. Dell K, Avner E. Autosomal recessive polycystic kidney disease. Gene Reviews. Available at: http://www.genetest.org.
10. Blyth H, Ockenden BG. Polycystic disease of kidney and liver presenting in childhood. J Med Genet 1971; 8: 257-84.
11. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. Kidney Int 2005; 67(4): 1234-47.
12. Tahvanainen E, Tahvanainen P, Kaariainen H et al. Polycystic liver and kidney diseases. Ann Med 2005; 37(8): 546-55.
13. Dalgaart OZ, Borby S. Autosomal dominant polycystic kidney-disease in the 1980s. Clin Genet 1989; 36(5): 320-25.
14. Hubert KC, Palmer JS. Current Diagnosis and Management of Fetal Genitourinary Abnormalities. Urol Clin N Am 2007; 34: 89-101.
15. Schreuder MF, Westland R, Wijk JA. Unilateral multicystic dysplasic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. Nephrol Dial Transp 2009; 24: 1810.
16. Snodgrass WT. Hypertension associated with multicystic dysplasic kidney in children. J Urol 2000; 164(2): 472-3.
17. Hayes WN, Watson AR, et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney: does initial size matter? Pediatr Nephrol 2012; 27(8): 1335-40.
18. Glassberg KI. Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney. In: Wein JA, Kavoussi LR et al. Campbell-Wash Urology, 9th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2007. p 3305-58.

Capítulo 103

Dr. Miguel Zerati Filho
Dr. Bruno Santos Benigno
Dr. Fábio José Nascimento
Dr. Miguel José Lawand

Anomalias do trato urinário superior

Palavras-chave: hidronefrose, obstrução da junção ureteropiélica, anomalias, pieloplastia, ectopia

Introdução

Para a compreensão das anomalias do trato urinário é imprescindível conhecer seu desenvolvimento embriológico normal, que está intimamente relacionado à embriologia genital. Portanto, a divisão é meramente didática e o nome mais adequado seria embriologia do trato urogenital.

Apesar de o capítulo mencionar pontos-chave da embriologia, necessários para a compreensão do desenvolvimento das anomalias listadas abaixo, encorajamos o leitor a revisar o desenvolvimento embriológico do sistema urogenital.

Várias destas anomalias podem ser consideradas "variações do normal", uma vez que não trazem repercussão ao funcionamento do rim, mas o seu conhecimento pode prevenir dificuldades na condução clínica e complicações ao ato operatório.

Usaremos a seguinte classificação estrutural das anomalias:

- de número;
- de migração;
- de forma e fusão;
- de rotação;
- da vascularização renal;
- e do sistema coletor.

Inicialmente, será abordada a obstrução da junção ureteropiélica.

Obstrução da junção ureteropiélica

A obstrução da junção ureteropiélica (OJUP) ocorre em todas as faixas etárias, sendo a causa mais frequente de obstrução do trato urinário superior na população pediátrica, com predominância no sexo masculino. As crianças respondem pelos quadros obstrutivos mais graves, nos quais as maiores dificuldades terapêuticas ocorrem nas menores de 1 ano.[1]

Patogênese

Os efeitos da obstrução ao fluxo urinário através da junção pieloureteral, com dilatação a montante e deterioração renal progressiva pela atrofia isquêmica, são bastante conhecidos e são o que chamamos de hidronefrose. De fato, esta não é uma verdade absoluta, porque a hidronefrose não necessariamente progride: ela pode ser decorrente de patologias não obstrutivas, como o refluxo vesicoureteral ou a síndrome de "*Prune Belly*". Mesmo em hidronefroses decorrentes de diferentes graus de obstrução, pode-se estabelecer um equilíbrio, e em algumas circunstâncias a melhora progressiva.[2]

A potencialidade para a progressão ou estabilização da hidronefrose parece ser determinada pela inter-relação entre alguns fatores fisiológicos:

- Débito e fluxo urinário durante a diurese;
- A anatomia e o grau da obstrução;
- Função glomerular e tubular, e;
- Alterações da complacência da pelve renal.[2,3]

A etiologia da OJUP permanece indefinida, mas na maioria das vezes, a obstrução é funcional. Há inúmeras linhas de pesquisas a respeito, desde uma interrupção durante o desenvolvimento embrionário, até uma recanalização incompleta do ureter.[1-4]

O espectro das anomalias renais na OJUP é muito variado. Em biópsias de rins humanos encontraram-se glomeruloesclerose, fibrose, néfrons aberrantes e displasia renal, sem correlação com o tempo de duração da obstrução.

Após a obstrução ureteral unilateral, total ou parcial, em roedores recém-nascidos, verifica-se uma inibição da nefrogênese e redução do número de néfrons funcionantes. Há destruição glomerular por apoptose ou transformação de células glomerulares em mesenquimais.[5]

Mais detalhes sobre a fisiopatologia da obstrução ao fluxo urinário e suas repercussões renais, estão descritos em outro capítulo desta secção.

Classificação

De maneira didática classificaremos as OJUP em:

a. Intrínseca ou Congênita: é a forma mais frequente, na qual constata-se um segmento estreitado no nível da junção ureteropiélica (JUP), porém pérvio. Esse achado pode ser o resultado da interrupção no desenvolvimento da musculatura circular da JUP ou uma alteração na composição das fibras colágenas entre e ao redor das células musculares;

b. Extrínseca: em geral decorre da ramificação anômala ou precoce do vaso que nutre o polo inferior, causando obstrução mecânica ao passar anteriormente a JUP. Sua incidência varia de 15 a 52%, sendo a causa mais frequente de OJUP em adultos.

c. OJUP secundária: pode estar associada ao refluxo vesicoureteral (RVU) grave em 10% dos casos. Uma dobra pode se formar na região da JUP, por ser uma área de relativa fixação, podendo causar obstrução secundária. Assim, quando necessária, a correção da OJUP deve preceder a correção do RVU;

d. OJUP do polo inferior: nas duplicações renais incompletas pode existir obstrução da unidade inferior, havendo poucos casos descritos na literatura;

e. Anomalias associadas: A patologia associada mais comum é a OJUP do rim contralateral, presente em 10 a 40% dos pacientes, seguida pela displasia renal e pelo rim multicístico. O RVU de baixo grau pode ser encontrado em até 40% dos casos, geralmente sem importância clínica e com resolução espontânea na maioria dos pacientes.[6-8]

Quadro clínico

Na grande maioria das vezes o diagnóstico é feito antenatalmentepor meio de ultrassonografia (US) rotineira. Nas crianças maiores, o sintoma mais frequente é a dor, principalmente intermitente, acompanhada de náuseas e vômitos. Os quadros infecciosos são predominantes no sexo feminino, enquanto a hematúria geralmente está associada a pequenos traumas.

A palpação de massas abdominais ou em flancos é a forma mais comum de apresentação nas crianças menores de 1 ano de vida, muitas vezes associadas ao comprometimento do crescimento, sem quadro infeccioso ou urêmico.

O achado incidental é também uma forma a ser lembrada, quando um exame complementar realizado por outra indicação revela um rim obstruído.

Exames complementares

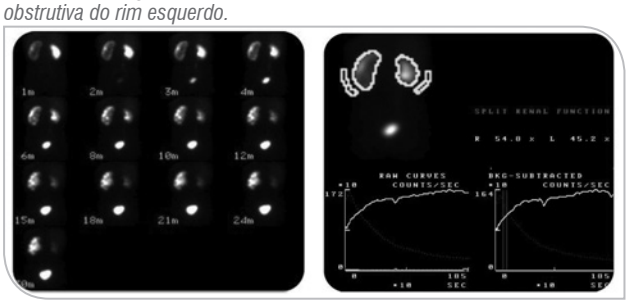
A presença da hidronefrose na US, realizada no período antenatal ou pós-natal, é na maioria dos casos atribuída a OJUP. Em função da oligúria transitória nos primeiros 3 dias de vida do recém-nascido, a hidronefrose pode estar subestimada.[6] Por sua facilidade, comodidade e resolutividade, o US é o primeiro exame realizado (Figura 1).

Figura 1. *Ultrassonografia evidenciando hidronefrose grau IV decorrente de obstrução de JUP.*

A urografia excretora com a obtenção de imagens tardias, recorrendo ao diurético intravenoso para dirimir dúvidas, foi, em um passado recente, o principal exame diagnóstico para a OJUP[1,6,7] Atualmente não é utilizada rotineiramente.

A cintilografia renal suplantou a urografia excretora, fornecendo dados sobre a função de cada rim, bem como a depuração do radiofármaco, que pode ser o 99mTc-ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) ou o 99mTc-mercaptoacetiltriglicina (MAG 3). O MAG 3 é eliminado pelo rim através de secreção no nível dos túbulos contornados proximais, com uma fração de excreção superior ao DTPA em 50% nos rins maduros, permanecendo no intravascular, o que proporciona valores numéricos mais precisos, principalmente quando a função renal é baixa ou o rim imaturo. Em função de seu elevado custo, o MAG 3, apesar de ser superior principalmente em recém-natos e lactentes, é pouco utilizado no Brasil (Figura 2).

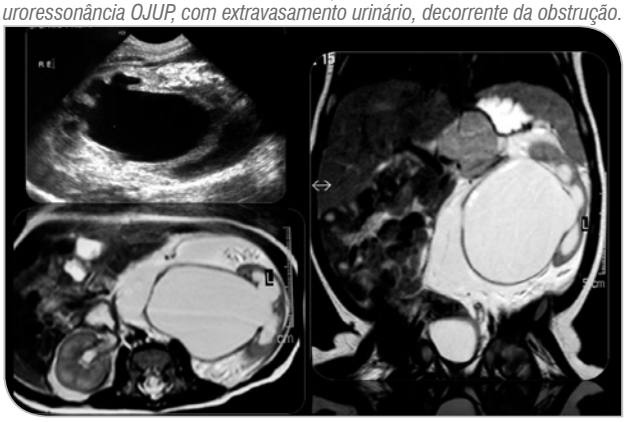
***Figura 2**. Renograma diurético com MAG 3 confirmando a hidronefrose obstrutiva do rim esquerdo.*



Na suspeita de OJUP secundária, e principalmente nas hidronefroses grau III ou IV, segundo a classificação da Sociedade Fetal de Urologia, decorrentes de diagnósticos antenatais, a uretrocistografia miccional (UCM) é necessária para avaliação do trato inferior, pesquisa de RVU e da eventual obstrução no ureter proximal.

Mais recentemente, a uroressonância magnética tem sido empregada em situações especiais para melhor detalhamento anatômico, em substituição à urografia excretora. Tem como vantagens a excelência das imagens, possibilidade de não utilizar contraste e ausência de radiação ionizante. Suas desvantagens são o custo e a necessidade de sedação da criança (Figura 3).

***Figura 3.** Hidronefrose acentuada, com líquido perirrenal na US, confirmada na uroressonância OJUP, com extravasamento urinário, decorrente da obstrução.*



Biomarcadores

A deleção da calcineurina B (CnB) em camundongos, ao nível do trato urinário, causa nefropatia obstrutiva congênita que assemelha-se a OJUP nos seres humanos. Ela diminui a proliferação das células musculares lisas, promovendo um distúrbio do desenvolvimento da pelve renal e ureter, com peristalse pieloureteral anormal, nefropatia obstrutiva e insuficiência renal.[9]

A modulação da produção local e liberação do fator de crescimento epidérmico (FCE) têm sido relacionadas ao envolvimento direto na patogênese da lesão tubular. Verificou-se que nos casos dos rins com OJUP congênitas, a expressão do FCE era muito menor que nos rins controle.[10]

Nos pacientes com obstruções anatômicas da junção ureteropiélica (JUP), os níveis urinários da proteína quimiotática de monócitos-1 (PQM-1) estavam elevados e os do FCE diminuídos, na comparação com os níveis urinários nas crianças sadias. Além disso, os casos não tratados revelaram danos significativos ao epitélio tubular proximal, documentado pela elevação da beta 2 – microglobulina (β2M) urinária. Mas nos pacientes com OJUP funcional, os níveis urinários do FCE foram elevados quando comparados com os casos de obstruções anatômicas da JUP.[10,11]

No grupo submetido a pieloplastia, houve redução significativa dos níveis urinários da β2M e da PQM-1, enquanto não se observaram elevações significativas dos níveis do FCE.[11]

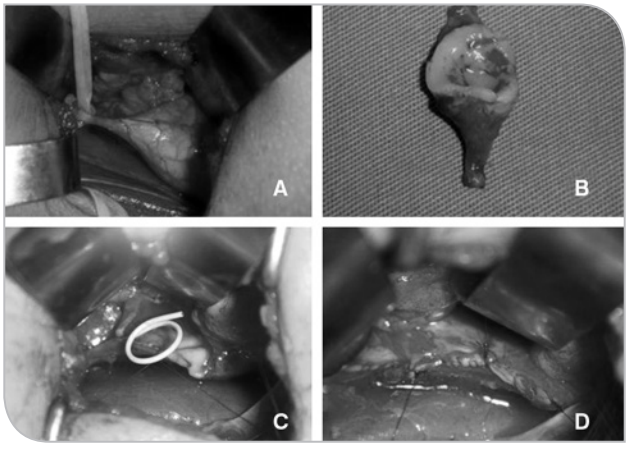
Recentemente, Kajbafzadeh et al., propuseram a utilização do CA 19-9 ("*Carbohydrate Antigen* 19-9") como marcador para os pacientes com OJUP congênita; com base em seus resultados os mesmos apresentam níveis séricos e urinários elevados do CA 19-9, que com 3 meses após a desobstrução apresentam queda acentuada e retornam aos níveis normais após o nono mês.[12]

Tratamento cirúrgico

As indicações para a intervenção na OJUP são: presença de sintomas, comprometimento progressivo da função renal, surgimento de litíase renal associada, desenvolvimento de infecção no trato urinário e quando há surgimento de hipertensão arterial. O tratamento de escolha para a desobstrução da JUP deve levar em conta a morbidade, a experiência do cirurgião, as taxas de sucessoe a preferência do paciente e/ou familiares.[13]

Basicamente, o tratamento cirúrgico pode ser realizado por meio da pieloplastia aberta, endopielotomia, pieloplastia laparoscópica e pieloplastia robótica assistida. Na primeira modalidade de tratamento, desde a primeira pieloplastia convencional realizada por Trendelemburg em 1886, várias técnicas foram propostas e realizadas com bons resultados; mas o marco histórico foi a pieloplastia desmembrada aberta proposta por Anderson e Hynes em 1949[14] (Figura 4).

***Figura 4.** Pieloplastia desmembrada. A - Ureter reparado e JUP dissecada. B - Segmento patológico ressecado. C - Anastomose pieloureteral, plano posterior concluído e colocação opcional de duplo J. D - Aspecto final da anastomose e sutura piélica.*



As principais razões para sua utilização universal são a fácil aplicabilidade, incluindo a preservação dos vasos anômalos, ressecção do segmento patológico, inclusive com a redução piélica quando necessária e sobretudo pelas elevadas taxas de sucesso; superiores a 90% e média de 94% para as séries com seguimento de até 10 anos, por intermédio do acesso retroperitoneal.[15]

A endopielotomia (anterógrada, retrógrada ou Acusise), procedimento minimamente invasivo, foi inicialmente promissor, com elevado êxito de curto prazo, associado às reduções do tempo cirúrgico, dor pós-operatória e menor tempo de hospitalização. Entretanto, as elevadas taxas de recorrências, desencorajaram sua utilização rotineira. Influenciam negativamente os resultados, a presença de vaso anômalo, grandes dilatações e áreas de estenose maiores do que 2 cm. Nos pacientes com função renal superior a 30%, estenose menor do que 2 cm e hidronefrose leve a moderada, a endopielotomia pode ser oferecida como primeira opção terapêutica.[15-17]

A cirurgia laparoscópica é uma técnica minimamente invasiva, que reproduz a pieloplastia desmembrada aberta em todos os seus aspectos, inclusive em relação às taxas de sucesso no curto e longo prazo, porém com uma curva de aprendizado longa.

A pieloplastia robótica assistida, nada mais é do que uma cirurgia laparoscópica com o auxílio do sistema robótico cirúrgico "Da Vinci" que reduz sua curva de aprendizado, mimetizando todos os benefícios da cirurgia laparoscópica convencional com os resultados da pieloplastia aberta na OJUP.[18-23]

Assim, de uma maneira geral, a pieoplastia Anderson Hynes é a técnica de escolha para a grande maioria dos casos, sendo a cirurgia aberta preferida para recém-natos e lactentes pelas pequenas incisões, e a laparoscópica ou robótica reservada a as crianças maiores e em serviços altamente especializados.

Falhas terapêuticas

Apesar da recorrência ou falha terapêutica na correção da OJUP ser incomum, há a possibilidade da utilização da endopielotomia, como opção inicial, ou refazer a pieloplastia.

Braga et al., nos casos de recorrênciada da OJUP, após pieloplastia desmembrada, verificaram um sucesso significativamente menor da endopielotomia retrógrada quando comparada a uma nova pieloplastia.[24] Os mesmos autores, revisando 401 pacientes submetidos a pieloplastia aberta, concluíram que a lombotomia dorsal e a falta da pielografia retrograda estavam independentemente associadas ao maior risco de recorrência, enquanto a realização da pielografia retrógrada ou a utilização da lombotomia anterior não foram fatores de prevenção da recorrência. A pielografia retrógrada, excepcionalmente indicada, quando utilizada serve para um melhor planejamento cirúrgico, incluindo a escolha da incisão, podendo aumentar a taxa de sucesso[25] (Figura 5).

Figura 5. *Pielografia retrógrada evidenciando segmento obstrutivo.*

Conclusões

Há décadas, as consequências da OJUP sobre o rim são bem conhecidas, sendo o tratamento bem estabelecido e eficaz. Mas a etiologia permanece indefinida apesar das diversas linhas de pesquisa, onde talvez a biologia molecular possa exercer um papel decisivo.

Alguma indefinição ocorre quanto a indicação cirúrgica nas crianças assintomáticas cujos diagnósticos foram realizados intraútero. Segundo Koff, a hidronefrose unilateral que mantém função renal e diâmetro anteroposterior da pelve renal estável durante sua evolução, não apresenta obstrução, estando portanto, a cirurgia indicada nos sintomáticos, piora da dilatação ou perda da função renal.[2]

Anomalias do desenvolvimento do trato superior

Os rins definitivos, ou metanefros formam-se na região sacral como um par de novas estruturas chamadas brotos ureterais, que surgem da porção distal do duto mesonéfrico e entra em contato com o blastema do mesênquima metanéfrico em torno do 28º dia. O broto ureteral e o blastema metanéfrico exercem efeitos indutivos recíprocos entre si, e a própria diferenciação dessas estruturas primordiais depende dessa sinalização indutiva.[26]

O broto ureteral é uma projeção do duto mesonéfrico

próximo à sua entrada na cloaca e representa o primórdio do ureter, pelve renal, cálices e túbulos coletores, enquanto o blastema metanéfrico forma as vesículas metanéfricas por indução de cada túbulo coletor, que darão origem aos túbulos metanéfricos, cuja extremidade proximal é invaginada originando os glomérulos.[26,27]

Os conceitos expostos nos parágrafos acima, sobre o desenvolvimento renal normal, norteiam o entendimento das anomalias renais descritas abaixo.

Anomalias de número

Agenesia renal

A agenesia renal pode ser uni ou bilateral, decorrente do fracasso do desenvolvimento dos metanefros atribuído à sinalização deficitária entre o broto ureteral e o blastema metanéfrico, ou; pela agenesia do broto ureteral. A ausência de um rim ocorre uma vez em cada 1100 nascimentos, o que a torna relativamente comum, não produzindo sintomas, uma vez que o rim contralateral é capaz de suprir a função do rim inexistente.

Há predomínio no sexo masculino a uma proporção de 1,8 : 1, e incide mais frequentemente do lado esquerdo. O ureter ipsilateral está ausente em 50% dos casos.

A agenesia renal bilateral (ARB) é rara e incompatível com a vida, com uma incidência de 0,1 a 0,3 casos por 1000 nascimentos. Também chamada de Síndrome de Potter, predomina no sexo masculino, na proporção de 3 meninos para cada menina. A maioria das crianças não sobrevive 48 horas em função da insuficiência respiratória causada por hipoplasia pulmonar.[28] Outras características são que as adrenais são geralmente normais e as facies são patognomônicas (Figura 6).

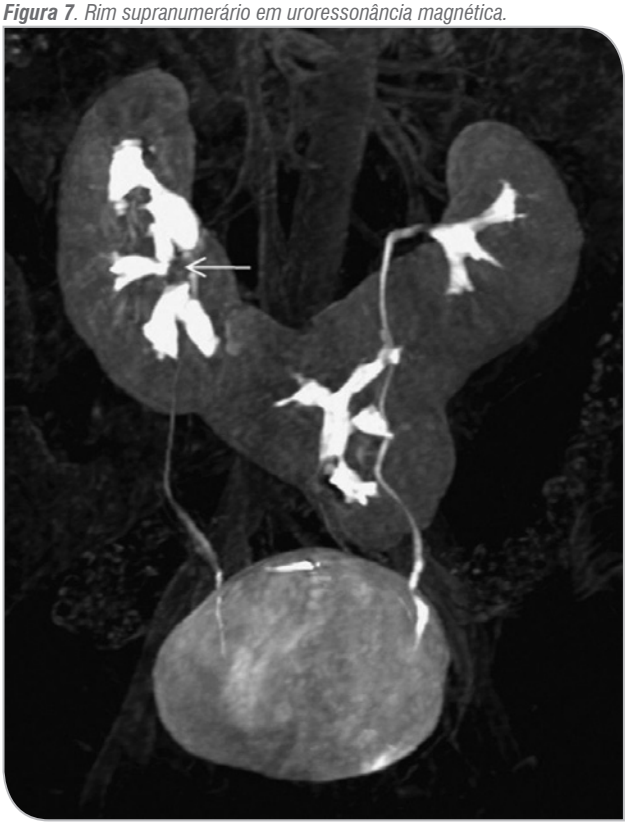
A síndrome apresenta uma predisposição genética com penetrância elevada, determinada pelo rastreamento de pais e irmãos com caso de ARB: 4,5% apresentavam agenesia renal unilateral e 3,5% ARB.[29,30]

***Figura 6**. Facies de Potter. Aspecto patognomônico da agenesia renal bilateral.*

Rins supranumerários

O rim supranumerário é um órgão acessório, com suprimento sanguíneo e sistema coletor próprio, com parênquima distinto e envolto por cápsula. Uma evaginação secundária a partir do duto mesonéfrico, ou uma ramificação do broto ureteral primário parece ser o passo inicial, seguido da divisão do blastema metanéfrico. É raro e sua incidência é desconhecida. Acomete igualmente ambos os sexos, sendo mais fequente no lado esquerdo[31] (Figura 7).

***Figura 7**. Rim supranumerário em uroressonância magnética.*



Nieto Parga A, Villalón Ortega M, BarcelóObregón J, Vilanova Busquets JC. MRI evaluation of a supernumerary kidney fused with a horseshoe kidney. Radiología. 2013;52(2):171–4.[32]

Anomalias de migração

Um rim ectópico pode se localizar nas seguintes posições: pélvica, ilíaca, abdominal, torácica e contralateral ou cruzada. Ocorre em 1 a cada 500 indivíduos.

Ectopia renal simples

Ocorre em decorrência de falha de ascensão do rim da região sacral a fossa renal. Não há diferença de incidência entre os sexos, sendo o lado esquerdo mais acometido e a pelve renal anterioriorizada ao parênquima o que é atribuídoa rotação incompleta do rim.

A ectopia pélvica ocorre em cerca de 1 para 300 pessoas, sendo que aproximadamente 50% são hidronefróticas, principalmente em consequência de OJUP. A incidência de RVU varia de 25 a 30 % (Figura 8).

Figura 8. Ectopia renal simples. Rim pélvico.

A ectopia renal bilateral pode ser encontrada em 10% dos rins ectópicos.[6,26]

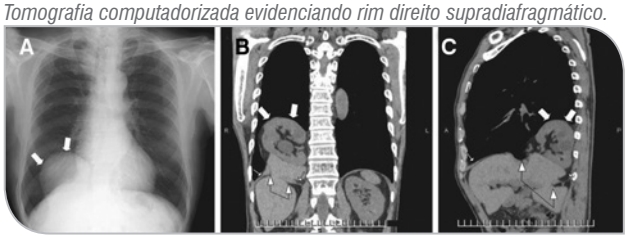
Ectopia renal cefálica

A localização do rim pode ser mais cranial que o habitual, normalmente encontrado em pacientes com histórico de onfalocele. Essa posição anômala não prejudica a drenagem urinária, sendo comumente assintomática.

Rim torácico

Menos de 5% das ectopias renais apresentam rim intratorácico. Caracterizado por uma protrusão parcial ou total renal, acima do nível diafragmático para o mediastino posterior. É muito raro, com 140 casos relatados na literatura até 1988.[33] Na maioria dos casos, o indivíduo é assintomático e o diagnóstico é feito em avaliação rotineira de tórax.[25] O ureter é alongado e inserido normalmente na bexiga, e a adrenal pode acompanhar ou não o rim na sua posição intratorácica[33] (Figura 9).

Figura 9. Rim torácico. A - Efeito de massa no hemitóraxdireito. B e C - Tomografia computadorizada evidenciando rim direito supradiafragmático.



Doi Y, Sakamoto A. ThoracicKidney. N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society; 2009;361(17):e35.[34]

Anomalias de forma e fusão

Ectopia renal cruzada com e sem fusão

Denomina-se ectopia cruzada, quando o rim está locado no lado oposto à inserção do seu ureter na bexiga. Em 90% dos casos ocorre a fusão do rim ectópico com o rim ipsilateral. Os indivíduos com ectopia renal cruzada são em geral assintomáticos, e a ocorrência responde pela maioria dos defeitos de fusão, desconsiderando o rim em ferradura (Figura 10).

Figura 10. Ectopia renal cruzada com fusão.

Em estudos de autópsias, sua estimativa é de 1 para 2000 indivíduos, com discreto predomínio nos homens 3:2. Apesar de várias teorias, sua etiologia é incerta.

Nas ectopias de fusão, os rins podem apresentar aspecto de sigmoide, bolo ou disco.

Rim em ferradura

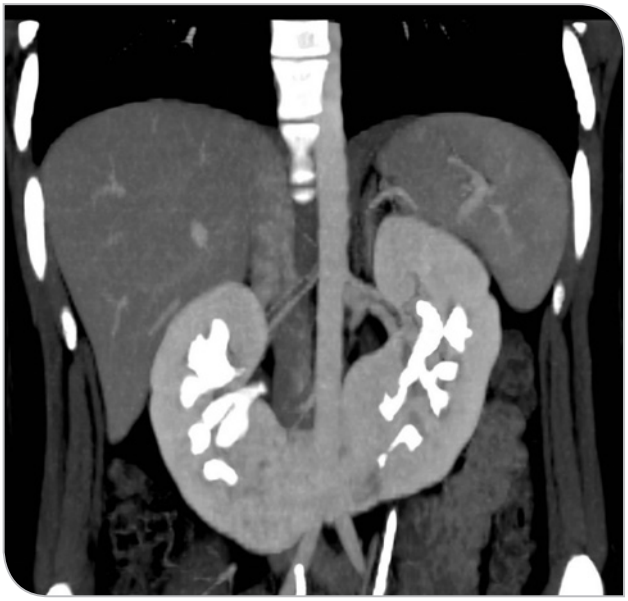
O rim em ferradura é a mais comum das anomalias de fusão renal, ocorrendo em 1 a cada 400 pessoas. Caracteriza-se por duas massas renais distintas, dispostas verticalmente de cada lado em relação à linha média, interligadas pelos polos inferiores por meio do istmo que pode ser fibroso ou parenquimatoso. O istmo é geralmente anterior à aorta e cava, os cálices renais são normais em número, porém são anteriorizados devido a má rotação renal.

A inserção ureteral é alta na pelve renal, o que pode acarretar dificuldade de drenagem e hidronefrose em um terço

dos casos. Outra característica do rim em ferradura é a complexidade de sua vascularização, que em apenas 30% dos casos apresenta artéria única.

Como etiologia, supõe-se que a artéria mesentérica inferior impeça a completa ascensão do rim em ferradura ao entrar em contato com o istmo, e consequentemente há uma falha no movimento de rotação alterando a anatomia dos cálices, pelve e ureter[35-37] (Figura 11).

***Figura 11**. Tomografia computadorizada mostrando rim em ferradura com istmo parenquimatoso.*



Anomalias de rotação

Após os rins atingirem a sua localização anatômica definitiva, na fossa renal, os cálices estão orientados lateralmente e a pelve medialmente. Quanto não ocorre este alinhamento ocorre a condição conhecida como má-rotação, que pode ser acompanhada por outras anomalias renais (rim em ferradura e as ectopias com ou sem fusão).

Anomalias da vascularização renal

Vasos anômalo, acessório ou múltiplo

Quando se fala que o rim apresenta vascularização múltipla, faz-se referência às ramificações da artéria renal antes de adentrar o parênquima ou a ramos diretos da aorta. O termo anômalo refere-se a ramos que não se originam da aorta ou da artéria renal principal, enquanto o vaso acessório refere-se a dois ou mais ramos arteriais suprindo o mesmo segmento renal.[38]

As artérias polares ou as artérias renais múltiplas em um rim localizado na sua posição habitual representam uma falha na degeneração dos canais arteriais durante a migração renal a partir da região pélvica. Aproximadamente 25% dos rins possui mais de uma artéria, ressaltando que os vasos anômalos e os múltiplos são artérias terminais, portanto se ocorrer uma lesão inadvertida a vascularização do segmento nutrido por ela cessará, causando sua isquemia[38,39] (Figura 12).

***Figura 12**. Múltiplas artérias renais à direita.*

Aneurisma da artéria renal

O aneurisma congênito da artéria renal tem sido associado a doença renal policística autossômica dominante.

A incidência dos aneurismas da artéria renal varia entre 0,1 e 0,3%,sendo na maioria das vezes assintomáticos. Seu diagnóstico é feito durante exames de rotina ou na investigação de hipertensão arterial (Figura 13).

***Figura 13.** Aneurisma de artéria renal direita em arteriografia.*

As principais indicações para a intervenção cirúrgica são: hipertensão de difícil controle; presença de calcificação anelar incompleta da sua parede, aneurismas maiores que 2,5 cm, paciente do sexo feminino com possibilidade de engravidar, e função do risco de rotura na gestação, aumento do tamanho em angiografias seriadas ou quando há fístula arteriovenosa.[40-42]

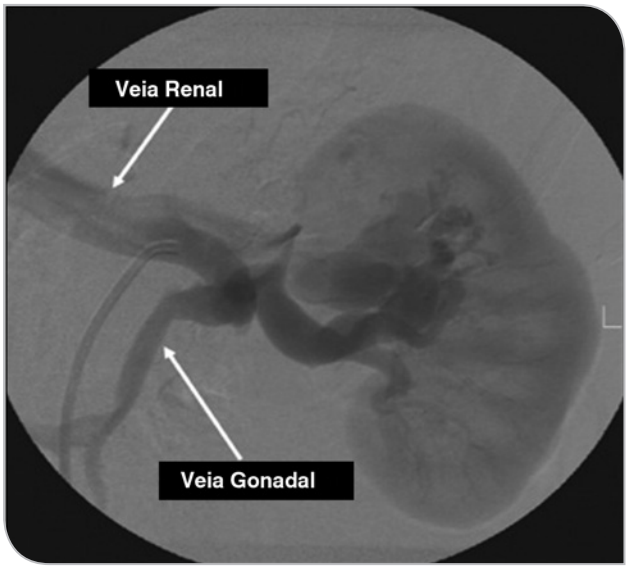
Fístula arteriovenosa renal

A fístula arteriovenosa pode ser congênita ou adquirida. Menos de 25% de todas as fístulas arteriovenosas são congênitas e de fácil identificação em função da configuração varicoide e múltiplas comunicações entre a artéria renal segmentar ou principal aos canais venosos.[43,44]

As adquiridas, geralmente secundárias a traumas, cirurgias renais principalmente nefrolitotripsias percutâneas e biópsias por agulha.

O diagnóstico pode ser feito por procedimentos não invasivos como ultrasonografia com Doppler tridimensional ou angiorressonância magnética.[45] A arteriografia renal permite a confirmação e o tratamento com embolização seletiva que é o método de escolha. Na sua falha ou impossibilidade, a cirurgia está indicada; podendo ser a obliteração vascular parcial, nefrectomia parcial ou total , preferencialmente por via laparoscópica (Figura 14).

***Figura 14**. Fístula arteriovenosa.*



Anomalia do sistema coletor

Divertículo caliceal

O divertículo calicial é uma cavidade cística envolta por um epitélio de transição que se comunica com um cálice, ou em menor frequência com a pelve renal, através de um istmo estreito[25] (Figura 15).

***Figura 15.** Urografia excretora com grande divertículo calicial.*

Acomete cerca de 4,5 a cada 1000 exames realizados, não havendo predomínio de sexo ou idade; incidindo igualmente em adultos e crianças. Geralmente são assintomáticos, mas podem ocorrer formações de cálculos em seu interior, que quando necessário, tem na remoção percutânea sua melhor indicação.[46,47]

Hidrocalicose

Hidrocalicose é uma dilatação cística rara de um cálice maior que tem conexão com a pelve renal, envolto por epitélio de transição. Pode ser congênito ou adquirido (Figura 16).

***Figura 16.** Hidrocalicose de cálice inferior direito.*

Deve ser diferenciado de situações nas quais vários cálices estão dilatados em decorrência de obstruções, infecções, tuberculose ou megacalicose.

A dilatação calicilar ou hidrocalicose pode ser causada por obstrução vascular do infundíbulo, como descrito por Fraley, ou atribuída a estenose.[48]

Quando sintomáticos são tratados preferencialmente por infundibulotomia percutânea ou ureteroscopia flexível. A via laparoscópica também pode ser empregada.[49]

Megacalicose

Megacalicose é definida como o alargamento não obstrutivo dos cálices resultantes da malformação da papila renal. Atualmente a maioria dos casos são diagnosticados por ultrassonografia intraútero. Acomete 6 vezes mais os homens, principalmente caucasianos.

O acometimento bilateral é mais frequente no sexo masculino e as formas segmentares unilaterais no feminino. Sua principal característica é o aumento do número e a dilatação dos cálices renais sem que haja obstrução. A pelve renal não é dilatada, sendo a JUP permeável, o que diferencia da OJUP.[50,51]

Rim unipapilar

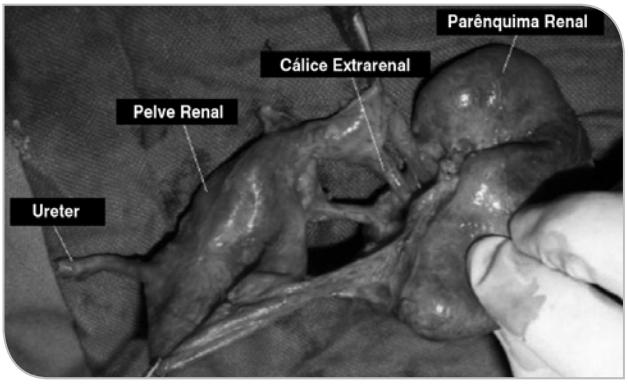
É uma anomalia renal raríssima, que se supõe decorrer de uma falha na progressão da ramificação do sistema coletor. O rim é menor que o habitual e geralmente tópico com sua função reduzida. Frequentemente não há rim contralateral[52] (Figura 17).

Figura 17. *Corte longitudinal de rim unipapilar.*

Cálices extrarrenais

São uma anomalia congênita incomum na qual os cálices maiores e a pelve renal estão externos ao parênquima renal. Geralmente são assintomáticos (Figura 18).

Figura 18. *Nefrectomia em rim com cálices extrarrenais.*



Cálice anômalo

Também chamado de pseudotumor renal, manifesta-se como uma massa localizada, em geral situada entre o infundíbulo calicial superior e médio e recebe o nome de hipertrofia das colunas de Bertin.[6]

Disgenesia infundíbulo-pélvica

A estenose ou disgenesia infundíbulo-pélvica é provavelmente a ponte que interliga a displasia cística do rim ao órgão grosseiramente hidronefrótico. Costuma ser bilateral e muitas vezes associada ao refluxo vesicoureteral, sugerindo que a anomalia envolve todo o broto ureteral. No seguimento em longo prazo a deterioração progressiva da função do rim envolvido é inevitável.

Pelve extrarrenal

A pelve extrarrenal normalmente é apenas uma variante anatômica, sem importância clínica, a não ser que exista um prejuízo da drenagem da urina.

Bifidez piélica

Cerca de 10% das pelves renais normais são bífidas, devendo ser considerada uma variação da normalidade onde há uma independência do sistema coletor das unidades renais, caracterizando uma duplicação renal incompleta (vide classificações da OJUP item D).

Referências

1. Snyder HM, Lebowitz RL, Colodny AH, Bauer SB, Retik AB. Ureteropelvic junction obstruction in children. UrolClin North Am. 1980; 7 (2): 273-90.
2. Koff SA. Pathophysiology of ureteropelvic junction obstruction.Clinical and experimental observations.UrolClin North Am. 1990; 17 (2): 263 – 72.
3. Johnston JH. The pathogenesis of hydronephrosis in children.Br J Urol. 1969; 41 (6) 724-34.
4. Alcaraz A, Vinaixa F, Tejedo-Mateu A, Forés MM, Gotzens V, Mestres CA, et al. Obstruction and recanalization of the ureter during embryonic development. J urol. 1991; 145: 410-6.
5. Klein J, Gonzalez J, Miravete M, Caubet C, Chaaya R, Decramer S, et al. Congenital ureteropelvic junction obstruction: human disease and animal models. Int J Exp Path. 2011; 92: 168-92.
6. Bauer SB. Anomalies of the upper urinary tract. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology.

9th edition Saunders Elsevier, 2007.p. 3269-304.

7. Joseph DB, Bauer SB, Colodny AH, Mandell J, Lebowitz RL, Retik AB. Lower pole ureteropelvic junction obstruction and incomplete renal duplication. J urol. 1989; 141: 896-9.
8. Horst M, Smith GHH. Pelvi-ureteric junction obstruction in duplex kidneys. BJU Int. 2008; 101 (12): 1580-4.
9. Rosen S, Peters CA, Chevalier RL, Huang W-Y. The kidney in congenital ureteropelvic junction obstruction: a spectrum from normal to nephrectomy. J urol. 2008; 179: 1257-63.
10. Grandaliano G, Gesualdo L, Bartoli F, Ranieri E, Monno R, Leggio A, et al. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstrutive nephropathy. Kdney Int. 2000; 58 (1): 182-92.
11. Bartoli F, Penza R, Aceto G, Niglio F, D'Addato O, Pastore V, et al. Urinary epidermal growth factor, monocyte chemotactic protein-1, and β2-microglobulin in children with ureteropelvicinction obstruction. J Pediatr Surg. 2011; 46: 530-6.
12. Kajbafzadeh A-M, Elmi A, Talab SS, Emami H, Esfahani SA, Saeedi P. Urinary and serum carbohydrate antigen 19-9 as a biomarker in ureteropelvic junction obstruction in children. J urol. 2010; 183 (6): 2353-60.
13. Tan BJ, Smith AD. Ureteropelvic junction obstruction repair: when, how, what? CurrOpin Urol. 2004; 14 (2): 55-9.
14. Anderson JC, Hynes W.: Retrocaval ureter. A case diagnosed preoperatively and treated successfuly by plastic operation. Br J Urol. 1949 ; 21 :209.
15. Gallo F, Schenone M, Giberti C. Ureteropelvic junction obstruction: which is the best treatment today? J LaparoendoscAdvSurg Tech A. 2009; 19 (5): 657-62.
16. Samarasekera D, Chew BH. Endopyelotomy still has an important role in the management of ureteropelvic junction obstruction. Can UrolAssoc J. 2011; 5 (2): 134-6.
17. Yong D, Albala DM. Endopyelotomy still has an important role in the management of ureteropelvic junction obstruction. Can UrolAssoc J. 2011; 5 (2): 134-6.
18. Singh I, Hemal AK. Robot-assisted pyeloplasty: review of the current literature, technique and outcome. Can J Urol. 2010; 17 (2): 5099-108.
19. Peters CA. Robot-assisted pyeloplasty: review of the current literature, technique and outcome. Can J Urol. 2010; 17 (2): 5099-108.
20. Braga LHP, Pace K, DeMaria J, Lorenzo AJ. Sytematic review and meta-analysis of robotic-assisted versus conventional laparoscopic pyeloplasty for patients with ureteropelvic junction obstruction: effect on operative time, length of hospital stay, postoperative complications, and success rate. Eur Urol. 2009; 56 (5): 848-57.
21. Mei H, Pu J, Yang C, Zhang H, Zheng L, Tong Q. Laparoscopic versus open pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction in children: a systematic review and meta-analysis. J Endourol. 2011; 25 (5): 727-36.
22. Leveillee RJ, Williams SK. Role of robotics for ureteral pelvic junction obstruction and ureteral pathology. CurrOpin Urol. 2009; 19: 81-88.
23. Uberoi J, Disick GIS, Munver R. Minimally invasive surgical management of pelvic-ureteric junction obstruction: update on the current status of robotic-assisted pyeloplasty. BJU Int. 2009; 104: 1722-9.
24. Braga LHP, Lorenzo AJ, Skeldon S, Dave S, Bagli DJ, Khoury AE, et al. Failed pyeloplast in children: comparative analysis of retrograde endopyelotomy versus redo pyeloplasty. J Urol. 2007; 178: 2571-5.
25. Braga LHP, Lorenzo AJ, Bägli DJ, Keays M, Farhat WA, Khoury AE, et al. Risk factors for recurrent uretropelvic junction obstruction after open pyeloplast in a large pediatric cohort. J Urol. 2008; 180: 1684-8.
26. Moore KL. O sistema urogenital. In: Moore KL. Embriologia clínica. 4ª ed. Editora Guanabara Koogan, 1990. p. 197-225.
27. Junqueira LCU, Zago D. Sistema urogenital. In: Junqueira LCU, Zago D. Embriologia médica e comparada. 3ª ed. Editora Guanabara Koogan, 1982.p. 205-28.
28. Potter EL. Bilateral renal agenesis. J Pediatr 1946ª ; 29 : 68.
29. Fitch N, Lachance RC. The pathogenesis of Potter's syndrome of renal agenesis. Can Med Assoc J 1972 ; 107 : 653.
30. Cascio S, Paran S, Puri P. Associated urological anomalies in children with unilateral agenesis. J Urol1999 ; 162 : 1081.
31. Guarino N, Tadini B, Camardi P, Silvestro L, Lace R, Bianchi M. The incidence of associated urological abnormalities in children with renal ectopia.J Urol2004 ; 172 : 1757.
32. Nieto Parga A, Villalón Ortega M, BarcelóObregón J, Vilanova Busquets JC. MRI evaluation of a supernumerary kidney fused with a horseshoe kidney. Radiología. 2013;52(2):171-4.
33. Donat SM, Donat PE. Intrathoracic kidney: A case report with a review of the world's literature. J Urol1988 ; 140 : 131.
34. Doi Y, Sakamoto A. Thoracic Kidney. N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society; 2009;361(17):e35.
35. Kölln CP, Boatman DL, Schmidt JD, Flocks RH. Horseshoe kidney: a review of 105 patients. J Urol1972 ; 107 : 203.
36. Pitts WR, Muecke EC. Horseshoe kidney: a review of 105 patients. J Urol1972 ; 107 : 203.
37. Weizer AZ, Silverstein AD, Auge BK, Delvecchio FC, Raj G, Albala DM, et al. Determining the incidence of horseshoe kidney from radiographic data a sinsleinstituition. J Urol2003 ; 170 : 1726.
38. Graves FT. The anatomy of the intra-renal arteries and its application to segmental resection of the kidney. Br J Surg1954 ; 42 :132.
39. Sampaio FJ, Aragao AH.Anatomical relationship between the intrarenal arteries and the kidney collecting system. J Urol1990a ; 143 : 679.
40. Glass PM, Uson AC. Anatomical relationship between the intrarenal arteries and the kidney collecting system. J Urol1990a ; 143 : 679.
41. McKiel CF, Graf EC, Callahan DH. Renal artery aneurysms: A report of 16 cases. J Urol1966 ; 96 : 593.
42. Poutasse EF. Renal artery aneurysms. J Urol1975 ; 113 : 443.
43. Desai SG, Desautels RE. Congenital arteriovenous malformations of the kidney. J Urol1973 ; 110 : 17.
44. Cho KJ, Stanley JC. Non neoplastic congenital and acquired renal arteriovenous malformations and fistula. Radiology 1978 ; 129 : 333.
45. Mohaupt MG, Perrig M, Vogt B. 3 D ultrasound imaging: A useful non invasive tool to defect A-V fistulas in transplanted kidney. Nephrol Dial Transplant 1992 ; 14 : 043.
46. Lang EK. Percutaneous infundibuloplasty: Management of caliceal diverticula and infundibular stenosis. Radiology 1991 ; 181 : 871.
47. Ellis JH, Patterson SK, Sonda LP, Platt JF, Sheffner SE, Woolsey EJ. Stones and infections in renal caliceal diverticula: Treatment with percutaneous procedures. AJR Am J Roentgenol1990 ; 156 : 995.
48. Fraley EE. Vascular obstruction of superior infundibulum causing nefralgia: A new syndrome. N Engl J Med 1966; 275: 1403.
49. Hoznek A, Herard A, Ogiez N, Amsellem D, Chopin DK, Abbou CC. Syntomaticcaliceal diverticula treated with extraperitoneal laparoscopic marsupialization, fulguration and gelatin resorcinol formaldehyde glue obliteration. J Urol 1998; 160 : 352.
50. Gittes RF, Talner LB. Congenital Megacalycesvsobstrutivehydronephrosis. J Urol 1972; 108: 833.
51. Kozakewich HP, Lebowitz RL. Congenital Megacalices. PediatrRadiol 1974; 2: 251.
52. Kaneto H, Metoki R, Fukuzaki A, Kuji S, Ishikawa H, Orikasa S. Unicalycealkidneyassociatedwith ureteral anormalies. EurUrol 1997; 32: 328.

Capítulo 104

Dr. Sergio Leite Ottoni
Dr. Bruno Leslie
Dr. Herick Bacelar

Ureter dilatado em crianças

Palavras-chave: ureter, megaureter, ureterocele

Anatomia do ureter

O ureter é composto por três camadas, que são a mucosa, a muscular e a camada adventícia externa. A mucosa é formada por epitélio de células transicionais e internamente possui aspecto de suaves dobras longitudinais. A camada muscular é ricamente vascularizada e dispõe de fibras musculares lisas circulares e longitudinais responsáveis pelos movimentos peristálticos do ureter. A camada externa adventícia é formada por um tecido conectivo fibroso e por vasos. Os ureteres são estruturas retroperitoneais, sendo que na sua porção superior são recobertos pela fáscia de Gerota onde também se fixam. Na sua porção média se fixa aos grandes vasos e distalmente à bainha de Waldeyer.

A irrigação vascular do ureter é segmentada, com inúmeras colaterais e a drenagem venosa geralmente segue a arterial e raramente é afetada por malformações venosas. O ureter segue um traçado semelhante a um "s" desde o rim até a pelve. Superiormente as veias gonadais cruzam o ureter anteriormente e os nervos genitofemorais posteriormente. À esquerda o ureter se relaciona com o corpo do pâncreas. À medida que este ureter desce, fica próximo ao mesocólon sigmoide e aos vasos jejunais e do sigmoide. À direita o ureter se relaciona com o duodeno na sua porção superior e ao descer também está próximo à raiz do mesentério incluindo a veia cólica direita e veias ileocólicas direitas.

Na criança a bexiga é um órgão abdominal e o ureter está em íntima relação com os vasos abdominais. Os ureteres descem se afastando um do outro lateralmente ao músculo psoas. Acima do nível da articulação sacroilíaca o ureter cruza anteromedialmente por cima da artéria ilíaca comum, lateralmente à bifurcação. O ureter desce então para a cavidade pélvica. Na criança menor ele é anteriorizado na pelve e facilmente localizado por baixo da artéria umbilical obliterada de cada lado (também conhecidas como artérias hipogástricas obliteradas ou ligamento umbilical lateral). O ureter entra na bexiga posterolateralmente em um ângulo de 90 a 135º. O comprimento total da porção intramural desde a Junção Ureterovesical (JUV) até o meato é de 13 a 14 mm, os meatos ureterais distam em média 9,5 a 10 mm entre si no trígono vesical e o diâmetro do ureter nessa porção é de até 3,7 mm[1] não passando na maioria dos casos de 5,0 mm.[2]

Os ureteres que ultrapassam 7,0 mm de diâmetro são considerados ureteres dilatados e genericamente denominados de megaureter.[3] Neste capítulo denominaremos megaureter **primário (MP)** a patologia causada por um defeito na junção ureterovesical (JUV) que a torna disfuncional podendo causar, portanto, dilatação do ureter. Todas as outras patologias que levam à dilatação do ureter serão descritas (ou foram descritas em outros capítulos) e o ureter será denominado ureter dilatado ou simplesmente megaureter, para que evitemos confusões com a nomenclatura.

Classificação do ureter dilatado em crianças

Na década de 1970 Smith propôs uma classificação internacional para os ureteres dilatados. A partir de então, esta classificação vem sendo usada e serve de guia para os médicos tomarem decisões sobre o tratamento das patologias que podem levar à dilatação ureteral.[4] De maneira geral os ureteres dilatados ou megaureter foram classifi-

cados em três categorias: Refluxivos; Obstrutivos; Não refluxivos e Não obstrutivos, sendo que cada tipo pode ser primário ou secundário. Os casos primários são aqueles inerentes a defeitos intrínsecos ao próprio ureter, enquanto os secundários são atribuídos à obstrução à saída de urina, seja no trato urinário ou extrínseco a ele, bem como outras doenças como a síndrome de *prunne belly* (Quadro 1). Em um número mínimo de pacientes (< 2%) ainda pode haver uma quarta categoria que seria dos Megaureter Obstrutivos e Refluxivos ao mesmo tempo.[5]

Causas de megaureter refluxivo:

Primário:

Refluxo vesicoureteral (RVU) primário (capítulo 105).

Secundário (RVU secundário à):

- Válvula de uretra posterior (capítulo 108)
- Síndrome de *prune belly* (capítulo 106)
- Ureter ectópico/Duplicidade
- Outros

Obstrutivo

Primário:

- Megaureter primário (Obstrução da JUV)

Secundário:

- Ureterocele
- Ureter Ectópico/Duplicidade
- Dobras/Válvulas/Estenoses ureterais
- Bexiga neuropática (capítulo 110)
- Cálculos ureterais
- Ureter retrocava
- Tumores e fibroses retroperitoneais (capítulo 114)
- Outros

Não refluxivo e não obstrutivo

Primário

- Megaureter neonatal

Secundário:

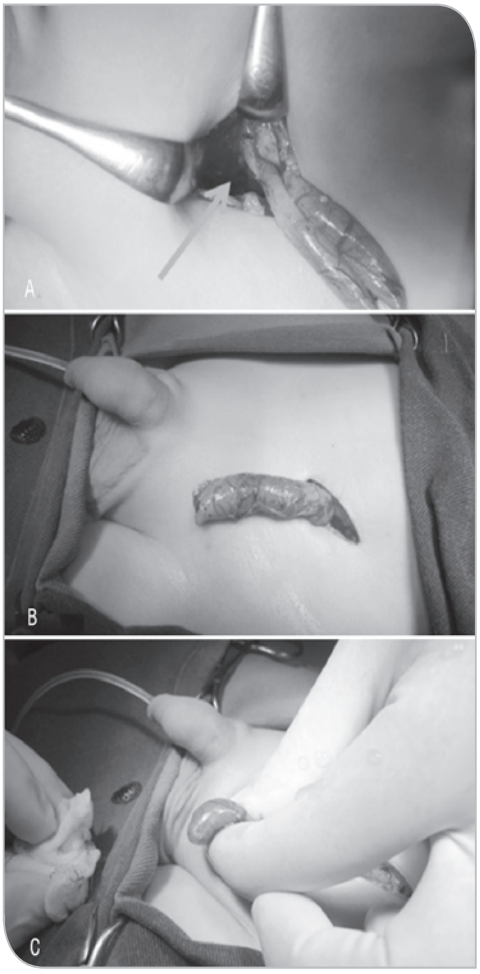
- Infecção do trato urinário (capítulo 101)
- Síndrome de *prune belly* (sem RVU) (capítulo 106)
- Poliúria/Diabetes
- Outros

Neste capítulo focaremos as causas não descritas em outros capítulos deste livro.

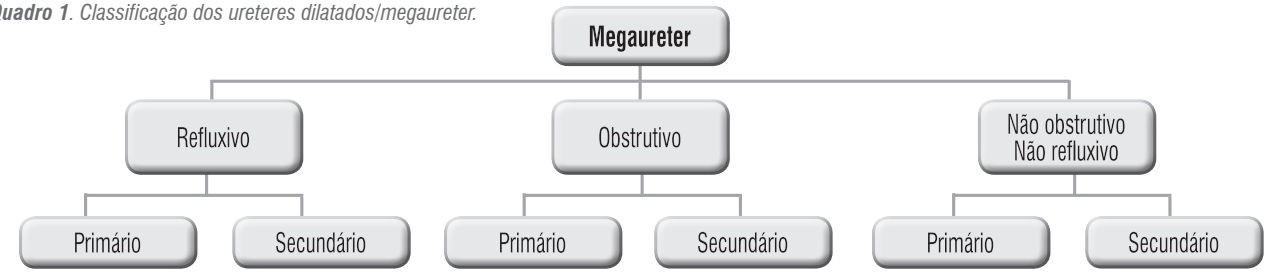
Megaureter primário

O megaureter primário é caracterizado pela presença de um segmento não peristáltico do ureter na sua porção distal no nível da JUV que causa uma obstrução funcional do ureter e sua consequente dilatação proximal associada ou não à dilatação da pelve e cálices renais (Figura 1). Esse segmento mede de 0,5 a 4,0 cm de comprimento e não consegue transportar urina em taxas normais.

Figura 1. *A: Megaureter primário obstrutivo. Perceba o afilamento do ureter na JUV (seta); B- Ureter seccionado demonstrando o padrão obstrutivo da JUV; C- Obstrução ureteral mesmo sob pressão.*



Quadro 1*. Classificação dos ureteres dilatados/megaureter.*



Caulk foi o primeiro a descrever essa patologia em 1923 e naquela época achava que a aperistalse do ureter era provocada por uma escassez de células ganglionares nessa porção distal, mas até o momento não foi comprovada aganglionose nesses segmentos.[6,7] Atualmente acredita-se que exista um desarranjo muscular e aumento de tecido conjuntivo intersticial nesse segmento não dilatado, o que tem sido achado comum em vários estudos há décadas.[4,6,8-10] Estudos recentes têm associado esse achado a um incremento na apoptose de miócitos e redução de elementos neurais e musculares na JUV o que pode ser provocado por defeitos vasculares congênitos uma vez que o número de elementos vasculares está também diminuído nesses ureteres.[11,12]

Estudos embriológicos demonstraram que o ureter distal é a última porção a desenvolver sua camada muscular e que a primeira a se formar é a camada circular.[8] No megaureter primário obstrutivo observa-se um adelgaçamento da camada longitudinal da musculatura, que é responsável pela peristalse e hipertrofia da camada circular que está implicada na obstrução. Esse aspecto muscular do ureter é o mesmo visto no período fetal. Acredita-se que uma inibição no desenvolvimento do ureter entre a 20ª e 28ª semana gestacionais contribui para o predomínio de células musculares circulares nesses ureteres. Estudos de imunocitoquímica corroboram com esta teoria e demonstram que nas crianças com megaureter primário há uma inesperada atividade do fator de transformação do crescimento beta (TGF-B) no segmento ureteral arreflexo, sendo que normalmente esse fator só se expressa no ureter fetal.[13] Isto pode explicar o fato de que algumas crianças apresentam melhora do megaureter até dois anos de idade (chamado Megaureter Primário não Obstrutivo ou idiopático do recém-nascido), apresentando uma gradativa mudança do padrão fetal em que há o predomínio de musculatura circular no ureter distal para o padrão em duas camadas do ureter normal e com isso resolvendo espontaneamente a dilatação.[4] Apesar de todos esses estudos a fisiopatologia ainda não está elucidada.

O MP é uma causa comum de obstrução urológica na infância. Estudos clássicos indicam sua prevalência em 23% entre as causas de uropatias obstrutivas[4,14] sendo quatro vezes mais comum em meninos. O lado esquerdo é mais afetado que o direito em até 4,5 vezes. É bilateral em menos de ¼ dos casos e nos casos unilaterais, em torno de 10% dos rins contralaterais são displásico ou ausentes.[4]

Quadro clínico

Na atualidade a maioria dos casos de megaureter primário é diagnosticada em função de alterações na USG pré-natal ou em USG de rotina após o nascimento. Em estudo recente de 40 pacientes que necessitaram de cirurgia para o tratamento do megaureter primário obstrutivo 34,6% foram diagnosticados em consequência de hidronefrose antenatal (HAN) e 26,9% por hidronefrose em USG realizada de rotina após o nascimento. Somente 23,1% dos pacientes foram diagnosticados em função de infecção do trato urinário (ITU).[15]

A ITU é o principal sintoma encontrado nos pacientes não diagnosticados com USG pré ou perinatal. Outros sintomas comuns incluem dor abdominal, mais comumente cólica e micro-hematúria que podem acontecer mesmo na ausência de ITU, seja por dilatação excessiva do ureter e consequente rompimento dos vasos da mucosa ou por presença de cálculos que se formam em decorrência de estase urinária e provocam a hematúria. Outros sintomas menos comuns podem estar presentes como massas abdominais, decorrentes de dilatação excessiva do ureter e sistema coletor do rim ou raramente sintomas de insuficiência renal e azotemia (nos casos de rim único com obstrução importante).[4]

Diagnóstico

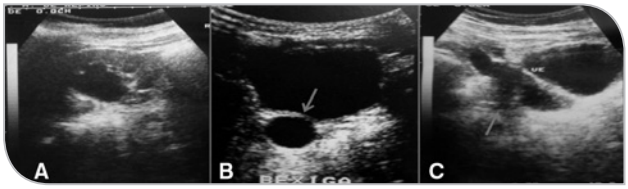
Conforme comentado anteriormente o megaureter primário é suspeitado geralmente quando se encontra alteração na USG pré ou perinatal e a partir daí segue-se a investigação. Naquelas crianças não diagnosticadas nesse período, geralmente o 1º exame a ser realizado é a USG como parte de investigação de uma ITU, dor abdominal ou hematúria. Uma vez diagnosticada a dilatação do ureter a suspeita de MP pode ser confirmada por urografia excretora (EU) ou renogramas com radioisótopos (cintilografias renais dinâmicas) e pela exclusão de outras patologias como RVU (por meio da realização de uma Uretrocistografia Miccional – UCM) e outras causas como disfunção neuropática e não neuropática do trato urinário inferior.

Ultrassonografia – USG

Para os casos em que foi diagnosticada hidronefrose antenatal, este exame deve ser feito ainda no berçário antes da alta hospitalar. Não podemos nos esquecer de que nas primeiras 48 a 72 horas de vida o recém-nascido apresenta uma desidratação fisiológica podendo perder até 10% do peso de nascimento. Nesse período, portanto, em função da desidratação fetal, podemos encontrar exames "falso-negativos". Logo, a USG deve ser feita após 72 horas do nascimento.[16]

Nesse exame deveremos avaliar o rim, os ureteres e bexiga. No rim deveremos estar atentos ao tamanho, espessura do parênquima, presença de duplicidade piélica e ao grau de dilatação pielocalicinal quando presente, pois como veremos adiante, esta última pode predizer a necessidade de futuros procedimentos cirúrgicos e orientar o seguimento. No ureter observaremos a presença de dilatação e tortuosidade bem como o diâmetro do ureter que também servirá como fator prognóstico (Figura 2). Na bexiga deveremos observar se há espessamento da parede vesical, a presença de trabeculações ou divertículos (sinais de bexiga de esforço por obstrução infravesical), se há esvaziamento adequado, bem com se não existem outras patologias como ureterocele.[16]

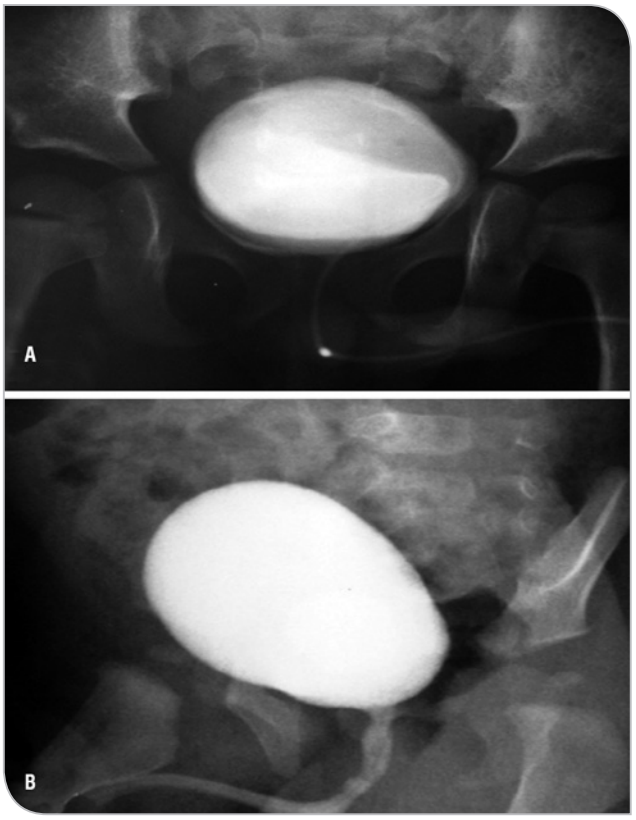
Figura 2. Ultrassonografia: A- Hidronefrose; B e C- Percebe-se ureter dilatado (setas) chegando à bexiga.



Uretrocistografia miccional – UCM

Uma vez realizado o diagnóstico de megaureter à USG, o próximo passo será realizar uma UCM para que possamos afastar a possibilidade de RVU. Nesse exame deveremos avaliar a uretra, a bexiga e eventualmente o trato urinário superior (nos casos de refluxo). Na uretra buscaremos particularmente sinais de válvula de uretra posterior ou sinais indiretos de disfunção miccional (como colo vesical alargado com uretra em peão). Na bexiga avaliaremos sua forma e a capacidade, e também a presença de sinais de obstrução, bem como outras patologias como divertículos e ureterocele. Se houver RVU a chance de MP será muito menor, uma vez que a associação de ambos é rara, porém em alguns casos de MP pode haver um pequeno refluxo, principalmente nos casos em que a dilatação na USG é muito maior do que o refluxo encontrado na UCM (Figura 3).

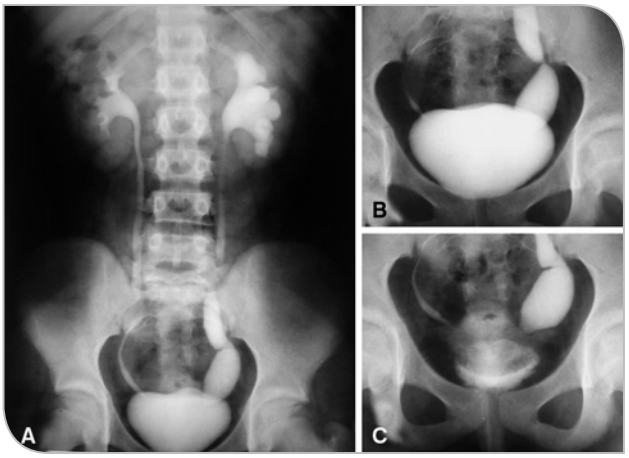
Figura 3. A e B: Uretrocistografia normal, excluindo a possibilidade de RVU ou VUP, além de outras patologias.



Urografia excretora

A urografia excretora foi muito utilizada no passado para avaliação dos ureteres dilatados. Oferece boa visualização do ureter e da anatomia do sistema urinário, mostrando às vezes sinais quase que patognomônicos do megaureter primário com uma dilatação do ureter proximal e afilamento do ureter distal (Figura 4), mas na infância tem importantes desvantagens. A primeira diz respeito à dose de radiação que incide sobre as crianças, que nesse exame é elevada. A segunda diz respeito à qualidade do exame, principalmente nas crianças menores, que além de terem um sistema urinário menos desenvolvido para filtrar o contraste, ainda têm a desvantagem de apresentar muitos gases intestinais, atrapalhando assim a interpretação do exame. Por isso este exame tem sido cada vez menos utilizado, sendo substituído por cintilografias renais que fornecem dados objetivos sobre obstrução e função renal.

Figura 4. Urografia excretora: A- Percebe-se um megaureter segmentar atingindo apenas o 1/3 inferior. B- Detalhe da JUV com a bexiga cheia; C- Detalhe da JUV com a bexiga vazia. Observe a brusca diminuição do calibre do ureter, um sinal clássico de MP.

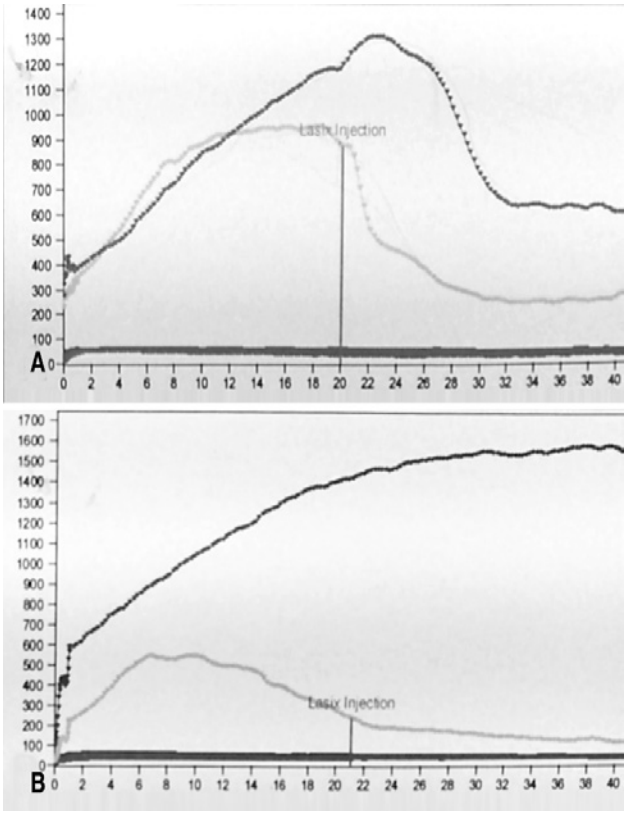


Renograma (cintilografia renal)

Nas últimas décadas reconheceu-se que a dilatação do trato urinário não necessariamente significa obstrução do trato urinário. Isto é particularmente verdadeiro quando avaliamos a JUP e a JUV.[4] Portanto no megaureter primário talvez seja um dos aspectos mais importantes para o tratamento diferenciar os casos obstruídos dos não obstruídos. Para tanto, um dos exames que mais tem ajudado é a cintilografia renal dinâmica com diuréticos. Esse exame é utilizado para determinar a obstrução do trato urinário superior. Lembramos que até os três meses de idade o sistema renal é imaturo e, portanto deve ser usado como radiomarcador o MAG-3 em vez de o DTPA, uma vez que o primeiro é secretado primariamente pelos túbulos renais. Se não houver obstrução, pelo menos metade do radiomarca-

dor será eliminada da pelve renal em 10 a 15 min. (o chamado T ½). Quando há obstrução o T ½ é maior do que 20 min. e entre 15 e 20 min. o T ½ é indeterminado para obstrução. Além do valor do T ½, também observamos o padrão de comportamento da curva de eliminação do radiofármaco que pode nos fornecer o padrão da eliminação (Figura 5).

***Figura 5**. Cintilografia renal com DTPA: A- Cintilografia com curvas normais apresentando queda (excreção do radiofármaco) em ambos os rins após a injeção IV de furosemida; B- Cintilografia demonstrando padrão obstrutivo em um dos rins. Veja que a curva de um dos rins (curva superior) permanece ascendente mesmo após a aplicação do diurético.*



O renograma permite uma melhor análise funcional e relativa das unidades renais, mas deve-se estar atento às limitações do exame como a imaturidade renal dos RN, desidratação prolongada, dose insuficiente de diuréticos e a presença de RVU (nesse caso deve-se passar uma sonda vesical de demora no paciente, para evitar interferência do refluxo no resultado do exame).

Tentando melhorar a acurácia do exame, várias alterações técnicas vêm sendo descritas. O diurético (furosemida) geralmente é administrado 20 minutos após a administração do radiofármaco. Como o pico de ação da furosemida ocorre 15 a 18 minutos após a sua administração em ureteres dilatados, pode haver um resultado falso positivo atribuído à estase, e por isso alguns autores advogam que no caso de ureteres dilatados deve-se administrar a furosemida 15 minutos antes da administração do radiofármaco, para que seu efeito seja máximo durante a realização do exame.[17]

A medida da função renal individual tem sido usada por muitos autores para avaliar a tendência de dano causada pela obstrução. O normal é uma função relativa de 50% ± 5% em relação ao rim contralateral[4], e o valor crítico abaixo do qual a obstrução passa a ser um problema varia de 30 a 40% conforme o estudo analisado.[18-20]

Tratamento

A maioria dos pacientes diagnosticados como portadores de megaureter primário, após investigação por HAN, não necessitará de cirurgia futura. Alguns estudos estimam que apenas cerca de 10 a 30% desses pacientes necessitarão de cirurgia.[14,21-24] Antes da disseminação da USG quando na maioria das vezes o diagnóstico era feito por sintomas como ITU ou dor abdominal o índice de resolução espontânea era menor, em torno de 51%[14],muito provavelmente atribuído à maioria dos casos assintomáticos que hoje são diagnosticados por USG de rotina e apenas seguidos, na época passavam despercebidos. Além disso, pacientes assintomáticos, diagnosticados numa fase mais tardia da infância ou adultos, fazem parte do grupo portador de megaureter primário não obstrutivo e não refluxivo e geralmente se mantêm assintomáticos sem necessidade de cirurgia e no seguimento geralmente apresentam melhora na dilatação e não apresentam perda da função renal.[4]

Seguimento

O seguimento dos pacientes com MP é feito com exames periódicos para determinar o grau de hidronefrose, grau de dilatação do ureter, função renal relativa (FRR) e também o padrão obstrutivo das curvas no renograma.

Assim, utiliza-se a USG para determinar o grau de dilatação ureteral e de hidronefrose, sendo que a maioria dos trabalhos usa a classificação da Sociedade Fetal de Urologia (SFU) para esta gradação e a cintilografia renal para determinar a função renal relativa (< 30%; 30% < FRR < 40%; > 40%) e o padrão da obstrução. O seguimento será mais rigoroso, ou seja, com intervalo menor de tempo, conforme a gravidade dos achados nos primeiros exames. Existem alguns parâmetros utilizados para predizer a necessidade de cirurgia nos pacientes com MP:

Hidronefrose

É um parâmetro utilizado na maioria dos trabalhos de seguimento sendo a classificação da SFU a mais utilizada[25] (Tabela 1):

Tabela 1. Classificação da hidronefrose segundo a Sociedade Fetal de Urologia.

Classificação	Descrição
Grau 0	Não há hidronefrose e o complexo ecogênico central está fechado.
Grau I	Há uma leve ectasia, uma leve separação do complexo ecogênico central.
Grau II	Ectasia evidente, dentro do contorno renal. A pelve está mais dilatada e há visualização de um ou poucos cálices.
Grau III	A pelve renal está dilatada e há também uma dilatação uniforme dos cálices renais, que pressionam o parênquima renal.
Grau IV	Semelhante ao Grau III, mas há maior dilatação de pelve e cálices renais com afilamento do parênquima renal.

Pacientes que apresentam grau 0 a 2 têm maior chance de resolução espontânea da dilatação e de resolver mais rápido do que aqueles com grau 3 ou 4. Em recente publicação foi avaliada uma série de 79 crianças com MP obstrutivo. Entre aquelas que apresentavam grau 3 ou 4 de dilatação 65% necessitaram de cirurgia enquanto entre os pacientes com grau 1 ou 2 esse índice foi de apenas 12%.[21] Em outro levantamento foi verificado que as crianças com dilatação leve a moderada (grau 1 e 2) resolviam a dilatação em até 24 meses de vida enquanto com grau mais intenso de dilatação a resolução quando acontece demora até 48 meses em média.[22] O mais recente estudo publicado em 2012 confirmou achados semelhantes com piores taxas de resolução para hidronefroses mais severas.[24]

Diâmetro do ureter

Outro parâmetro avaliado para predizer o risco de cirurgia durante o acompanhamento é o diâmetro do ureter justavesical à USG. Pela classificação da SFU o megaureter Grau I é aquele com diâmetro até 7 mm, o Grau II vai de 7 a 10 mm e o Grau III são aqueles ureteres maiores do que 10 mm. Verifica-se em diversos estudos que ureteres > que 1,3 cm de diâmetro apresentam maior risco para evoluir para cirurgia enquanto ureteres de até 0,8 cm geralmente evoluem para resolução espontânea.[21,22,24]

Função renal relativa e curva de excreção

A mudança no padrão da curva de excreção com atraso na eliminação do contraste e aumento do T ½ quando associada a outros fatores de piora como perda da função renal e aumento da dilatação, pode ajudar na tomada de decisão para a realização de cirurgia.

A função renal relativa é mais utilizada nos trabalhos científicos para avaliar o risco de cirurgia quando do diagnóstico do megaureter primário. Dessa forma, paciente que inicialmente se apresenta com uma FRR < 30% tem uma chance maior de ser submetido a cirurgia no futuro.[21]

Em resumo, de maneira geral os fatores relacionados ao risco de cirurgia quando do diagnóstico do MP são:

- Grau 3 ou 4 de hidronefrose na USG pós-natal (classificação SFU)
- Diâmetro ureteral > 1,3 cm
- FRR < 30%

Indicações de cirurgia

Vimos acima os fatores preditivos que influenciam na necessidade de cirurgia por ocasião do diagnóstico, entretanto determinar quando realizá-la é um desafio. De maneira geral as indicações para correção cirúrgica são:

- Deterioração da FRR > 5% no seguimento
- Piora do grau de hidronefrose
- Curva persistentemente obstrutiva quando associada a outros sinais de piora ou piora do padrão da curva
- ITU febril de repetição e sintomas persistentes como a cólica abdominal.

Técnicas cirúrgicas

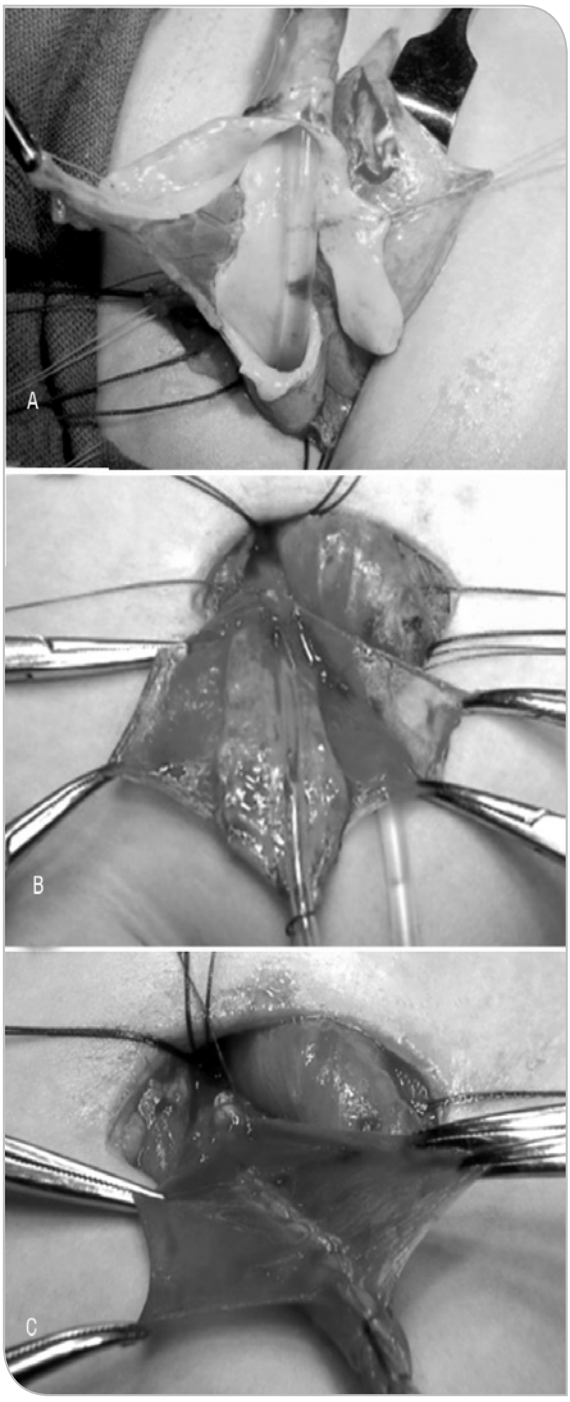
A cirurgia para correção do megaureter consta de ressecção da porção aperistáltica do ureter e seu reimplante. Na maioria dos casos ainda é necessária a realização de uma modelagem ureteral para diminuição do calibre do ureter que será reimplantado na bexiga.

Os autores preferem utilizar a técnica de Psoas-Hitch para o reimplante do ureter quando este é unilateral, por ser um reimplante seguro com taxas de sucesso superiores a 90% para o MP.[26] Nos casos bilaterais usamos a técnica de Cohen. Ultimamente têm sido descritos vários procedimentos endoscópicos para dilatação do ureter com o inconveniente de que uma parcela dos pacientes acaba evoluindo com RVU. Também têm sido descritos reimplantes por via laparoscópica com modelagem intra ou extracorpórea; entretanto só é possível para crianças maiores.

O objetivo da modelagem ureteral é diminuir o diâmetro do ureter a fim de se conseguir uma relação de 5:1 entre o diâmetro do ureter e o comprimento do túnel submucoso. Para atingir tal objetivo existem técnicas excisionais e não excisionais (plicaturas). As duas técnicas mais conhecidas são a excisional (Tapering) modificada por Hendren[27] e a de plicatura (Folding) descrita por Kalicinski.[28] Em 2005 foi descrita uma nova técnica por Ossandon. Para modelagem de ureteres dilatados, esta tem sido preferida pelos autores, por suas baixas taxas de complicações, com elevadas taxas de sucesso e facilidade de realização.[29]

A técnica descrita por Ossandon consiste em abrir a porção do ureter que será remodelada, longitudinalmente, na sua porção menos vascularizada. Depois, realiza-se duas incisões paralelas no ureter até a camada muscular deixando a adventícia intacta e despreza-se a mucosa excessiva. Realiza-se então a sutura das bordas da mucosa sobre um cateter de 12 Fr de forma a retubularizar o ureter. Após isso, utiliza-se a serosa de cada lado como um tecido vascularizado para recobrir a linha de sutura (Figura 6). No artigo original da técnica não foram observadas fístulas, estenoses ou RVU após a cirurgia de 42 pacientes que foram seguidos de 1 a 9 anos no pós-operatório.[29]

***Figura 6**. Técnica de modelagem ureteral descrita por Ossandon: A- Ureter já aberto longitudinalmente, mostrando as duas incisões paralelas deixando a serosa intacta; B- Aspecto após a retirada do excesso de mucosa e muscular; C- Ureter já tubularizado e serosa preparada para recobrir a linha de sutura.*



Ureterocele

A ureterocele é uma dilatação cística do ureter distal submucoso, que causa obstrução ureteral. Sua identificação é importante, pois pode acarretar ITU e sepse. A USG pré-natal pode diagnosticar a hidronefrose ou dilatação do polo superior do rim, bem como o ureter dilatado e uma estrutura cística dentro da bexiga. O tratamento é eminentemente cirúrgico, mas passível de discussão.[30,31]

Existem 3 teorias clássicas para explicar a patogênese das ureteroceles. A primeira teoria associa a ureterocele a uma persistência de uma estrutura embriológica que separa transitoriamente o duto de Wolf do seio urogenital, a chamada membrana de Chawalla. A 2ª teoria é a de que a ureterocele seria causada por uma deficiência intrínseca da musculatura do ureter terminal e a terceira de que o mesmo estímulo responsável pela distensão vesical seria responsável pela dilatação ureteral.[32,33]

A teoria clássica de que o trígono vesical se forma a partir do duto mesonéfrico comum e que uma vez este esteja inserido na bexiga ocorre sua expansão reposicionando o ureter no trígono e separando este último do duto de Wolf, é contraposta por novos achados de recentes trabalhos embriológicos em animais que demonstraram que o duto mesonéfrico comum não se diferencia no trígono, mas sim sofre apoptose, o que permite que o ureter se separe do duto de Wolf. A apoptose ocorre quando o duto mesonéfrico comum e o ureter se fundem com o seio urogenital posicionando o orifício ureteral próximo ao duto de Wolff. Finalmente, a expansão da bexiga move o orifício ureteral, que está agora fundido com epitélio da bexiga, para a sua posição final no colo vesical. Segundo esses novos estudos defeitos nesse processo de separação entre o broto ureteral e o duto mesonéfrico comum podem originar patologias ureterais como a ureterocele, a ectopia ureteral e a duplicidade.[34]

As ureteroceles podem ser classificadas de várias maneiras. A mais simples utilizada pela Secção Urológica da Academia Americana de Pediatria classifica as ureteroceles em intravesicais e ectópicas. A ureterocele intravesical é aquela localizada inteiramente dentro da bexiga, que pode ser menor do que 1 cm, mas também pode ser tão grande que ocupe toda a bexiga. A ureterocele ectópica é aquela situada permanentemente no colo vesical ou uretra mesmo que o orifício seja intravesical.[35] Outra classificação mais completa foi proposta por Stephens e está descrita na tabela 2.[30,33]

***Tabela 2**. Classificação das ureteroceles segundo Stephens.*

Tipo	Descrição
Estenótica	É uma ureterocele inteiramente intravesical, com um orifício estenótico.
Esfinctérica	O orifício ureteral está localizado na altura do esfíncter interno da uretra e só se esvazia com a micção.
Esfincteroestenótica	O orifício ureteral também está localizado na altura do esfíncter interno da uretra, porém é estenótico, o que dificulta o esvaziamento à micção.
Cecoureterocele	O orifício ureteral é intravesical, mas a ureterocele se estende até a uretra.

A ureterocele pode estar associada a um ureter único, mas em 75% - 80% dos casos está associada a um sistema com duplicidade pieloureteral completa[36] e associada à dilatação do polo superior do rim. É quatro vezes mais comum em meninas e 10% dos casos são bilaterais.[37]

Quadro clínico

Assim como no megaureter primário, a maioria dos casos de ureterocele tem sido diagnosticada em função de alterações encontradas na USG antenatal. Nas crianças que se apresentam sintomáticas os principais sintomas são:

- Infecção do trato urinário (sintoma mais comum), podendo muitas vezes desencadear sepse urinária.
- Sintomas de disfunção do trato urinário inferior com urgência e/ou incontinência.
- Pode haver uma massa vaginal decorrente de um prolapso uretral ou massa abdominal atribuída a um rim hidronefrótico.
- Sintomas inespecíficos como dores abdominais, problemas de desenvolvimento e sintomas gastrintestinais.

Diagnóstico

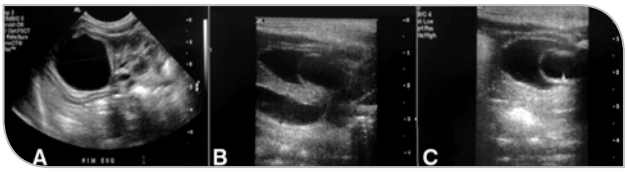
O exame físico pode mostrar uma ureterocele ectópica ou massa abdominal, porém são os exames de imagem que melhor diagnosticam a patologia.

USG

Na atualidade, a USG pode fornecer o diagnóstico ainda no período antenatal (Figura 7), mas geralmente nesse período o se evidencia é a hidronefrose. Após o nascimento deve ser o primeiro exame a ser solicitado. Na bexiga identifica-se uma massa cística intravesical contígua a um ureter dilatado. A parede da ureterocele é visualizada como uma estrutura arredondada ecogênica localizada lateralmente ao trígono. A USG pode ainda identificar um sistema coletor duplicado com um ureter dilatado e um polo superior do rim hidronefrótico (Figura 8). Nos casos de sistema duplicado e RVU para a outra unidade podemos identificar também o outro ureter dilatado. Em toda criança com ureter duplicado a bexiga deve ser cuidadosamente examinada à procura de ureterocele. Em alguns casos quando a bexiga está muito cheia a ureterocele pode não ser visualizada em função de a pressão intravesical colabar a ureterocele. Em outras ocasiões a ureterocele pode estar vazia e ser confundida com a parede da bexiga. A USG em tempo real pode ajudar nesses casos.

***Figura 7**. USG antenatal com 29 semanas: A- Visualiza-se dilatação do rim esquerdo; B- Neste corte percebe-se a hidronefrose do polo superior do mesmo rim esquerdo; C- Na bexiga percebe-se a ureterocele.*

***Figura 8.** USG pós-natal da mesma criança da figura 7: A- Dilatação do polo superior do rim com sistema coletor duplicado; B- Ureter distal dilatado com sua porção intravesical formando a ureterocele; C- Visualização da ureterocele.*



Urografia excretora

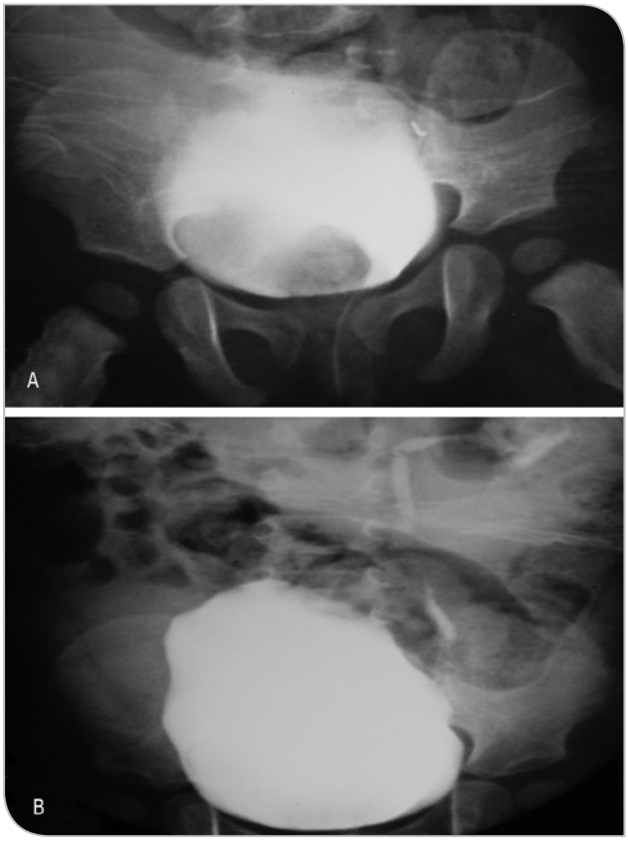
Assim como no megaureter primário a urografia excretora (UGE) vem perdendo espaço no diagnóstico da ureterocele seja na sua detecção ou na avaliação da função renal. Reserva-se então este exame para os casos de dúvida diagnóstica. A característica dessa doença na UGE é o aparecimento de uma imagem em forma de cabeça da cobra na bexiga (quando com repleção parcial). Podemos visualizar a dilatação ureteral e quando presente, os sinais de duplicidade (Figura 9).

***Figura 9**. UGE mostrando falha de enchimento na bexiga e sinais de duplicidade do lado esquerdo (amputação dos cálices do polo superior do rim).*

Uretrocistografia miccional

A uretrocistografia miccional (UCM) deve ser realizada com contraste diluído e devem ser feitas radiografias desde as fases precoces a fim de detectar a ureterocele.[7] Podemos avaliar o tamanho e localização da ureterocele bem como a presença de RVU que está presente em 25% dos ureteres contralaterais e nos casos de duplicidade em 50% dos ureteres da unidade inferior. O refluxo para dentro da ureterocele pode acontecer em 10% dos casos[30] (Figura 10A e Figura 10B).

Figura 10. UCM: A- Visualização e localização da ureterocele na bexiga; B- Mesma criança com bexiga mais cheia demonstrando RVU à esquerda, porém perceba que com grande enchimento a imagem da ureterocele desapareceu (ureterocele colabou).



Renograma

A cintilografia com DMSA deve ser realizada para avaliar e determinar a função renal, principalmente no polo superior de sistemas duplicados. A cintilografia com DTPA verifica o grau de obstrução, mas devemos nos lembrar de que em sistemas duplicados pode haver obstrução sem que seja detectada pela cintilografia, uma vez que o polo inferior excreta normalmente o radiofármaco, e por isso é necessário estarmos atentos às imagens sequenciais da planigrafia.

Tratamento

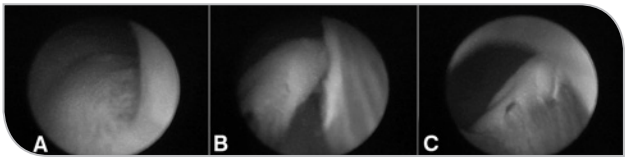
Como a apresentação da ureterocele pode ser diversa, o tratamento deve ser individualizado. Os objetivos do tratamento são prevenir ITU e preservar a função renal. Sempre que possível devemos preservar o polo superior em sistemas duplicados. Algumas ureteroceles que são muito pequenas, não estão associadas a refluxo nem a dilatação ureteral e que mantêm função renal preservada, podem ser acompanhadas.

Abordagem do trato urinário inferior

É, hoje, a abordagem de escolha para o tratamento das ureteroceles e a grande maioria dos casos é resolvida pela punção endoscópica na base da ureterocele. Esse procedimento tem baixos índices de complicações e é resolutivo no longo prazo. Ocorre RVU pós-punção em até 38% dos pacientes, porém pelo menos metade evolui com resolução espontânea em 2 anos e a outra metade pode ser curada com injeção endoscópica. Quando o diagnóstico da ureterocele é feito no pré-natal ocorre menos infecção e menor taxa de recidiva. Quando não há recuperação da função da metade superior do rim, não há necessidade de retirar essa porção do rim, pois na grande maioria das vezes não acarretará em morbidades adicionais.[38-41]

As cirurgias abertas de excisão da ureterocele e reimplante ureteral devem ser reservadas para os casos mais complexos com ureteroceles ectópicas ou bilaterais e com duplicidade e RVU de alto grau (Figura 11).

Figura 11. A- Visão endoscópica da ureterocele; B- Realização da punção com o eletrocautério; C- Aspecto pós-punção.



Abordagem simplificada do trato urinário superior

Está reservada para os casos de falha no tratamento endoscópico com permanência de infecção urinária de repetição e função renal ausente e geralmente é realizada por meio de uma nefrectomia parcial simplificada (sem abordagem do hilo renal) da metade superior.[42]

Ureter ectópico

O ureter ectópico é definido como qualquer ureter que não esteja localizado no trígono vesical, podendo estar associado ou não a sistemas duplicados. Na realidade, sempre que houver duplicidade pieloureteral completa haverá ectopia ureteral de um dos ureteres. O ureter ectópico pode estar localizado acima ou abaixo do trígono vesical.[7,43] Os ureteres ectópicos em sistemas simples podem estar associados a uma aparente ausência renal, ou seja, rins atróficos e pequenos com pouca função que geralmente só são identificados por tomografia computadorizada.[43] É mais frequente em mulheres, podendo ser bilateral em até 15% dos casos e 80% das vezes está associado a duplicidade pieloureteral.[44]

Tanto sistemas simples quanto sistemas duplos podem se apresentar com ureterohidronefrose severa refletindo a obstrução distal. Na duplicidade ureteral geralmente observa-se tanto na ureterocele como na ectopia ureteral a lei de Weigert-Meyer, em que o ureter relacionado ao polo superior do rim está localizado mais caudal que o ureter que drena o polo inferior. Observa-se geralmente refluxo associado ao polo inferior e obstrução ao polo superior.[43]

Quadro clínico

Os sintomas da ectopia ureteral diferem entre homens e mulheres, mas basicamente ambos os sexos podem se apresentar com infecção urinária e hidronefrose.

No homem o ureter ectópico sempre se implanta no

sistema urogenital acima do esfíncter urinário; por isso não há incontinência urinária. Entretanto como pode se implantar nos deferentes, vesículas seminais ou duto ejaculatório, pode causar dor nesses locais. Em casos raros o ureter pode se implantar no reto.[43,45,46]

Nas mulheres pode se situar em qualquer local desde a bexiga até o períneo, inclusive no terço proximal da vagina, no útero e até no reto. Quando situado na vagina causa incontinência urinária imotivada e praticamente contínua na paciente.[47] Esta é uma diferença fundamental na apresentação clínica entre homens e mulheres sendo que aproximadamente 50% das mulheres com ureter ectópico se apresentam com história de uma incontinência contínua independentemente de terem um padrão miccional normal.[44,45]

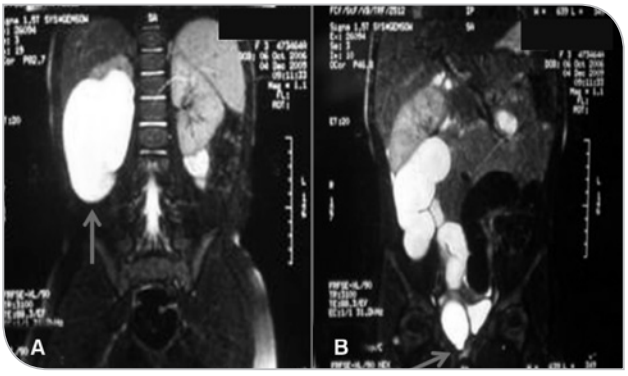
Diagnóstico

O diagnóstico do ureter ectópico deve ser feito por intermédio de uma boa anamnese e um exame físico cuidadoso, principalmente em mulheres, nas quais deveremos procurar um orifício ureteral ectópico no introito vaginal ou perceber a coleção líquida na vagina. Nas crianças menores pode ser palpada massa abdominal atribuída a hidronefrose.

A USG pode mostrar a hidronefrose desde o período neonatal e é o primeiro exame a ser solicitado na investigação de infecções urinárias; porém tem pouca sensibilidade para detectar o local da implantação do ureter ectópico uma vez que mesmo sendo diagnosticada duplicidade, os ureteres se implantam juntos na bainha de Waldeyer.

A urografia excretora pode demonstrar a ectopia ureteral principalmente em sistemas duplos, porém também tem pouca sensibilidade para demonstrar o local da implantação. A tomografia computadorizada tem uma boa especificidade para detectar o local da implantação ectópica, porém tem a desvantagem de ter que ser realizada com sedação na criança menor e também das altas taxas de radiação. A ressonância magnética também tem boa acurácia e a vantagem de não emitir radiação, devendo ser preferida na criança, porém também tem a desvantagem da necessidade de sedação, sem contar o preço elevado (Figura 12).

***Figura 12**. RNM em uma criança com ectopia ureteral + duplicidade. A- Perceba o ureter muito dilatado (seta), o que nesta imagem pode ser confundido com um polo inferior do rim; B- Nesta imagem conseguimos perceber a implantação ureteral (seta) abaixo da bexiga (na genitoscopia foi evidenciado ureter implantado na vagina).*



Tratamento

O tratamento do ureter ectópico, assim como da ureterocele, deve ser individualizado.

Nos casos com duplicidade piélica e polo superior desfuncionalizado e ureter implantado fora da bexiga, em que a criança esteja tendo ITU ou incontinência, pode ser realizada uma heminefrectomia polar superior.[48,49]

Nos casos com função do polo superior preservado ou associado à RVU para a unidade inferior, pode ser realizado um reimplante ureteral.[49] Devemos nos lembrar de que os ureteres nesse caso se implantam com bainha única; então deveremos fazer um reimplante em conjunto (cano de espingarda) para evitar a desvascularização dessa porção distal do ureter.

Nos casos de sistema único muitas vezes o rim está desfuncionalizado. Então se estiver sendo fonte de ITU deverá ser feita a nefroureterectomia; nos casos com função renal diminuída e ureter implantado no colo vesical pode haver melhora da função após o reimplante.[50] Algumas vezes, assim como a ureterocele, o ureter ectópico pode se implantar no colo vesical e provocar sintomas de obstrução infravesical em meninos. O reimplante ureteral ou a nefroureterectomia pode melhorar os sintomas de obstrução, mas alguns meninos mantêm a disfunção miccional[51],que deve ser convenientemente tratada (Veja capítulo 109).

Outras patologias

Algumas patologias mais raras devem ser lembradas quando um megaureter é diagnosticado. Dentre elas destacamos as dobras, válvulas e estenose de ureter e do lado direito devemos sempre nos lembrar do ureter retrocava.[52] O tratamento é geralmente cirúrgico quando causa sintomas como cólica abdominal ou ITU, ou quando há perda da função renal. Nos casos de dobra, válvulas ou estenose, a porção ureteral afetada é excisada e o ureter anastomosado. No ureter retrocava geralmente a porção retrocaval é aperistáltica e deve ser ressecada e as bordas ureterais anastomosadas em situação pré-cava.[53]

Referências

1. Shnorhavorian M, Anderson KR. Anatomic and physiologic considerations in ureteroscopy. The Urologic clinics of North America. 2004 Feb;31(1):15-20. PubMed PMID: 15040397.
2. Hellstrom M, Hjalmas K, Jacobsson B, Jodal U, Oden A. Normal ureteral diameter in infancy and childhood. Acta radiologica: diagnosis. 1985 Jul-Aug;26(4):433-9. PubMed PMID: 4050524.
3. Carr MC, Casale P. Anomalies and Surgery of the Ureter in children. 10th ed. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012. 23 p.
4. Shokeir AA, Nijman RJ. Primary megaureter: current trends in diagnosis and treatment. BJU international. 2000 Nov;86(7):861-8. PubMed PMID: 11069415.
5. Weiss RM, Lytton B. Vesicoureteral reflux and distal ureteral obstruction. The Journal of urology. 1974 Feb;111(2):245-9. PubMed PMID: 4810774.
6. Lee BR, Partin AW, Epstein JI, Quinlan DM, Gosling JA, Gearhart JP. A quantitative histological analysis of the dilated ureter of childhood. The Journal of urology. 1992 Nov;148(5):1482-6. PubMed PMID: 1433552.
7. Berrocal T, Lopez-Pereira P, Arjonilla A, Gutierrez J. Anomalies of the distal ureter, bladder, and urethra in children: embryologic, radiologic, and pathologic features. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2002 Sep-Oct;22(5):1139-64.

PubMed PMID: 12235344.

8. Tokunaka S, Gotoh T, Koyanagi T, Miyabe N. Muscle dysplasia in megaureters. The Journal of urology. 1984 Feb;131(2):383-90. PubMed PMID: 6699978.
9. Gosling JA, Dixon JS. Functional obstruction of the ureter and renal pelvis. A histological and electron microscopic study. British journal of urology. 1978 May;50(3):145-52. PubMed PMID: 753449.
10. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, Barkin M. Ureteral structure and ultrastructure. Part III. The congenitally dilated ureter (megaureter). The Journal of urology. 1977 Jan;117(1):24-7. PubMed PMID: 137328.
11. Payabvash S, Kajbafzadeh AM, Tavangar SM, Monajemzadeh M, Sadeghi Z. Myocyte apoptosis in primary obstructive megaureters: the role of decreased vascular and neural supply. The Journal of urology. 2007 Jul;178(1):259-64; discussion 64. PubMed PMID: 17499782.
12. Kang HJ, Lee HY, Jin MH, Jeong HJ, Han SW. Decreased interstitial cells of Cajal-like cells, possible cause of congenital refluxing megaureters: Histopathologic differences in refluxing and obstructive megaureters. Urology. 2009 Aug;74(2):318-23. PubMed PMID: 19476980.
13. Nicotina PA, Romeo C, Arena F, Romeo G. Segmental up-regulation of transforming growth factor-beta in the pathogenesis of primary megaureter. An immunocytochemical study. British journal of urology. 1997 Dec;80(6):946-9. PubMed PMID: 9439416.
14. Keating MA, Escala J, Snyder HM, 3rd, Heyman S, Duckett JW. Changing concepts in management of primary obstructive megaureter. The Journal of urology. 1989 Aug;142(2 Pt 2):636-40; discussion 67-8. PubMed PMID: 2664231.
15. Mungnirandr A, Zeeh U. Results of surgical repair of primary obstructive megaureter. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet. 2006 Mar;89(3):329-33. PubMed PMID: 16696416.
16. Bacelar H, Macedo Jr A. Hidronefrose Antenatal. In: Macedo Jr A, Damázio E, Ortiz V, editors. Manual de Urologia Pediátrica 1ª ed. São Paulo Cinetvnet; 2011. p. 34-43.
17. English PJ, Testa HJ, Lawson RS, Carroll RN, Edwards EC. Modified method of diuresis renography for the assessment of equivocal pelviureteric junction obstruction. British journal of urology. 1987 Jan;59(1):10-4. PubMed PMID: 3828681.
18. Kass EJ, Fink-Bennett D. Contemporary techniques for the radioisotopic evaluation of the dilated urinary tract. The Urologic clinics of North America. 1990 May;17(2):273-89. PubMed PMID: 2186535.
19. Cartwright PC, Duckett JW, Keating MA, Snyder HM, 3rd, Escala J, Blyth B, et al. Managing apparent ureteropelvic junction obstruction in the newborn. The Journal of urology. 1992 Oct;148(4):1224-8. PubMed PMID: 1404641.
20. Ransley PG, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Dillon MJ, Barratt TM. The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. The Journal of urology. 1990 Aug;144(2 Pt 2):584-7; discussion 93-4. PubMed PMID: 2197441.
21. Chertin B, Pollack A, Koulikov D, Rabinowitz R, Shen O, Hain D, et al. Long-term follow up of antenatally diagnosed megaureters. Journal of pediatric urology. 2008 Jun;4(3):188-91. PubMed PMID: 18631923.
22. McLellan DL, Retik AB, Bauer SB, Diamond DA, Atala A, Mandell J, et al. Rate and predictors of spontaneous resolution of prenatally diagnosed primary nonrefluxing megaureter. The Journal of urology. 2002 Nov;168(5):2177-80; discussion 80. PubMed PMID: 12394754.
23. Shukla AR, Cooper J, Patel RP, Carr MC, Canning DA, Zderic SA, et al. Prenatally detected primary megaureter: a role for extended followup. The Journal of urology. 2005 Apr;173(4):1353-6. PubMed PMID: 15758800.
24. Arena S, Magno C, Montalto AS, Russo T, Mami C, Baldari S, et al. Long-term follow-up of neonatally diagnosed primary megaureter: rate and predictors of spontaneous resolution. Scandinavian journal of urology and nephrology. 2012 Jun;46(3):201-7. PubMed PMID: 22397575.
25. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. Pediatric radiology. 1993;23(6):478-80. PubMed PMID: 8255658.
26. DeFoor W, Minevich E, Reddy P, Polsky E, McGregor A, Wacksman J, et al. Results of tapered ureteral reimplantation for primary megaureter: extravesical versus intravesical approach. The Journal of urology. 2004 Oct;172(4 Pt 2):1640-3; discussion 3. PubMed PMID: 15371780.
27. Hendren WH. Operative repair of megaureter in children. The Journal of urology. 1969 Apr;101(4):491-507. PubMed PMID: 5776032.
28. Kalicinski ZH, Kansy J, Kotarbinska B, Joszt W. Surgery of megaureters--modification of Hendren's operation. Journal of pediatric surgery. 1977 Apr;12(2):183-8. PubMed PMID: 845762.
29. Ossandon F, Romanini MV, Torre M. A modified technique of ureteroplasty for megaureter in children. The Journal of urology. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1417-20. PubMed PMID: 16145453.
30. Barroso Jr U, Macedo Jr A. Ureterocele. In: Macedo Jr A, Lima SVC, Streit D, Barroso Jr U, editors. Urologia Pediátrica. 2ª ed. São Paulo Rocca; 2004. p. 109-17.
31. Hubert KC, Palmer JS. Current diagnosis and management of fetal genitourinary abnormalities. The Urologic clinics of North America. 2007 Feb;34(1):89-101. PubMed PMID: 17145364.
32. Tokunaka S, Gotoh T, Koyanagi T, Tsuji I. Morphological study of the ureterocele: a possible clue to its embryogenesis as evidenced by a locally arrested myogenesis. The Journal of urology. 1981 Dec;126(6):726-9. PubMed PMID: 7321110.
33. Stephens D. Caecoureterocele and concepts on the embryology and aetiology of ureteroceles. The Australian and New Zealand journal of surgery. 1971 Feb;40(3):239-48. PubMed PMID: 5279434.
34. Mendelsohn C. Using mouse models to understand normal and abnormal urogenital tract development. Organogenesis. 2009 Jan;5(1):306-14. PubMed PMID: 19568352. Pubmed Central PMCID: 2659372.
35. Glassberg KI, Braren V, Duckett JW, Jacobs EC, King LR, Lebowitz RL, et al. Suggested terminology for duplex systems, ectopic ureters and ureteroceles. The Journal of urology. 1984 Dec;132(6):1153-4. PubMed PMID: 6502807.
36. Brock WA, Kaplan GW. Ectopic ureteroceles in children. The Journal of urology. 1978 Jun;119(6):800-3. PubMed PMID: 660767.
37. Coplen DE, Duckett JW. The modern approach to ureteroceles. The Journal of urology. 1995 Jan;153(1):166-71. PubMed PMID: 7966763.
38. Chertin B, Rabinowitz R, Pollack A, Koulikov D, Fridmans A, Hadas-Halpern I, et al. Does prenatal diagnosis influence the morbidity associated with left in situ nonfunctioning or poorly functioning renal moiety after endoscopic puncture of ureterocele? The Journal of urology. 2005 Apr;173(4):1349-52. PubMed PMID: 15758799.
39. Chertin B, de Caluwe D, Puri P. Is primary endoscopic puncture of ureterocele a long-term effective procedure? Journal of pediatric surgery. 2003 Jan;38(1):116-9; discussion -9. PubMed PMID: 12592632.
40. Pesce C, Musi L, Campobasso P, Belloli G. Endoscopic and minimal open surgical incision of ureteroceles. Pediatric surgery international. 1998 Apr;13(4):277-80. PubMed PMID: 9553189.
41. Blyth B, Passerini-Glazel G, Camuffo C, Snyder HM, 3rd, Duckett JW. Endoscopic incision of ureteroceles: intravesical versus ectopic. The Journal of urology. 1993 Mar;149(3):556-9; discussion 60. PubMed PMID: 8437264.
42. Barroso U, Jr., Vinhaes AJ, Barros MS, Calado AA, Macedo A, Jr., Srougi M. Simplified upper pole nephrectomy: initial experience. International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology. 2005 Mar-Apr;31(2):157-60. PubMed PMID: 15877838.
43. Peters CA, Schlussel RN, Mendelsohn C. Ectopic Ureter, Ureterocele, and Ureteral Anomalies. 10th ed. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012. 30 p.
44. Ahmed S, Barker A. Single-system ectopic ureters: a review of 12 cases. Journal of pediatric surgery. 1992 Apr;27(4):491-6. PubMed PMID: 1522464.
45. Fernbach SK, Feinstein KA, Spencer K, Lindstrom CA. Ureteral duplication and its complications. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 1997 Jan-Feb;17(1):109-27. PubMed PMID: 9017803.
46. Gharagozloo AM, Lebowitz RL. Detection of a poorly functioning malpositioned kidney with single ectopic ureter in girls with urinary dribbling: imaging evaluation in five patients. AJR American journal of roentgenology. 1995 Apr;164(4):957-61. PubMed PMID: 7726056.
47. Weight CJ, Chand D, Ross JH. Single system ectopic ureter to rectum subtending solitary kidney and bladder agenesis in newborn male. Urology. 2006 Dec;68(6):1344 e1-3. PubMed PMID: 17169660.
48. Sen S, Ahmed S, Borghol M. Surgical management of complete ureteric duplication abnormalities. Pediatric surgery international. 1998 Jan;13(1):61-4. PubMed PMID: 9391209.
49. Roy Choudhury S, Chadha R, Bagga D, Puri A, Debnath PR. Spectrum of ectopic ureters in children. Pediatric surgery international. 2008 Jul;24(7):819-23. PubMed PMID: 18463883.
50. Wunsch L, Hubner U, Halsband H. Long-term results of treatment of single-system ectopic ureters. Pediatric surgery international. 2000;16(7):493-7. PubMed PMID: 11057550.
51. Mathews R, Jeffs RD, Maizels M, Palmer LS, Docimo SG. Single system ureteral ectopia in boys associated with bladder outlet obstruction. The Journal of urology. 1999 Apr;161(4):1297-300. PubMed PMID: 10081897.
52. Young DW, Lebowitz RL. Congenital abnormalities of the ureter. Seminars in roentgenology. 1986 Jul;21(3):172-87. PubMed PMID: 3523762.
53. Macedo Jr A. Ureter Retrocava. In: Macedo Jr A, Lima SVC, Streit D, Barroso Jr U, editors. Urologia Pediátrica. 2ª ed. São Paulo Rocca; 2004. p. 99-100.

Capítulo 105

Dr. Decio Streit
Dra. Marisa Montoro
Dr. Salvador Vilar Correia Lima

Refluxo vesicoureteral

Palavras-chave: refluxo, nefropatia de refluxo, endoscopia, cirurgia antirrefluxo, cintilografia renal, uretrocistografia

Introdução

Refluxo vesicoureteral (RVU) é a condição na qual há fluxo retrógrado de urina da bexiga para o trato urinário superior. Este é um evento anormal no ser humano, resultante de uma deficiência anatômica intrínseca à junção ureterovesical ou à elevação anormal da pressão vesical decorrente de uma obstrução vesicoureteral mecânica ou disfuncional. É um dos problemas mais comuns encontrados por urologistas pediátricos.[1-3] Embora a solução cirúrgica para esta anomalia esteja bem determinada há vários anos, a indicação para sua correção tem sido alterada continuamente. A detecção do refluxo geralmente é feita nos primeiros anos de vida inicialmente por meio do diagnóstico de infecção do trato urinário.[4,5] Em um grande número de casos o diagnóstico antenatal de hidronefrose pode revelar um RVU na avaliação pós-natal. Pode ser responsável por escaras pielonefríticas e estar associado com o dismorfismo renal congênito.[5,6]

O RVU primário é congênito e não está associado com doença neuromuscular ou obstrução de vias urinárias baixas, mas é decorrente do comprimento curto do ureter intravesical que não é eficiente na sua ação antirrefluxo e que pode ser geneticamente determinado. O RVU secundário é consequência de patologias urológicas, cuja doença de base pode estar associada a obstrução uretral ou doença neuromuscular, como bexiga neurogênica e disfunção vesical.[7]

Trata-se de doença relativamente comum na população pediátrica com potencial de produzir significativo dano renal por mecanismos nem sempre muito bem esclarecidos.

É sabido que bactérias podem atingir os rins ascendendo através da parede do ureter utilizando suas fímbrias. A incompetência do mecanismo valvular na junção ureterovesical faz com que esta ascensão ocorra com maior facilidade e precocidade ao mesmo tempo em que a pressão retrógrada exercida pelo refluxo torna o rim mais vulnerável ao fenômeno mais temido pelos urologistas que é a nefropatia do refluxo cujas consequências são bem conhecidas e incluem o aparecimento de cicatrizes renais em graus diversos que podem levar a perda de função renal e ao final a hipertensão arterial e insuficiência renal.[5,8-10]

Sabe-se que a maioria dos pacientes portadores de RVU não desenvolve cicatrizes renais e provavelmente não necessitarão qualquer tipo de tratamento. Por outro lado é difícil localizar com precisão os pacientes que podem ser deixados sem instituir qualquer tipo de tratamento. As recomendações para tratamento têm sido alteradas ao longo do tempo e, sem dúvida continuarão sofrendo alterações no futuro, principalmente por ser um assunto muito estudado, no qual novos dados originam mais questões a serem respondidas.[1,11-15] É digno de nota que o RVU é foco de mais de 150 trabalhos na literatura a cada ano.

História

Os primeiros relatos históricos do RVU foram a descrição de Galeno em 150 anos d.C. e muitos anos depois as de Leonardo da Vinci, sendo os primeiros a fazerem referências na medicina ocidental, quando atribuíram à junção ureterovesical a função de mediador do fluxo unidirecional de urina dos rins para a bexiga.[16]

Semblinow, em 1883, demonstrou experimentalmente que o refluxo é um achado normal em cães e coelhos.[17] Em sequência, Pozzi em 1893, foi o primeiro cirurgião a observar um caso de refluxo em humanos. Durante uma his-

terectomia constatou refluxo de urina do extremo distal de um ureter completamente seccionado inadvertidamente.[18]

As relações anatômicas do RVU foram esclarecidas gradativamente. Sampsom em 1903 demonstrou que o trajeto intravesical do ureter, assim como sua obliquidade, se acentua com o preenchimento progressivo da bexiga, contribuindo para criar um mecanismo antirrefluxo passivo. Sugeriu ainda associação entre o RVU e as lesões pielonefríticas do parênquima renal.[19]

Em 1929, Gruber definiu a relação anatômica da junção ureterovesical (JUV) e notou que a incidência de RVU variou com o comprimento do ureter intravesical e com o desenvolvimento do trígono que o cerca.[20] Meio século mais tarde, descobriu-se que a inflamação da mucosa vesical decorrente de infecção urinária é a causa do RVU. O mecanismo invocado produziria um edema na união ureterovesical, facilitando o refluxo de urina para o ureter.[21]

Em 1952, os estudos de Hutch em pacientes com bexiga neurogênica mostraram que o RVU pode ocorrer com o aparecimento de divertículo paraureteral. O divertículo traciona o meato ureteral fazendo desaparecer o apoio de sustentação do músculo detrusor ao ureter intravesical. O mesmo autor introduz o conceito de "maturação" da união ureterovesical em crianças. Segundo esta teoria, uma junção ureterovesical inicialmente incompetente se torna competente com o crescimento. Enfatiza a necessidade da realização de uretrocistografia miccional de rotina em todos os casos de infecção do trato urinário (ITU) em crianças e/ou hidronefrose para o diagnóstico de RVU.[9,22-24] Coube a este autor a introdução dos princípios básicos nos quais foram desenvolvidas praticamente todas as técnicas cirúrgicas utilizadas na atualidade, ou seja, a dissecção e criação de válvula antirrefluxo (Figuras 1 e 2).

Figura 1. *Técnica de Hutch. Dissecção do leito ureteral, para confecção de vávula sem desinserir o ureter.*

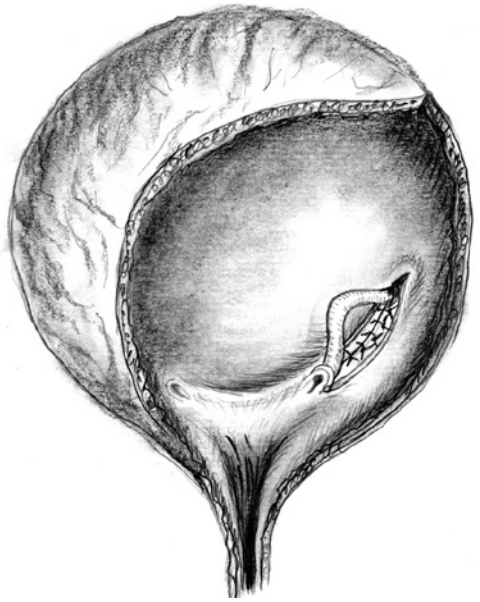
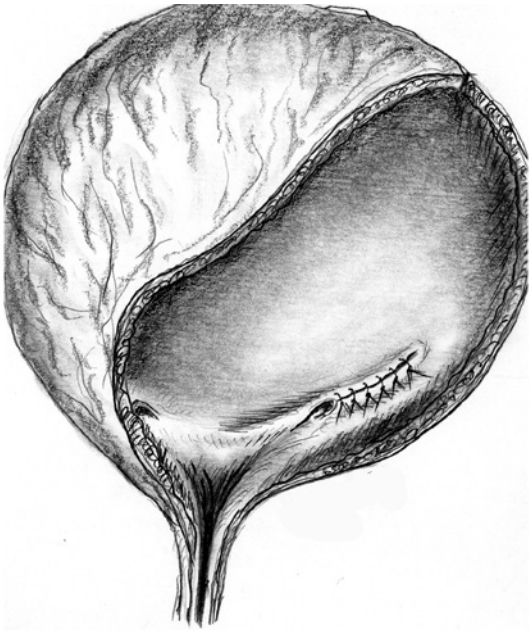


Figura 2. *Técnica de Hutch. Sutura de planos profundos e criação de válvula antirrefluxo.*



Hodson e Edwards (1959) descreveram a associação entre RVU e lesão renal denominando esta patologia de pielonefrite crônica atrófica de etiologia não obstrutiva. A teoria do chamado "*Big Bang*" proposta em 1981 por Ransley e Risdon enfatizava que a cicatriz renal ocorria após o primeiro ataque de pielonefrite e que outras cicatrizes eram pouco prováveis de acontecer na ausência de episódios repetidos de pielonefrite.[21] Nesse tempo foram sugeridas cirurgias para reconstrução da JUV e a cistografia foi introduzida para o diagnóstico e acompanhamento, mas as implicações clínicas do RVU continuaram sem esclarecimento, já que esses achados estavam presentes em outros mamíferos sendo considerado normal.

Epidemiologia

A incidência de RVU na infância ainda não está claramente definida em função de escassez de estudos prospectivos em crianças normais, assim como o fato de que o refluxo melhora com a idade.

A presença de refluxo em crianças assintomáticas é de 0,5 a 1%, mas a incidência aumenta para 29 a 50% em pacientes com ITU.[25] Kollerman, em 1974, relatou uma incidência de refluxo de 18,5% em 161 crianças estudadas, sendo mais frequente em irmãos de crianças com RVU e naquelas cujos pais apresentaram RVU (até 66%). A incidência em meninas negras é apenas 10% daquela observada nas caucasianas.[26]

A tendência de o RVU desaparecer espontaneamente ou persistir além da sua fase de resolução natural por causa de alterações na dinâmica vesical prejudica a determinação da real prevalência do refluxo em uma determinada população.

Sargent, em 2000, revisou 250 artigos da literatura para determinar a prevalência de RVU em crianças submetidas a cistografia. A prevalência de refluxo foi estimada em aproximadamente 30% nas crianças com ITU e 17% naquelas sem infecção.[27] Em crianças assintomáticas monitoradas por hidronefrose antenatal a prevalência de refluxo variou entre 15% em crianças com ausência de hidronefrose ou hidronefrose leve no ultrassom pós-natal e 38% no grupo de neonatos com variadas anomalias do trato superior no ultrassom pós-natal, incluindo hidronefrose, cistos renais e agenesia renal. Pela própria história natural de resolução espontânea do refluxo com o crescimento, a prevalência do refluxo vai ser menor nas crianças mais velhas, variando de 70% em crianças com menos de um ano até 5% nos adultos.[7,28]

Em um estudo com 117 crianças investigadas para refluxo após dilatação do trato urinário superior na fase fetal, 76% de crianças com refluxo eram do sexo masculino.[29] Um pouco mais tarde, a possibilidade de ter refluxo na presença de ITU é maior em homens que mulheres, apesar de a maior prevalência de refluxo em crianças maiores ocorrer no sexo feminino. Na realidade, o fator que determina a diferença na presença de refluxo entre homens e mulheres é a predisposição para ITU.[30] A maior incidência de ITU leva necessariamente a uma maior incidência de investigação e, dessa forma, detecção de RVU. As crianças circuncisadas têm menor incidência de refluxo que as não circuncisadas.[31]

Outros autores referem que ao nascimento 80% das crianças com refluxo são do sexo masculino, porém após os primeiros meses a incidência do sexo feminino aumenta e ultrapassa o sexo masculino numa proporção de 1:3. Essa variação sugere a presença de outros componentes multifatoriais na gênese do RVU, pois apesar de ser considerado congênito em recém-nascidos pode ser adquirido, particularmente em meninas, provavelmente por disfunção miccional.[14,27,32]

Com relação aos aspectos raciais, uma diferença estabelecida em vários estudos é a frequência 10 vezes menor de refluxo em crianças afrodescendentes. Além disso, o refluxo desaparece mais cedo nessa população. Tais diferenças devem envolver o retardo da maturação do mecanismo antirrefluxo nos pacientes da raça branca.[25]

Genética e hereditariedade

Como a maioria das anomalias geniturinárias, o RVU parece ter uma etiologia multifatorial, embora sem nenhuma dúvida, exista o componente genético. O refluxo é a anomalia hereditária mais comum do trato geniturinário.[33,34]

Um estudo de meta-análise realizado com irmãos de pacientes com refluxo sugere que a prevalência de refluxo entre irmãos é de aproximadamente 32%.[35] No entanto, pode ser menor em irmãos mais velhos (7%)[36] ou atingir 100% em irmãos gêmeos idênticos.[37] Este último achado apoia inegavelmente a ideia de que o RVU pode ser uma condição hereditária e que o modo de transmissão genética deve ser autossômico dominante e, provavelmente, muitos genes estão envolvidos.

Em um estudo retrospectivo de 123 irmãos selecionados de pacientes com refluxo, 44 (36%) demonstraram refluxo na cistografia miccional. Trinta e sete desses pacientes foram submetidos a estudo de imagem renal. Os achados ultrassonográficos foram anormais em 30% e a cintilografia renal, quando realizada, foi anormal em 28%. Entretanto, em irmãos maiores de dois anos as anomalias cintilográficas foram duas vezes mais comuns em todo o grupo de irmãos. Os autores concluíram que a lesão renal foi, portanto, progressiva nos irmãos mais velhos e propuseram avaliação precoce em irmãos de pacientes portadores de refluxo. Eles devem ser seguidos em um acompanhamento não invasivo da cortical renal antes de fazer uma investigação do refluxo propriamente dito.[38]

O maior estudo realizado entre irmãos foi em 1996, onde foram estudados 622 irmãos e encontraram 27% de refluxo (144 pacientes). A maioria tinha refluxo de baixo grau, mas a cintilografia mostrou presença de nefropatia de refluxo em 14%. A incidência de refluxo diminuiu após os sete anos, mas estava ainda presente em irmãos mais velhos.[39]

Refluxo fetal

O refluxo é um achado comum em neonatos com diagnóstico pré-natal de hidronefrose. A avaliação de 130 neonatos e crianças jovens com ultrassom pré-natal anormal, demonstrou a presença de refluxo em 49 crianças (38%), como o diagnóstico urológico mais comum nesses pacientes.[40]

A maioria dos estudos demonstra que 80% dos neonatos com refluxo que tiveram diagnóstico pré-natal, eram do sexo masculino. O refluxo é usualmente de maior grau e bilateral em meninos quando comparado com meninas. Uma obstrução uretral transitória tem sido sugerida para explicar este achado.[41]

Sillen em 1999 realizou um trabalho que demonstrava as diferenças dos padrões urodinâmicos, nos quais a hipercontratilidade com pressões de micção mais elevadas e de menor capacidade funcional são mais comuns em crianças do sexo masculino.[42]

Etiologia e patogenia

Normalmente o RVU é prevenido por uma unidade ureterovesical íntegra, a qual impede o retorno de urina para o ureter e o rim. Existe uma continuidade ureterotrigonal que é responsável por dois mecanismos que visam impedir o RVU.

Dois mecanismos são descritos com protetores contra o refluxo: o mecanismo passivo, que é formado pela ação valvular passiva e depende do comprimento do ureter submucoso e de sua relação com o diâmetro ureteral. Nele a pressão intravesical durante a micção comprime as paredes ureterais de encontro ao músculo detrusor. O outro mecanis-

mo é o mecanismo ativo, que é dependente de uma unidade funcional ureterotrigonal, formada pela musculatura trigonal do ureter e da bainha de Waldeyer que vão constituir duas camadas de musculatura trigonal e que se inserem na uretra posterior. O ureter terminal é móvel dentro da bainha ureteral de Waldeyer e durante a micção, com a contratura do músculo detrusor, há estiramento do ureter terminal com a oclusão de sua luz. Na fase de enchimento da bexiga, a parede vesical desliza extremamente sobre o ureter, aumentando assim, o comprimento do ureter submucoso ou intravesical.[7,28]

No RVU primário verifica-se geralmente hipoplasia da musculatura trigonal associada a diminuição do comprimento do ureter submucoso. A posição do meato ureteral é anormal, lateralizada, tendendo a se superpor ao hiato ureteral (ponto de penetração do ureter na musculatura vesical). Quanto mais lateralizado e de aspecto anormal o meato ureteral, mais intenso será o refluxo, maior será a incidência de lesões renais e menor a possibilidade de recuperação da patologia com medidas não cirúrgicas.

A nefropatia de refluxo (NR), termo introduzido por Bailey em 1973, caracteriza-se por uma imagem macroscópica demonstrando retração segmentar do parênquima renal por atrofia do córtex, adelgaçamento da papila e dilatação pielocalicial. Recém-nascidos podem mostrar o parênquima renal comprometido, sugerindo que a lesão pode ocorrer na vida intrauterina ou precocemente após o nascimento.[43]

A presença de escaras renais em recém-nascidos com refluxo, aos quais têm sido dados antibióticos profilaticamente e têm estado sem infecção, foi de 17 a 51%, apoiando a crença de que a insuficiência renal ao nascimento é provavelmente causada por displasia congênita.[44]

Vários fatores parecem colaborar na gênese das lesões renais associadas ao RVU: infecção, fator urodinâmico (efeito martelo d'água), extravasamento urinário e de seus componentes no interstício renal, e eventualmente, displasias renais.[45,46]

O fator urodinâmico causa dano parenquimatoso renal por aumento da pressão dentro da via excretora, como nos casos associados a hipertonia vesical (obstrução, bexiga neurogênica, dentre outros).[47] O refluxo calicotubular ou refluxo intrarrenal ocorre mais frequentemente nas papilas em que os túbulos coletores desembocam perpendicularmente a sua superfície. Essas papilas são frequentemente encontradas nos polos renais, onde preferencialmente se verificam as lesões renais iniciais, pelo extravasamento da urina.[48,49]

Por meio da imunofluorescência, detectou-se a presença da proteína de Tamm-Horsfall (PTH) na medula e no córtex renal em pacientes portadores de pielonefrite crônica, RVU e hidronefrose. Esta proteína é produzida na alça ascendente de Henle e no túbulo contornado distal e excretada na urina em grande quantidade. Sua localização no rim é para ser exclusivamente intratubular. Portanto, o achado de tal molécula no interstício confirmaria o extravasamento de urina, que causaria o dano renal.

Habib, revendo 100 peças de nefrectomia em crianças portadoras de uropatias malformativas, dentre elas 30 rins de refluxo, fez as seguintes constatações:

- Presença de elementos displásicos, confirmando anomalia de desenvolvimento embrionário (fator de displasia renal);
- Presença de infiltrados inflamatórios principalmente em áreas de displasia ou de hipoplasia segmentar, traduzindo infecção do parênquima renal (fator infeccioso);
- Presença de PTH no interstício, demonstrando refluxo intrarrenal.

As lesões podem estar associadas ao refluxo intenso, discreto ou, ocasionalmente, à ausência de refluxo (refluxo pregresso ou intermitente). A maioria das lesões é encontrada em pacientes com menos de cinco anos de idade, quando do diagnóstico. Após um surto de pielonefrite a lesão renal pode levar até dois anos para estabelecer-se radiologicamente. O tratamento não altera a evolução natural da lesão no local previamente acometido, mas pode prevenir lesões futuras.[50]

A hipertensão pode comprometer crianças com lesões renais difusas ou localizadas, mesmo após a cura do RVU e da ITU.

Diagnóstico

O diagnóstico do refluxo vesicoureteral deve ser orientado por parâmetros clínicos e imagenológicos. A constatação de infecção urinária recorrente impõe a realização de algum tipo de investigação por imagem que deve ter a ultrassonografia como primeira opção, dada a sua simplicidade de realização e informações de natureza morfológica que pode oferecer. A constatação de algum grau de estase no sistema urinário superior implica na realização de cistografia, que continua sendo o único exame capaz de confirmar o diagnóstico.

A cistografia deve ser preferencialmente realizada utilizando radiologia convencional, pois permite não só o diagnóstico, mas também a determinação do grau do refluxo, que é fator importante na escolha da modalidade de tratamento a ser instituído, mantendo-se como "padrão ouro" para a o diagnóstico do RVU. Uma modalidade de cistografia utilizando ultrassom vem sendo mais recentemente proposta por meio de tipos especiais de contraste e equipamentos que possuem transdutores especiais que permitem detectar o refluxo, mas esses equipamentos só podem ser utilizados em crianças mais velhas em função de suas características tecnológicas.[51]

Radioisótopos podem ser utilizados com a mesma finalidade. Apresentam a vantagem de aparentemente detectarem refluxos não diagnosticados pela cistografia radiológica, mas por outro lado não permitem detectar o grau da anomalia. Urografia excretora, tomografia computadoriza-

da ou ressonância magnética têm indicação excepcional em casos complexos como, por exemplo, a existência de duplicação do sistema excretor não esclarecido pelos métodos habituais.[35,52,53]

Cintilografia renal com DMSA

Uma vez diagnosticado o refluxo, a realização da cintilografia renal torna-se de fundamental importância, pois fornecerá dados sobre o grau de comprometimento da função renal. Uma vez injetado, o radiotraçador 99mTc DMSA é captado somente pela massa normalmente funcionante do túbulo proximal. Uma vez captado, o DMSA proporciona uma representação funcional do grau de filtração glomerular.[54] O fato de a pielonefrite prejudicar a captação tubular do radiofármaco faz com que essas áreas deixem de emitir fótons e que apareçam como áreas de captação deficiente ou ausente. Quando o tratamento adequado é instituído, essas áreas podem desaparecer, porém quando persiste o dano renal é irreversível.[55]

Estudos realizados em 1980 por Merrick demonstraram que a cintilografia com DMSA apresentava um grau de sensibilidade de 98% e uma especificidade de 92%. Embora alguns estudos tenham demonstrado que novas escaras podem surgir independentemente da presença de RVU, acredita-se que a resolução espontânea ou cirúrgica seja um fator benéfico no manuseio desta patologia, uma vez que foi previamente demonstrado que o refluxo estava presente em 22% a 39% dos pacientes com escaras renais.[56]

Embora avanços recentes em métodos diagnósticos como o SPECT (*single-photon emission computed tomography*) pareçam oferecer mais detalhes anatômicos da arquitetura cortical renal será necessário maior tempo de observação para demonstrar sua superioridade sobre a cintilografia convencional com DMSA.

Estudo urodinâmico

O estudo urodinâmico não faz parte do arsenal diagnóstico rotineiro de crianças portadoras de refluxo vesicoureteral, mas pode ser eventualmente indicado na presença de sintomas relativos ao trato urinário inferior. A utilização da urofluxometria associada à ultrassonografia pode oferecer informações valiosas na presença concomitante de sintomas relacionados ao trato digestivo inferior, especialmente constipação.

Classificação

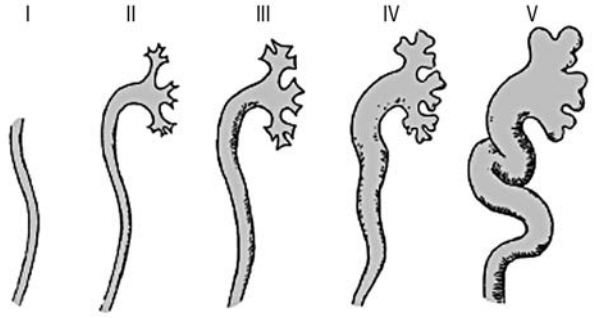
É de fundamental importância a determinação do grau de refluxo de acordo com o que foi estabelecido pelos Comitês, Associações e Sociedades Internacionais (*International Reflux Study Committee; European Association of Urology; European Society for Paediatric Urology; Society for Pediatric Urology; American Urological Association*).

O refluxo vesicoureteral é classificado em cinco categorias e isso se torna importante na decisão sobre o tipo de manuseio a ser estabelecido (Quadro 1 e Figura 3).

Quadro 1. *Classificação Internacional do Refluxo Vesicoureteral.*

Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV	Grau V
Refluxo que não alcança a pelve renal	Refluxo alcança a pelve renal sem dilatação do sistema coletor	Dilatação leve a moderada do ureter com ou sem acotovelamento do ureter	Dilatação moderada do ureter com ou sem acotovelamento do ureter	Dilatação grosseira e acotovelamento do ureter
Pode ter graus variáveis de dilatação do ureter	Infundíbulos normais	Dilatação moderada do sistema coletor ou deformidade mínima dos infundíbulos	Dilatação moderada do sistema coletor	Dilatação acentuada do sistema coletor
		Dilatação moderada do sistema coletor	Infundíbulos deformados, porém com impressão das papilas ainda visíveis	Impressões papilares não são mais visíveis
				Pode haver refluxo intraparenquimatoso

Figura 3. *Classificação Internacional do Refluxo Vesicoureteral. Adaptada de Antoine E. Khoury e Darius J. Bägli.*



Adaptada de Antoine E. Khoury e Darius J. Bägli. (Figura 122-3 in Campbell's Urology, Saunders, 2010, cap. 122. Vesicoureteral reflux. p: 3250 – 3292).

Tratamento

A decisão de não tomar qualquer atitude diante do diagnóstico de refluxo vesicoureteral mesmo em graus mínimos não é recomendada, mesmo sabendo-se que o estabelecimento de programa de quimioproflaxia não garante o surgimento de infecções.[44] Talvez o mais racional seja definir as condutas como conservadoras e cirúrgicas, sendo as condutas cirúrgicas subdivididas em tratamento cirúrgico convencional e tratamento endoscópico. Desse modo, abordaremos o tratamento em duas categorias:

Tratamento conservador

A principal finalidade do tratamento conservador é impedir o surgimento de infecção urinária febril. Esta conduta baseia-se na premissa de que o refluxo pode desaparecer espontaneamente especialmente em crianças mais jovens e com refluxo de baixo grau. Esta resolução costuma ser tomada para 80% dos refluxos de grau I-II e de 30 a 50%

em refluxos de graus III a V, com seguimento de 4 a 5 anos. Desaparecimento espontâneo é raro em caso de doença bilateral de alto grau.[57]

O refluxo vesicoureteral habitualmente não produz dano renal na ausência de infecção sem obstrução do trato urinário inferior. Por outro lado, não existem evidências de que pequenas escaras possam causar hipertensão arterial, insuficiência renal ou problemas durante a gravidez. Essas alterações só costumam acontecer quando existe lesão renal bilateral severa. O tratamento conservador inclui observação vigilante, profilaxia antibiótica intermitente ou permanente.

Exercícios de fisioterapia vesicoesfincteriana estão indicados nos casos em que exista disfunção do trato urinário inferior. A circuncisão durante a primeira infância deve ser considerada como parte do tratamento conservador uma vez que reduzirá o risco de infecção em crianças normais.[58]

Diagnóstico e tratamento de disfunções intestinais têm papel importante no manuseio conservador da criança portadora de refluxo vesicoureteral. Uma abordagem prática talvez fosse utilizar profilaxia antibiótica como manuseio inicial até se ter certeza de que a criança não tem disfunção miccional, o que ocorreria após o abandono do uso de fraldas. Vigilância ativa a partir daí poderia indicar se a profilaxia antibiótica deveria ser restabelecida ou se algum procedimento cirúrgico poderia ser planejado. Essas decisões muitas vezes dependerão da experiência e preferências do profissional responsável pelo paciente.

O acompanhamento regular com exames de imagens como ultrassonografa, cintilografa com DMSA e cistografia miccional, com radioisótopos ou raios X, devem ser considerados parte desse manuseio conservador apesar de não haver consenso geral no que diz respeito à frequência da realização destes.[59]

Tratamento cirúrgico

Podemos dividir o tratamento cirúrgico do refluxo vesicoureteral em cirurgias convencionais e endoscópicas. O tratamento endoscópico normalmente se refere às injeções realizadas sob os meatos ureterais através de cistoscópio. Há tratamentos endoscópicos através de laparoscopia assistida ou não por robótica tanto transperitoneal quanto intravesical, aplicando técnicas de cirurgia aberta, mas que não serão descritas neste capítulo por ser mais um exercício técnico sem vantagens evidentes para os pacientes, na opinião dos autores deste capítulo.

Diversas técnicas cirúrgicas com abordagem intra ou extravesical têm sido propostas através dos tempos. Todas apresentam como finalidade precípua o restabelecimento do mecanismo valvular da junção ureterovesical por meio do alongamento da porção do ureter terminal que ficará entre a mucosa e a musculatura detrusora. Todas têm demonstrado que são seguras com um índice muito baixo de complicações e percentuais de cura bastante satisfatórios que vão de 92 a 98% de acordo com relatos da literatura.[60]

Nas técnicas cirúrgicas com abordagem intravesical o cruzamento transtrigonal proposto por Cohen parece ser a mais popular e tem o inconveniente de dificuldade de cateterismo endoscópico dos ureteres. Implantação supra-hiatal descrita originalmente por Politano-Leadbetter e infra-hiatal como proposto por Glenn-Anderson oferecem resultados semelhantes em termos de cura do refluxo vesicoureteral.

A técnica de abordagem extravesical como originalmente descrita por Lich-Gregoir, também apresenta resultados satisfatórios e deve ser utilizada com cautela em casos de doença bilateral pelo potencial de desenvolvimento de retenção urinária pós-operatória. Todas as técnicas mencionadas apresentam altos percentuais de sucesso na cura do refluxo.[61-64]

Alguns ensaios com técnicas de abordagem laparoscópica no tratamento do refluxo vesicoureteral começam a surgir na literatura, mas necessitam observação de longo prazo dada a sua complexidade tecnológica que inclui o uso de robótica além do seu alto custo.[65]

As opções técnicas abertas podem ser de abordagem intravesical e extravesical. Todas essas técnicas objetivam criar um túnel entre a mucosa e a musculatura vesical. Esse túnel deve ter um comprimento de 4 a 5 vezes o diâmetro do ureter para se obter uma válvula que impeça adequadamente o refluxo da urina intravesical para o ureter.

Os princípios fisiológicos para que não haja refluxo após o reimplante vesicoureteral convencional são:

- A criação de suporte constante ao ureter sobre a musculatura vesical, independentemente do grau de enchimento da bexiga;
- O colabamento da mucosa do ureter que percorre o novo trajeto dentro da bexiga, que aumenta conforme a elevação das pressões intravesicais.

Esses princípios não impedem a propagação do bolo urinário, pelas ondas peristálticas ureterais, para o interior da bexiga.

Preparo do paciente para o reimplante:

Pacientes com disfunção miccional podem ter um índice menor de sucesso no reimplante. Idealmente, esta disfunção deve ser tratada previamente e o paciente deve estar sem infecção urinária por algumas semanas antes da cirurgia. Em casos de exceção, em que a profilaxia usual da infecção urinária não é eficaz, pode ser necessário manter o paciente com sonda de demora, com lavagem contínua com soro fisiológico associado a solução antisséptica. A reação inflamatória da cistite dificulta a dissecção em consequência de a mucosa vesical ficar mais friável e aumentar o sangramento.

O uso de laxante prévio diminui o desconforto ao evacuar no pós-operatório. Compressão à base da bexiga pelo intestino repleto pode aumentar as contrações vesicais involuntárias e a dor. Em pacientes com constipação intesti-

nal crônica o estímulo ao esvaziamento colônico prévio é muito aconselhável.

O paciente é posicionado em decúbito dorsal, com elevação discreta da pelve com compressas ou campo cirúrgico dobrado sob a região do sacro.

No sexo feminino as pernas são abduzidas para facilitar sondagem uretrovesical quando necessária no transoperatório.

Não é solicitado ao paciente que tem controle urinário esvaziar a bexiga previamente. Se estiver com a bexiga vazia, enchimento com soro fisiológico até a metade da capacidade, através de sonda uretrovesical pode ser de auxílio, principalmente em reimplante extravesical.

Incisões

A incisão transversa de Pfannenstiel é apropriada para a quase totalidade dos procedimentos de reimplante a céu aberto. Em alguns casos, quando há cirurgia prévia e também em adultos, a incisão de oblíqua, lateral de Gibson pode ser mais adequada para obter uma exposição unilateral mais ampla.

Após a incisão de Pfannenstiel da pele e gordura subcutânea, cria-se um plano entre a gordura e a aponeurose, cefalicamente quase até o umbigo e distalmente até o púbis. Dessa forma pode-se abrir a aponeurose verticalmente na linha média. Nos procedimentos transvesicais, a bexiga, tracionada por duas pinças paralelas de Allis é aberta verticalmente com eletrocautério.

Fixação da parede vesical à aponeurose, às 12, 3, 6 e 9 horas, com pontos de Mononylon 2-0 ou 3-0, facilita o afastamento a seguir das paredes vesicais. Diversos afastadores autoestáticos podem ser úteis em manter a bexiga aberta e com sua base apropriadamente exposta para realizar o reimplante ureteral. O afastador mais utilizado é o de Denis Browne. Inserção de gazes fechadas no teto da bexiga, antes de se colocar o afastador, favorece sua elevação e exposição adequada do trígono e meatos ureterais.

Dissecção intravesical dos ureteres:

O procedimento de dissecção dos ureteres é comum a todas as técnicas de reimplante transvesical. Deve ser meticuloso para não traumatizar o ureter e sua vascularização. Após identificação do meato ureteral é introduzido cateter uretral plástico, de diâmetro adequado ao do ureter - normalmente de 4 a 14 Fr (Figura 4). A seguir o meato ureteral é fixado ao cateter com ponto em U no meato com fio que tenha agulha pequena e delicada (Mersilene 5-0 ou 4-0 é uma boa opção), ficando o cateter no interior do "U". O fio então é amarrado ao cateter para permitir a tração adequada do cateter e do ureter. Com o cateter levemente tracionado realiza-se incisão da mucosa até aproximadamente a musculatura detrusora, circundando o meato ureteral, idealmente com eletrocautério com uma ponteira agulhada. Então, introduz-se uma pinça mosquito, às 6 horas da incisão circular, com a sua parte côncava voltada para o ureter. A abertura da pinça faz a divulsão da musculatura.

Esta manobra pode ser repetida em outros locais da incisão circular. Com uma pinça Mixter delicada pode-se circundar o ureter além do detrusor e, tracionando-a fica fácil seccionar o que restou das fibras musculares. Procede-se a liberação do ureter dos tecidos extravesicais, com o auxílio de uma bola de gaze (torunda, isopito, etc) em ponta de pinça Kocher. Cuidado especial para não lesar o canal deferente. Obtém-se assim uma liberação generosa do ureter, de vários centímetros, para o interior da bexiga (Figura 5).

Figura 4. *A bexiga adequadamente exposta com afastador de Denis-Browne. Identificados os meatos ureterais, o ureter a ser reimplantado é cateterizado.*

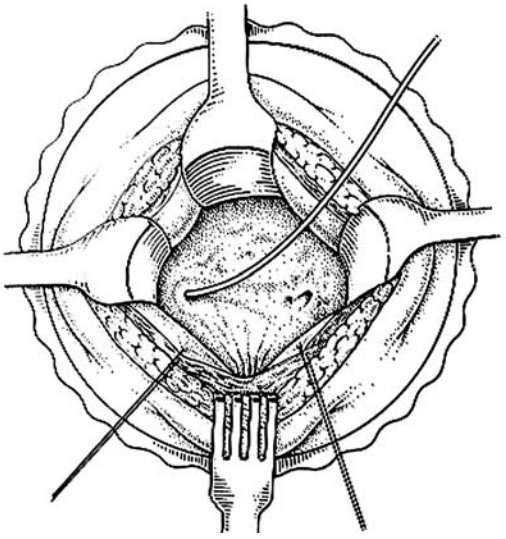
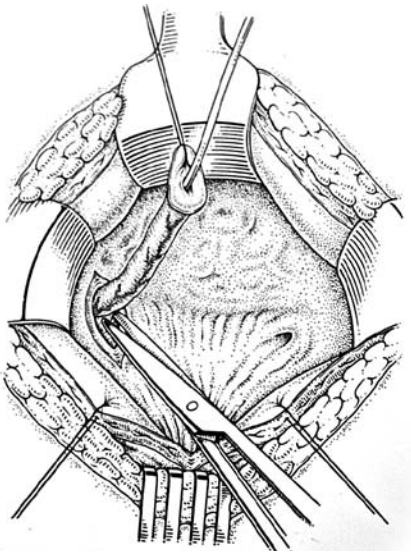
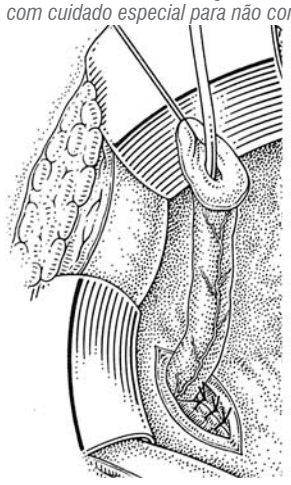


Figura 5. *Ureter tracionado para o interior da bexiga, após liberação da parede vesical e tecidos periureterais extravesicais.*



Nos procedimentos em que o ureter continuará passando por seu hiato original, como esse orifício é muito calibroso em torno do ureter deve ter sua musculatura suturada com alguns pontos absorvíveis (Vicryl, PDS, Monocryl). Essa aproximação deve permitir que o ureter não fique comprimido, obstruindo-o (Figura 6). Nos casos de duplicidade ureteral, como os ureteres são unidos em sua porção distal, realiza-se a dissecção e reimplante dos dois, em bloco, mesmo sendo só um deles com patologia.

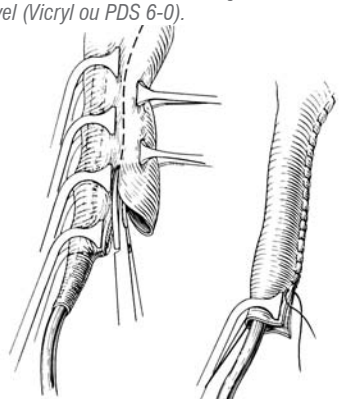
Figura 6. *O detrusor do hiato, após a dissecção do ureter, deve ser fechado longitudinalmente, com cuidado especial para não comprimir o ureter.*



- **Megaureter**

Quando o ureter for muito dilatado, pode ser necessária uma redução de extremidade para ser viável um reimplante com a relação túnel/diâmetro do ureter de 1:4 ou 1:5. Houve época em que se realizava uma plástica extensa do ureter, também visando uma peristalse mais eficaz. Atualmente se faz o afilamento somente do ureter terminal, praticamente só a parte que for percorrer o túnel submucoso (Figura 7). O ureter redundante, após sua dissecção, é removido. Ao se retirar uma tira longitudinal do ureter, que é removida na ureteroplastia, deve ser de sua face lateral, com o objetivo de preservar sua vascularização.

Figura 7. *Redução do calibre distal do megaureter com exérese de uma tira da face lateral para preservar a vascularização. Os bordos são suturados com fio absorvível (Vicryl ou PDS 6-0).*



Descrição das técnicas de reimplante vesicoureteral convencional

a) Técnica de Politano-Leadbetter

Esta técnica foi a precursora das outras descritas a seguir.[66] Foi utilizada de forma universal por décadas. Sua hegemonia foi perdida principalmente pela técnica de Cohen. Porém, seu domínio pelo urologista lhe confere uma alternativa que pode ser útil em ocasiões especiais.

Na técnica de Politano-Leadbetter eleva-se o hiato criado pela dissecção com afastador de pálpebra para permitir a visualização adequada das estruturas posteriores à bexiga (inclusive o peritônio).

Com extremo cuidado para não transfixar nenhuma estrutura retrovesical, com uma pinça de Mixter cria-se um orifício na parede vesical 2-3 cm acima do hiato ureteral (Figura 8). O ureter é relocado através deste orifício, que se torna o novo hiato (Figura 9). A musculatura detrusora do meato ureteral prévio é suturada longitudinalmente com alguns pontos de fio absorvível (Cathcut cromado, Vycril, PDS) número 4-0. Libera-se a mucosa lateral à musculatura suturada, aproximadamente 0,5 cm para permitir sua sutura posteriormente sobre o ureter.

É criado um túnel submucoso com uma tesoura delicada, entre o hiato original e o novo, por onde o ureter é passado (Figura 10). A extremidade ureteral excedente é seccionada e desprezada. O novo meato ureteral é fixado à extremidade distal do hiato antigo, com PDS 5-0. Com a aproximação dos bordos de mucosa do hiato antigo sobre o ureter completa-se o novo túnel submucoso (Figura 11).

Figura 8. *Técnica de Politano-Leadbetter: o desenho da esquerda mostra a pinça Mixter introduzida no hiato ureteral original após a dissecção intravesical do ureter, com o peritônio afastado cranialmente. O desenho da direita ilustra a ponta da Mixter no local escolhido para o novo hiato ureteral. Nesse ponto a parede vesical é perfurada.*

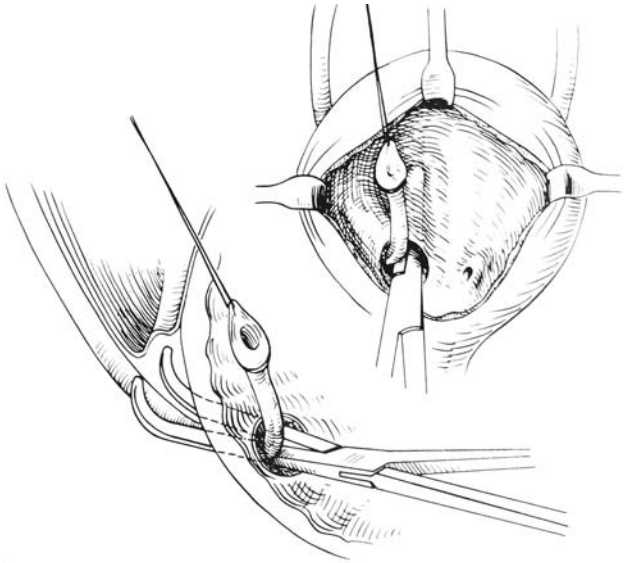


Figura 9. Técnica de Politano-Leadbetter: desenho da relocação do ureter do hiato original para o novo hiato.

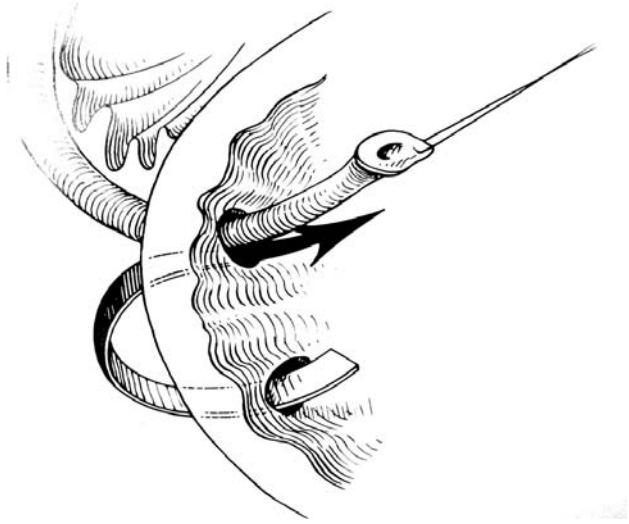


Figura 10. Técnica de Politano-Leadbetter: após o fechamento da musculatura do antigo hiato, é criado um espaço entre a mucosa e a musculatura vesical, com uma tesoura delicada. Este espaço é o túnel por onde o ureter é guiado, do seu novo hiato ao antigo, onde se localizará o seu novo meato.

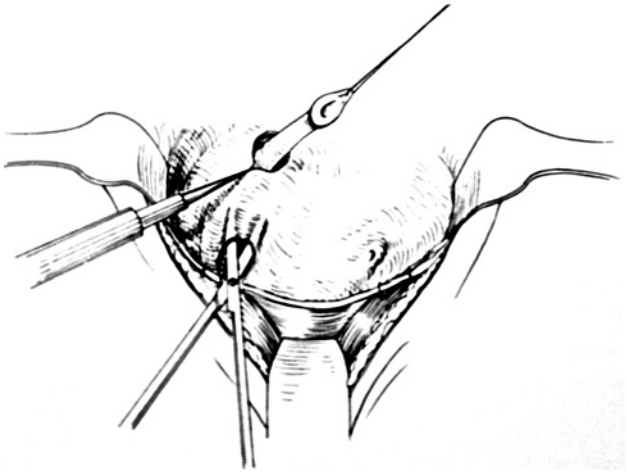


Figura 11. Técnica de Politano-Leadbetter: o novo meato ureteral é suturado à musculatura e mucosa no local de seu antigo hiato. A mucosa aberta do novo hiato ureteral é suturada.

b) Técnica de Cohen

Entre as alternativas de reimplante vesicoureteral aberto, esta é a mais utilizada, por permitir um túnel de comprimento adequado na maior parte dos casos, maior facilidade de domínio técnico, menor possibilidade de complicações e bom índice de sucesso.

Esta técnica consiste em, depois de realizada a dissecção previamente descrita e a musculatura do hiato ureteral suturada, na confecção de túnel submucoso transverso, até a proximidade do meato ureteral contralateral. Em reimplante unilateral o novo meato deve ser localizado superiormente ao não reimplantado (Figuras 12, 13 e 14). Nos casos de reimplante bilateral, os túneis submucosos são paralelos (Figuras 15 e 16). Na impossibilidade de confecção de dois túneis, eles podem percorrer um único, mais amplo. Em alguns casos é inevitável tecnicamente que os dois não fiquem cruzados, o que não tem contraindicação.[63]

Figura 12. Técnica de Cohen: após dissecção intravesical do ureter a ser reimplantado e suturada a musculatura excessivamente aberta do hiato, é criado um túnel submucoso por onde o ureter será guiado. Em reimplante unilateral, o novo meato deve localizar-se acima do meato do ureter contralateral.

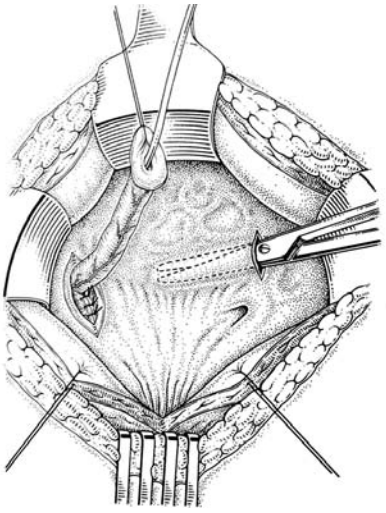


Figura 13. Técnica de Cohen em reimplante unilateral: a figura ilustra a passagem do ureter através do túnel submucoso.

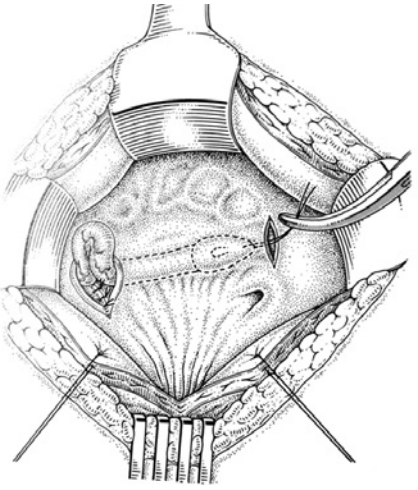


Figura 14. Técnica de Cohen: relação dos ureteres e seus meatos após reimplante unilateral.

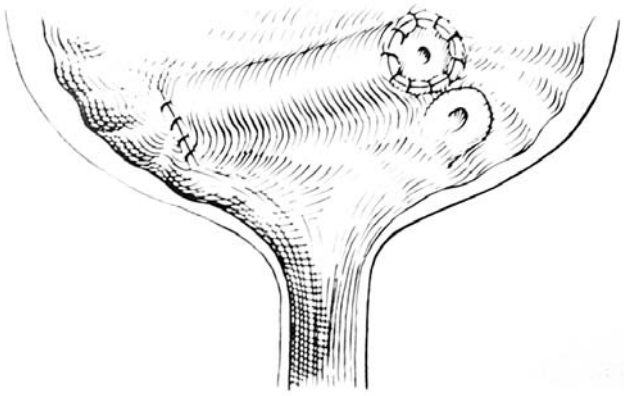


Figura 15. Técnica de Cohen: confecção do segundo túnel em reimplante bilateral.

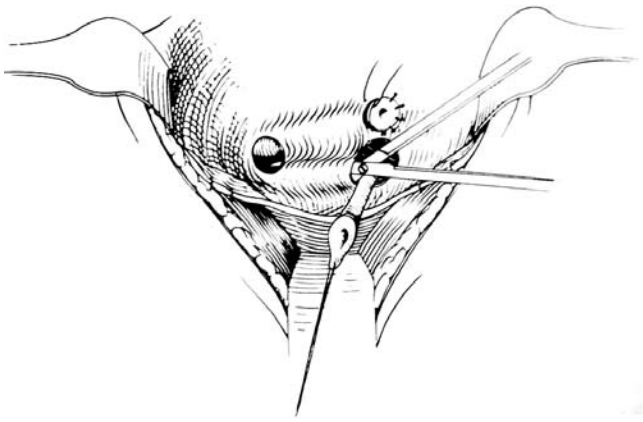
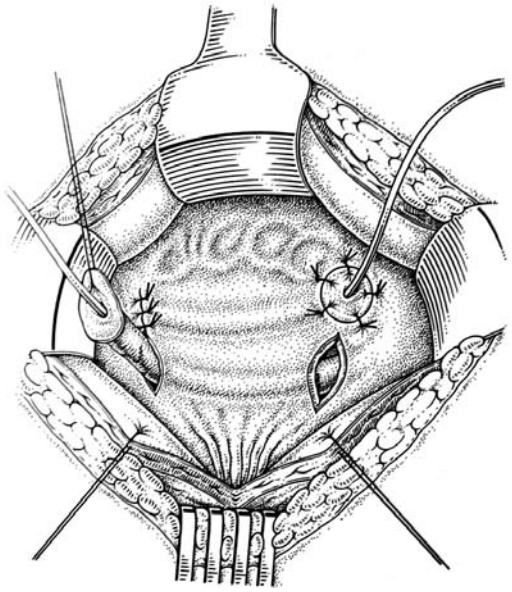


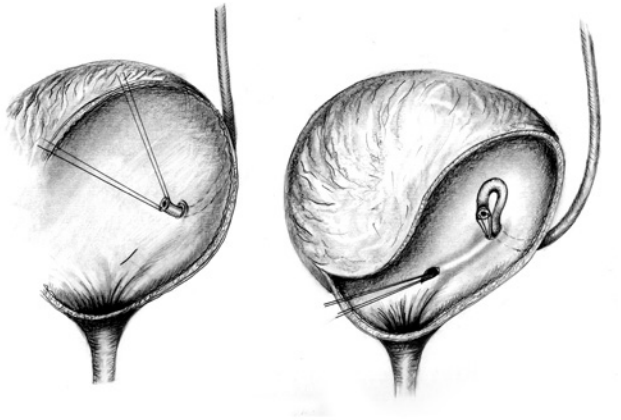
Figura 16. Técnica de Cohen em reimplante bilateral: os túneis são confeccionados de forma que os ureteres sejam reimplantados paralelamente.



c) Técnica de Glenn-Anderson

Nos casos em que a distância entre o meato ureteral e o colo vesical é ampla, esta opção técnica pode ser uma boa e simples alternativa. Confecciona-se um túnel entre o hiato original e a proximidade do colo vesical, onde o ureter é relocado[67,68] (Figura 17).

Figura 17. Técnica de Glenn-Anderson: após a dissecção do ureter intravesical (à esquerda), há confecção de túnel em direção ao colo vesical (à direita).



d) Técnica de Paquin com *Psoas Hitch*

A técnica de Paquin consolidou-se com a alternativa de realizar a fixação da bexiga no músculo *psoas*. A imobilização da porção da bexiga conferida pelo *psoas hitch*, evita que o ureter sofra angulação e possível obstrução conforme a repleção vesical. Também permite a confecção de um túnel longo como muitas vezes se faz necessário em ureteres muito dilatados. Fixando a bexiga em um local mais cranial também possibilita a exérese de porção distal de ureter patológico, situações em que o ureter torna-se mais curto. É uma ótima opção para reimplante de megaureteres e em casos de reoperações.[58,69]

Em crianças com bexiga normal é possível realizar o procedimento bilateralmente. Em adultos pode ser necessária uma liberação da bexiga dos tecidos circunvizinhos para realizar o reimplante dos dois lados.

No tratamento de obstruções do ureter distal ele pode ser individualizado extravesicalmente e seccionado acima do local da obstrução. O coto patológico é deixado aberto.

Com uma torunda em ponta de Kocher empurra-se a porção laterossuperior da bexiga em direção ao músculo *psoas* para escolher o local adequado para fixar a bexiga a ele. A fixação se faz com dois pontos de lenta absorção (PDS 2-0 ou 3-0) lateralmente ao local do novo hiato. Esses pontos transfixam as camadas seromuscular da parede vesical e o *psoas* (Figura 18). Faz-se a dissecção do túnel submucoso (Figura 19), o ureter é passado por ele e a extremidade é fixada ao detrusor e mucosa que o circunda (Figura 20).

Figura 18. *Técnica de Paquin com psoas hitch: ilustração da bexiga aberta, fixada no músculo psoas com 2 pontos e a dissecção para criação de túnel submucoso.*

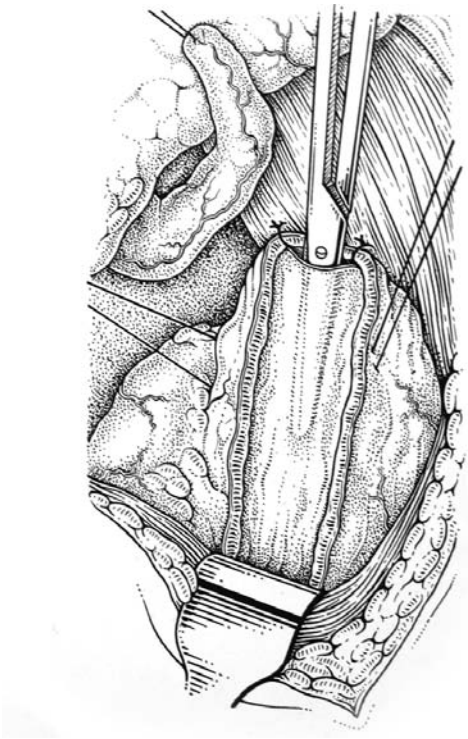


Figura 19. *Técnica de Paquin com psoas hitch: o ureter foi passado pelo túnel submucoso e sua extremidade suturada na musculatura e mucosa vesical, em seu novo meato.*

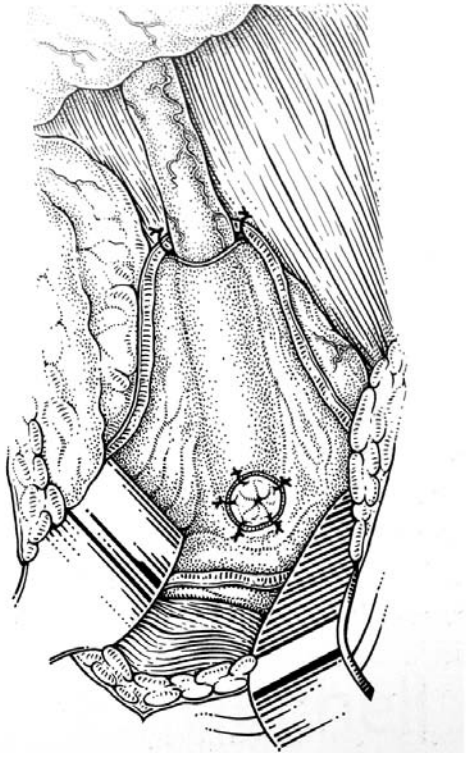
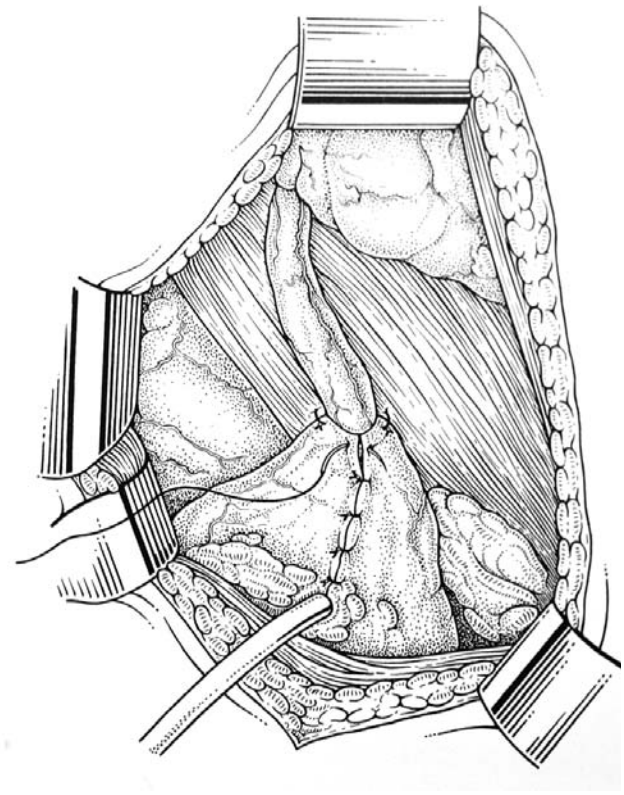


Figura 20. *Técnica de Paquin com psoas hitch: fechamento da bexiga. Ver a entrada do ureter na bexiga, sem angulação.*

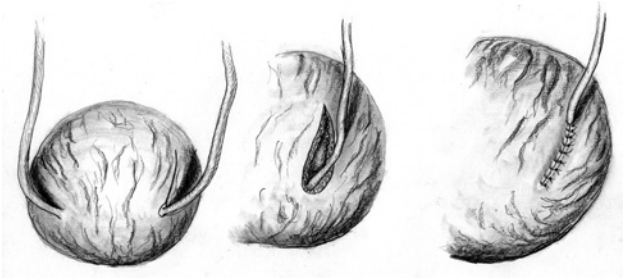


e) Técnica de reimplante extravesical de Lich-Gregoir

Mais conhecida como técnica de Gregoir. Como os autores descreveram a técnica no mesmo período, alguns preferem denominá-la com o nome dos dois, Lich-Gregoir.[69,70] Esta alternativa consiste em abordar o ureter lateralmente à bexiga e confeccionar o novo túnel ureteral com secção extravesical. Com isto apresenta a vantagem de não levar a uma cistite traumática como nas técnicas de abordagem intravesical e o pós-operatório é significativamente menos desconfortável e sem hematúria macroscópica. Nos casos de cirurgia bilateral simultânea há alguns relatos de disfunção miccional com retenção urinária por poucos dias.

Após a abertura da parede abdominal a bexiga, em repleção média, é afastada para a linha média até o ureter ser identificado. Os 3-4 cm distais do ureter são meticulosamente dissecados e ele é reparado com fita cardíaca ou similar. Então, a adventícia e detrusor são seccionados cuidadosamente até a mucosa (Figura 21). Esta incisão vesical deve ser vertical ao meato ureteral. Se esta incisão não tiver essa orientação, poderá haver angulação e obstrução do ureter conforme o grau de enchimento vesical. O índice de sucesso desta alternativa técnica situa-se em 95%.[60]

Figura 21. Técnica de Lich-Gregoir. A figura central demonstra que a incisão da serosa e muscular da bexiga deve seguir o trajeto normal da trajetória do ureter. A figura à direita mostra a sutura seromuscular sobre o ureter, constituindo um túnel antirrefluxo.



Tratamento endoscópico

O tratamento endoscópico do refluxo vesicoureteral, descrito em 1981 por Matouscheck, com injeção de substância sob o meato ureteral segue os mesmos princípios das cirurgias abertas: dar uma sustentação ao meato ureteral e colabando suas mucosas.[71] A injeção endoscópica de substâncias que reforçam o mecanismo antirrefluxo só obteve aceitação universal nos últimos 10 anos com o desenvolvimento de novas substâncias, já que o tetrafuoretileno (Teflon) não conseguiu aceitação da comunidade científica global especialmente pelas dificuldades técnica de injeção e relatos de migração a distância.[49,72]

A partir de então, esforços têm se voltado para descobrir uma substância ideal para a injeção e muitos avanços têm sido realizados nesse sentido. Idealmente a substância deve ter baixa viscosidade, que torne fácil a sua injeção através de agulha longa. Deve permanecer definitivamente no local injetado, sem apresentar possibilidade de migração para outros órgãos. Apresentar biocompatibilidade, sem possibilidade de rejeição ou de gerar reação imunológica.

Pasta de Teflon (*polytetrafluoroethylene*) foi amplamente utilizada, principalmente na Europa. Macroplastique® (*polydimethysiloxane*), incorre no mesmo problema do Teflon, na dificuldade de injeção por sua alta viscosidade. Com a liberação para uso nos Estados Unidos, pelo FDA, o Deflux® (copolímero de dextranômero/ácido hialurônico), o tratamento endoscópico ganhou aceitação no meio urológico americano e o procedimento passou a ser utilizado em ampla escala naquele país. Porém, com o tempo o volume injetado de Deflux® pode diminuir e haver uma recidiva do refluxo.

De dezenas de produtos testados e utilizados em grande escala, Vantris® (copolímetro de poliacrilato -poliálcool - CPP) é atualmente o produto que apresenta as características do produto ideal e tem sua utilização liberada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Tecnicamente, o paciente sob sedação anestésica é submetido a cistoscopia e através de agulha inserida no elemento de trabalho do cistoscópio é realizada a injeção. O ideal é injetar o produto na localização a 6 horas do meato ureteral (Figura 22). Nos meatos não muito abertos (refluxos moderados) a perfuração da agulha é realizada aproximadamente a 2 mm distais ao meato, introduzindo em torno de 3-4 mm da agulha sob a mucosa, sobre a lâmina própria e adequada. Nos meatos muito abertos, em refluxos severos, os resultados podem ser melhores realizando-se uma punção 1-2 mm no interior do ureter e outra como mencionado para meatos não tão abertos. Normalmente o volume injetado varia de 3 mm a 1 mL por meato ureteral. Se a extremidade da agulha for a um plano muito profundo o produto não fará a elevação subureteral idealizada.

O objetivo é obter uma elevação como um morro, em que o meato ureteral fique no topo e os bordos fiquem horizontalizados (Figura 23). Se ocorrer perfuração de um vaso e sangramento no local da punção, deve-se aguardar até que cesse.

Os índices de sucesso na cura do refluxo dependem do seu grau, substância injetada e experiência do cirurgião, pois há uma curva de aprendizado, se houver outra anomalia associada, como duplicidade ureteral ou disfunção miccional. Em não sendo alcançado o sucesso na primeira injeção, o procedimento pode ser repetido. Análises estatísticas de urologistas com grande experiência com o método, utilizando Teflon variam de 76% após uma injeção e 85% após a segunda[73] e 87% após a primeira e 93% depois da segunda injeção, em refluxos de grau III a V.[74] Resultados recentes com a injeção de Vantris® têm demonstrado 88,6% de cura do refluxo com uma injeção.[75] Por se constituir de partículas hidrofílicas, aparentemente o volume do material injetado permanece inalterado, o que deve diminuir a recidiva do refluxo.

Normalmente se faz uma ultrassonografia do aparelho urinário em torno de um mês após o procedimento, para descartar a possibilidade de obstrução. Uretrocistografia ou cistografia direta com radioisótopos para avaliar o resultado da injeção em 3-4 meses. A única complicação é a persistência do refluxo. Não havendo a cura, muitas vezes observa-se uma diminuição do grau do refluxo. Obstrução ureterovesical é extremamente rara e mais passível de acontecer em ureteres dilatados, com uma musculatura de má qualidade e com peristalse muito comprometida.

A grande vantagem do tratamento endoscópico é a sua característica de não invasividade e a possibilidade de reinjeção que melhora os resultados em termos de cura do refluxo. A falta de homogeneidade dos estudos com injeção dos diversos agentes é outro fator que impõe alguma limitação ao seu uso universal.

Figura 22. *Tratamento do refluxo com injeção endoscópica subureteral. O material é injetado na porção distal e inferior do ureter, reforçando o mecanismo antirrefluxo.*

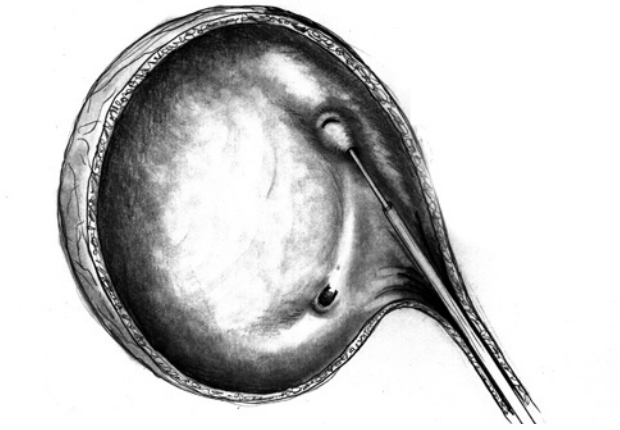
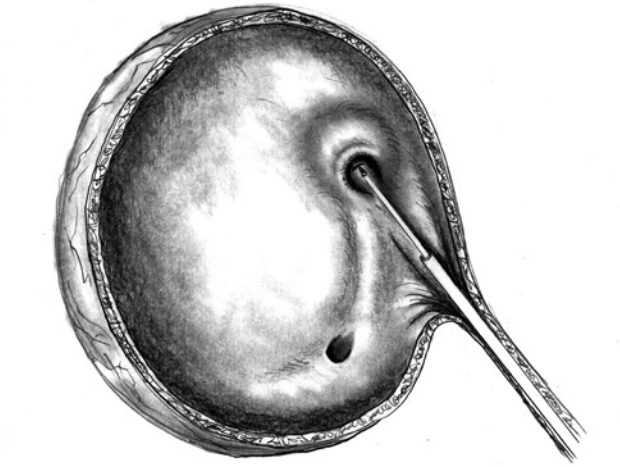


Figura 23. *Tratamento do refluxo com injeção endoscópica transureteral. A parede ureteral é transfixada posteriormente a uma distância de aproximadamente 0,5 cm da extremidade inferior do meato ureteral, com injeção do agente expansor que reforçará o mecanismo antirrefluxo.*



Referências

1. Routh, J.C., et al., Vesicoureteral reflux: current trends in diagnosis, screening, and treatment. Eur Urol. 61(4): p. 773-82.
2. Darge, K. and H. Riedmiller, Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. World J Urol, 2004. 22(2): p. 88-95.
3. Venhola, M., et al., Occurrence of vesicoureteral reflux in children. Acta Paediatr. 99(12): p. 1875-8.
4. Estrada, C.R., et al., Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children with a history of prenatal hydronephrosis--should voiding cystourethrography be performed in cases of postnatally persistent grade II hydronephrosis? J Urol, 2009. 181(2): p. 801-6; discussion 806-7.
5. Soylu, A., et al., Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol, 2008. 23(12): p. 2227-32.
6. Mingin, G., Vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal scarring: sorting it all out. J Urol, 2008. 180(5): p. 1884-5.
7. Tekgul, S., et al., EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. Eur Urol. 62(3): p. 534-42.
8. Jaukovic, L., et al., Renal scintigraphy in children with vesicoureteral reflux. Indian J Pediatr, 2009. 76(10): p. 1023-6.
9. Hodson, C.J., et al., The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). Br J Radiol, 1975. Suppl 13: p. 1-26.
10. Filly, R., et al., Development and progression of clubbing and scarring in children with recurrent urinary tract infections. Radiology, 1974. 113(1): p. 145-53.
11. Craig, J.C., et al., Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. N Engl J Med, 2009. 361(18): p. 1748-59.
12. Keren, R., Management of primary vesicoureteral reflux in children: editorial commentary. Pediatr Clin North Am. 59(4): p. 835-8.
13. Fonseca, F.F., F.Y. Tanno, and H.T. Nguyen, Current options in the management of primary vesicoureteral reflux in children. Pediatr Clin North Am. 59(4): p. 819-34.
14. Skoog, S.J., et al., Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. J Urol. 184(3): p. 1145-51.
15. Elder, J.S., et al., Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol, 1997. 157(5): p. 1846-51.
16. Polk, H.C., Jr., Notes on Galenic Urology. Urol Surv, 1965. 15: p. 2-6.
17. Alksen, J., Zur pathologie der duech Bacterien bewinkten ambsteifen dennephritis “1883 dissertation”. P folia Urol, 1907(1): p. 338.
18. Pozzi, S., Ureteroverletzung Beilaparotomia. Zentrlbl Gyncol, 1893(17): p. 97.
19. Sampson, J., Scending renal infections: with special reference to the reflux of urine from the bladder into the ureters as an etiological factor in its causation and maintenance. J Hopkins Hosp Bul, 1903(14): p. 334.
20. Gruber, G., A comparative study of the intravesical ureter in man and experimental animals. J Urol, 1929(21): p. 567.
21. Ransley, P.G. and R.A. Risdon, The pathogenesis of reflux nephropathy. Contrib Nephrol, 1979. 16: p. 90-7.
22. Smellie, J.M., Reflections on 30 years of treating children with urinary tract infections. J Urol, 1991. 146(2 (Pt 2)): p. 665-8.
23. Hutch, J.A., Vesico-ureteral reflux in the paraplegic: cause and correction. J Urol, 1952. 68(2): p. 457-69.
24. Hutch, J.A., F. Hinman, Jr., and E.R. Miller, Reflux as a cause of hydronephrosis and chronic pyelonephritis. J Urol, 1962. 88: p. 169-75.
25. Askari, A. and A.B. Belman, Vesicoureteral reflux in black girls. J Urol, 1982. 127(4): p. 747-8.
26. Kollermann, M.W., [Over-evaluation of the pathogenetic importance of the vesico-ureteral reflux in childhood]. Z Urol Nephrol, 1974. 67(8): p. 573-7.
27. Sargent, M.A., What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? Pediatr Radiol, 2000. 30(9): p. 587-93.
28. Agostiniani, R. and P. Mariotti, The natural history of vesicoureteral reflux. J Matern Fetal Neonatal Med. 24 Suppl 1: p. 2-3.
29. Ring, E., et al., Primary vesicoureteral reflux in infants with a dilated fetal urinary tract. Eur J Pediatr, 1993. 152(6): p. 523-5.
30. Shopfner, C.E., Vesicoureteral reflux. Five-year re-evaluation. Radiology, 1970. 95(3): p. 637-48.
31. Weiss, R., et al., Characteristics at entry of children with severe primary vesicoureteral reflux recruited for a multicenter, international therapeutic trial comparing medical and surgical management. The International Reflux Study in Children. J Urol, 1992. 148(5 Pt 2): p. 1644-9.
32. Van Batavia, J.P., et al., Prevalence of Urinary Tract Infections and Vesicoureteral Reflux Amongst Children with Lower Urinary Tract Dysfunction. J Urol.
33. Hunziker, M. and P. Puri, Familial vesicoureteral reflux and reflux related morbidity in relatives of index patients with high grade vesicoureteral reflux. J Urol. 188(4 Suppl): p. 1463-6.
34. Noe, H.N., et al., The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. J Urol, 1992. 148(6): p. 1869-71.
35. Hollowell, J.G. and S.P. Greenfield, Screening siblings for vesicoureteral reflux. J Urol, 2002. 168(5): p. 2138-41.
36. Connolly, L.P., et al., Natural history of vesicoureteral reflux in siblings. J Urol, 1996. 156(5): p. 1805-7.

37. Kaefer, M., et al., Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. Pediatrics, 2000. 105(4 Pt 1): p. 800-4.
38. Houle, A.M., et al., Impact of early screening for reflux in siblings on the detection of renal damage. BJU Int, 2004. 94(1): p. 123-5.
39. Wan, J., et al., Sibling reflux: a dual center retrospective study. J Urol, 1996. 156(2 Pt 2): p. 677-9.
40. Zerin, J.M., M.L. Ritchey, and A.C. Chang, Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. Radiology, 1993. 187(1): p. 157-60.
41. Avni, E.F., et al., A hypothesis for the higher incidence of vesico-ureteral reflux and primary megaureters in male babies. Pediatr Radiol, 1992. 22(1): p. 1-4.
42. Sillen, U., et al., Comparison of urodynamic and free voiding pattern in infants with dilating reflux. J Urol, 1999. 161(6): p. 1928-33.
43. Bailey, R.R., Vesico-ureteric reflux and reflux nephropathy. Kidney Int Suppl, 1993. 42: p. S80-5.
44. Fanos, V. and L. Cataldi, Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. Lancet, 2004. 364(9446): p. 1720-2.
45. Beiraghdar, F., et al., Predisposing factors for renal scarring in children with urinary tract infection. Saudi J Kidney Dis Transpl. 23(3): p. 532-7.
46. Lee, Y.J., J.H. Lee, and Y.S. Park, Risk factors for renal scar formation in infants with first episode of acute pyelonephritis: a prospective clinical study. J Urol. 187(3): p. 1032-6.
47. Sillen, U., Bladder dysfunction in children with vesico-ureteric reflux. Acta Paediatr Suppl, 1999. 88(431): p. 40-7.
48. Fukui, S., M. Watanabe, and K. Yoshino, Intrarenal reflux in primary vesicoureteral reflux. Int J Urol.
49. Uldall, P., O. Frookjaer, and K. Kaas Ibsen, Intrarenal reflux. Acta Paediatr Scand, 1976. 65(6): p. 711-5.
50. Habib, Z., et al., Fanconi's anemia with solitary crossed renal ectopia, vesicoureteric reflux, and genital abnormalities. Pediatr Surg Int, 2000. 16(1-2): p. 136-7.
51. Riccabona, M., G. Fritz, and E. Ring, Potential applications of three-dimensional ultrasound in the pediatric urinary tract: pictorial demonstration based on preliminary results. Eur Radiol, 2003. 13(12): p. 2680-7.
52. Chang, S.L., T.J. Caruso, and L.D. Shortliffe, Magnetic resonance imaging detected renal volume reduction in refluxing and nonrefluxing kidneys. J Urol, 2007. 178(6): p. 2550-4.
53. Riccabona, M., et al., Scintigraphy and sonography in reflux nephropathy: a comparison. Nucl Med Commun, 1993. 14(4): p. 339-42.
54. Taylor, A., Jr., Quantitation of renal function with static imaging agents. Semin Nucl Med, 1982. 12(4): p. 330-44.
55. Rushton, H.G., et al., Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis in children: evaluation with 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. J Urol, 1992. 147(5): p. 1327-32.
56. Hoberman, A., et al., Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. N Engl J Med, 2003. 348(3): p. 195-202.
57. Noe, H.N., The long-term results of prospective sibling reflux screening. J Urol, 1992. 148(5 Pt 2): p. 1739-42.
58. Paquin, A.J., Jr., Ureterovesical anastomosis: the description and evaluation of a technique. J Urol, 1959. 82: p. 573-83.
59. Drew, J.H. and C.M. Acton, Radiological findings in newborn infants with urinary infection. Arch Dis Child, 1976. 51(8): p. 628-30.
60. Arap, S., et al., The extra-vesical antireflux plasty. Statistical analysis. Urol Int, 1971. 26(3): p. 241-51.
61. Gregoir, W., [the Surgical Treatment of Congenital Vesico-Ureteral Reflux]. Acta Chir Belg, 1964. 63: p. 431-9.
62. Glenn, J.F. and E.E. Anderson, Distal tunnel ureteral reimplantation. Trans Am Assoc Genitourin Surg, 1966. 58: p. 37-41.
63. Cohen, M.H. and M.B. Rotner, A new method to create a submucosal ureteral tunnel. J Urol, 1969. 102(5): p. 567-8.
64. Brueziere, J., [Leadbetter-Politano operation in the treatment of vesico-ureteral reflux in children. Indications, technic and outcome]. Ann Chir Infant, 1966. 7(1): p. 67-76.
65. Marchini, G.S., et al., Robotic assisted laparoscopic ureteral reimplantation in children: case matched comparative study with open surgical approach. J Urol. 185(5): p. 1870-5.
66. Politano, V.A. and W.F. Leadbetter, An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. J Urol, 1958. 79(6): p. 932-41.
67. Glenn, J.F. and E.E. Anderson, Technical considerations in distal tunnel ureteral reimplantation. J Urol, 1978. 119(2): p. 194-8.
68. Gonzales, E.T., J.F. Glenn, and E.E. Anderson, Results of distal tunnel ureteral reimplantation. J Urol, 1972. 107(4): p. 572-5.
69. Woodard, J.R. and G. Keats, Ureteral reimplantation: Paquin's procedure after 12 years. J Urol, 1973. 109(5): p. 891-4.
70. Lich, R., Jr., L.W. Howerton, and L.A. Davis, Childhood urosepsis. J Ky Med Assoc, 1961. 59: p. 1177-9.
71. Matouschek, E., [Treatment of vesicorenal reflux by transurethral teflon-injection (author's transl)]. Urologe A, 1981. 20(5): p. 263-4.
72. Mackie, G.G., H. Awang, and F.D. Stephens, The ureteric orifice: the embryologic key to radiologic status of duplex kidneys. J Pediatr Surg, 1975. 10(4): p. 473-81.
73. Puri, P., G.K. Ninan, and R. Surana, Subureteric Teflon injection (STING). Results of a European survey. Eur Urol, 1995. 27(1): p. 71-5.
74. Schulman, C.C. and A.M. Sassine, Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. Eur J Pediatr Surg, 1992. 2(1): p. 32-4.
75. Ormaechea, M., et al., New tissue bulking agent (polyacrylate polyalcohol) for treating vesicoureteral reflux: preliminary results in children. J Urol. 183(2): p. 714-7.

Capítulo 106

Dr. Riberto Liguori
Dr. Herick Bacelar

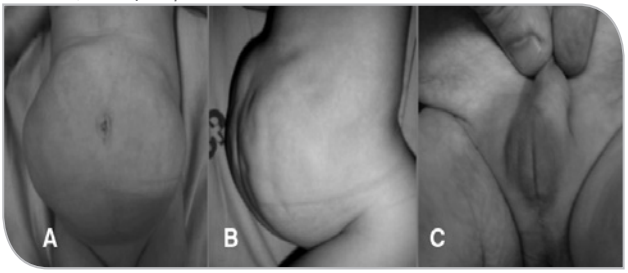
Síndrome de "*prune belly*"

Palavras-chave: síndrome de "*prune belly*", musculatura abdominal, criptorquidia bilateral, dilatações geniturinárias, abdominoplastia, Monfort

Introdução

A síndrome de "*prune belly*" (SPB) também conhecida como síndrome de Eagle-Barret[1-3] é caracterizada por uma variedade de anomalias, sendo três as características principais desta síndrome, que são: deficiências (ausência total ou parcial) da musculatura do reto abdominal; criptorquidia intra-abdominal bilateral e anomalias do trato urinário (principalmente dilatações)[1,3-5] (Figura 1). O nome da síndrome advém da característica do abdômen (*belly*) dessas crianças que se assemelha a uma ameixa seca (prune). O primeiro a descrever as características do abdômen dessas crianças foi Frolish em 1839 e o primeiro a descrever a tríade clássica da síndrome foi Parker em 1895. O termo "*prune belly*" foi usado pela 1ª vez por Osler em 1901.[3,4] Outras anomalias podem estar associadas à síndrome principalmente nos trato respiratório e gastrointestinal, bem como nos sistemas cardíaco e musculoesquelético.[2-4,6]

***Figura 1**. Aspectos da síndrome de "prune belly": A e B- Ausência da musculatura abdominal dando um aspecto de "ameixa seca" à parede do abdômen; C- Criptorquidia bilateral.*



A incidência da síndrome varia de 1:26.000 até 1:40.000 nascimentos.[7] Um recente estudo epidemiológico citou uma incidência de 3,76 casos por 100.000 meninos nascidos-vivo.[6] A grande maioria (95%) dos pacientes são meninos com a forma completa, ou seja, com os três componentes da síndrome.[7] Os outros 5% são formados por meninas (que apresentam alterações na parede abdominal e no trato urinário, mas mantêm as gônadas intactas) ou por meninos com a síndrome incompleta (*pseudoprune-belly*).[3-5, 8, 9]

A patogênese desta síndrome continua controversa e indeterminada e existem atualmente várias teorias que tentam explicar a gênese da SPB como a teoria de que um defeito intrínseco do trato urinário seria responsável pela dilatação ureteral e ascite fetal[10-13] ou de que haveria um defeito do saco vitelino que seria responsável pelos sinais da síndrome[14] ou de que um defeito na placa lateral do mesoderma entre a 3ª e 10ª semana estaria implicado na gênese da SPB.[15,16] A teoria mais aceita, entretanto é a de que uma obstrução infravesical transitória num período inicial da gravidez estaria associada à dilatação do trato urinário o que por vezes pode provocar ascites fetal e oligoidrâmnio.[2,4,5,7,17] Existe uma variação desta última teoria que advoga que em vez de uma obstrução transitória existe uma canalização tardia da uretra provocando então o mesmo efeito que uma obstrução transitória.[18]

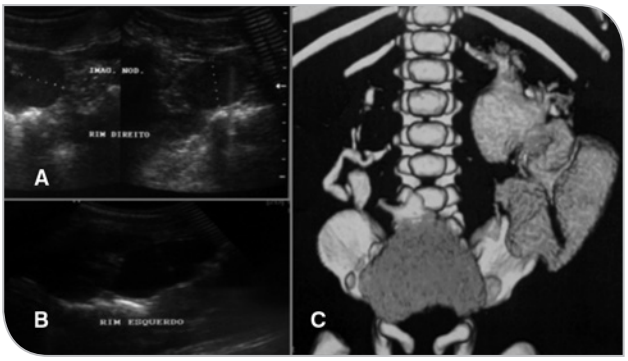
Características clínicas da síndrome de "*prune belly*"

As alterações encontradas na SPB podem ser divididas em anomalias do trato geniturinário e anomalias extragenitais.[19]

Anomalias geniturinárias

O sistema geniturinário é amplamente afetado nesta síndrome, porém de maneira bastante diversa. Assim sendo, podemos ter pacientes com rins normais e pacientes com rins displásico[20], podendo inclusive haver diferentes graus de hidronefrose e/ou displasia em cada rim de um mesmo paciente (Figura 2). Não há, entretanto relação entre o grau de dilatação do ureter e pelve renal e a gravidade da displasia renal[21,22] e não há relação entre o grau de flacidez abdominal e a gravidade da dilatação renal.

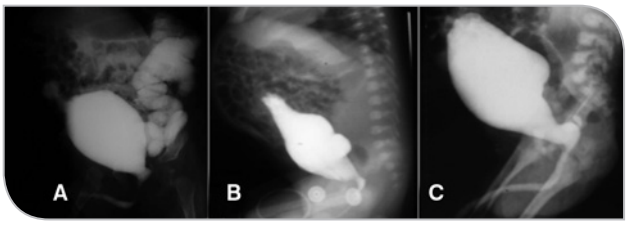
***Figura 2**. Dilatação renal na síndrome de "prune belly": A e B- USG demonstrando hidronefrose bilateral; C- Tomografia computadorizada do mesmo paciente mostrando displasia renal à direita e ureterohidronefrose à esquerda.*



Tanto no ureter como na bexiga há uma diminuição da quantidade de músculo liso e aparente substituição desse músculo por um tecido conectivo fibroso.[23-25] Os ureteres estão quase sempre muito dilatados, apresentando frequentemente tortuosidade (Figura 2C) e peristalse ineficaz, promovendo consequente estase no trato urinário superior, o que pode levar a infecção. O refluxo vesicoureteral está presente em até 75% dos casos[21,26,27] (Figura 3A). A bexiga também tem sua capacidade bastante aumentada e em função do divertículo de úraco pode ter uma aparência de ampulheta na uretrocistografia (Figuras 3B e 3C). A parede da bexiga é lisa, com espessura variável e sem trabeculações, a não ser que haja obstrução desta. O úraco pode estar patente em 25% dos casos[14], o colo vesical é alargado e os meatos ureterais estão lateralizados no trígono. Funcionalmente esses pacientes apresentam uma sensibilidade diminuída e uma capacidade vesical aumentada além de força contrátil fraca o que leva a um resíduo pós-miccional elevado.

A uretra prostática é alongada vai se afunilando em direção à uretra membranosa e a próstata é hipoplásica, o que dá o aspecto típico de uretra triangular na uretrocistografia (Figura 3C). Pode ocorrer obstrução em até 20% dos casos[28], decorrentes de lesões obstrutivas nesse segmento. A uretra anterior geralmente é normal, mas pode ocorrer tanto megalouretra como atresia uretral[29,30] (só compatível com a vida se úraco patente).

***Figura 3**. Uretrocistografia (UCM) de crianças com síndrome de "prune belly": A - UCM demonstrando refluxo vesicoureteral à esquerda com dolicomegaureter e hidronefrose.; B - UCM mostrando bexiga de capacidade aumentada e com divertículo de úraco; C - Percebe-se colo vesical e uretra prostática alargados.*



Os testículos fazem parte da tríade clássica dessa patologia e são tipicamente criptorquídicos e intra-abdominais bilateralmente. Geralmente estão localizados próximo aos ureteres dilatados na altura do cruzamento com os vasos ilíacos. Pode haver anomalias testiculares intrínsecas[31], pois a histologia dos testículos dos pacientes com "*prune belly*" geralmente, antes de 1 ano de idade, não difere da dos pacientes controle sem a síndrome[32], porém azoospermia e consequente infertilidade é a regra nos pacientes adultos com SPB[33] (Tabela 1).

***Tabela 1**. Resumo das anomalias relacionadas ao sistema geniturinário.*

Anomalias do sistema geniturinário	
Localização	**Características**
Rins	Normais ou hidronefróticos, displásicos ou com defeitos tubulares O grau de dilatação não prediz a gravidade da displasia renal O grau de flacidez abdominal não se relaciona com a hidronefrose
Ureter	Frequentemente dilatados e tortuosos Peristalse anormal e em até 75% dos casos há RVU associado O ureter distal é mais afetado que o proximal
Bexiga e úraco	Bexiga com capacidade amentada e com colo vesical alargado Meatos ureterais lateralizados no trígono (favorece o RVU) Divertículo de úraco. Úraco patente em 25% dos casos
Próstata e uretra posterior	Uretra prostática alongada e próstata hipoplásica Atresias, válvulas, divertículos ou membranas (20% de obstrução)
Uretra anterior	Geralmente normal. Pode haver megalouretra ou atresia
Testículos	Criptorquidicos e intra-abdominais bilateralmente Há anomalias testiculares intrínsecas e azoospermia

Anomalias extragenitais

Além da anomalia na parede abdominal característica da síndrome, outras anomalias não relacionadas ao trato geniturinário podem ocorrer em até 75% dos pacientes. O defeito da parede abdominal é o sinal mais característico da síndrome que em função da ausência ou deficiência

muscular da parede do abdômen dá o aspecto característico de abdômen em ameixa seca. Se não operados, esses pacientes podem apresentar um abdômen em forma de barril quando maiores, além de anomalias no tórax, sendo mais vulneráveis a doenças respiratórias, em consequência de tosse ineficaz.[3] A marcha não é afetada nessas crianças, mas há um atraso para iniciá-la e alterações musculoesqueléticas como *equinovarus*, escoliose congênita (Figura 4), covinhas na face lateral do joelho, displasia do quadril, torcicolo congênito, etc., estão presentes em 23 a 45% dos casos.

Figura 4. *Presença de alterações osteomusculares na síndrome de "prune belly". Perceba a escoliose lombar (lordose) e o pectus scavatum.*

Resumidas na tabela 2, as principais características não relacionadas ao sistema geniturinário nesta síndrome.[34-39]

Tabela 2*. Resumo das alterações não relacionadas ao sistema geniturinário.*

Anomalias não geniturinárias	
Localização	**Características**
Parede abdominal	Ausência ou deficiência da musculatura
Cardíacas 25%	Duto arterial patente; Defeito no septo atrial ou ventricular Tetralogia de Fallot
Pulmonar 58%	Hipoplasia pulmonar Pneumonias ou atelectasias no pulmão
Ortopédicas 23 a 45%	Equinovarus; escolioses congênitas; covinhas na lateral do joelho; displasia do quadril; torcicolo congênito; pectus scavatum
Gastrointestinais 25 a 30%	Constipação intestinal; megacólon adquirido Má rotação intestinal / volvos; atresisas / estenoses Torção esplênica; gastroquise; onfalocele; anomalias anorretais

Diagnóstico e avaliação pós-natal

O ultrassom (USG) antenatal permite a identificação de uropatias fetais e o melhor planejamento terapêutico.[5] E hoje comum que o diagnóstico seja feito no 3º trimestre da gestação.[40] A presença de distensão abdominal, bexiga dilatada com conteúdo hipoecoico, oligoidrâmnio, hidroureter bilateral e por vezes hidronefrose são achados ultrassonográficos dessa síndrome no período pré-natal[41] que podem estar associados a achados compatíveis com as anomalias associadas.[4,40,41] O principal diagnóstico diferencial nesta fase é a Válvula de Uretra Posterior (VUP) que pode se apresentar com oligoidrâmnio, bexiga dilatada, porém com paredes espessadas e na uretra posterior um sinal característico com aparência de buraco de fechadura (*keyhole*).[40,41]

Várias classificações foram propostas para a SPB, porém nenhuma atende completamente todo o espectro da síndrome.[5] A classificação mais utilizada foi proposta por Woodard em 1978 e divide os pacientes em 3 grupos conforme as características antenatais e anatômicas ao nascimento.[4,40,42]

- O grau 1 é a forma mais severa da doença apresentando-se com displasia renal acentuada e hipoplasia pulmonar. Está presente em 20% dos pacientes configurando um quadro semelhante à síndrome de Potter e resulta em praticamente 100% de mortalidade nos primeiros dias de vida[3-5,40], sendo que os que sobrevivem geralmente são aqueles casos que apresentam atresia uretral e úraco patentes.[20]
- O grau 2 é constituído pelo paciente com os achados clássicos da síndrome em que há um envolvimento moderado a severo do trato urinário fetal sem oligoidrâmnio severo e hipoplasia pulmonar. O prognóstico nesse grupo depende do grau de displasia renal existente, muitas vezes a dilatação ureteropiélica pode ser importante, porém sem displasia renal correspondente.[4,40] A presença de infecção do trato urinário (ITU) recorrente pode promover insuficiência renal e sepse nessas crianças.
- O grau 3 é aquele em que as crianças têm função renal preservada e trato urinário menos afetado. O prognóstico é bom, mas a ITU recorrente pode mudar a boa evolução nesse grupo.[3,4,40]

O recém-nato com SPB deve ser avaliado clinicamente quanto à função respiratória e urinária ao nascimento. Muitas dessas crianças podem precisar de suporte ventilatório e portanto, cuidados em unidade de terapia intensiva.[2,6,42] Em um recente estudo epidemiológico nos EUA foi verificado que 48% dos neonatos com SPB necessitaram de intubação orotraqueal e ventilação mecânica e 8% necessitaram de drenagem do tórax.[6]

O balanço hidroeletrolítico é muito importante nessas crianças. A perda de sódio é frequente bem como a necessidade de repô-lo. A ureia e a creatinina devem ser rigorosamente monitoradas na 1ª semana de vida, a fim de se identificar precocemente a perda da função renal.[2] Com objetivo de preservar a função renal deve-se iniciar

antibioticoprofilaxia para evitar uma ITU num sistema com estase urinária e potencial para refluxo vesicoureteral (RVU) e consequentes escaras renais ou até sepses.

O exame físico deve ser realizado precocemente e a palpação do rim. Ureter dilatado ou bexiga cheia são indícios de uma obstrução mais importante. USG seriado deve ser realizado a fim de quantificar o parênquima renal bem como identificar uma ureterohidronefrose progressiva. Nos pacientes com função renal estável a UCM pode ser postergada, mas naqueles com piora da função renal, ureter muito dilatado, resíduo aumentado e úraco patente necessitam de investigação adicional com UCM para determinar anomalias uretrais, o grau de dilatação da bexiga, a presença de RVU e a presença de anomalias uracais.[2,19] A cintilografia renal com DMSA ajuda a visualizar o parênquima renal e possíveis escaras. A cintilografia com DTPA e Furosemida se mostra inábil para determinar obstrução nesses sistemas dilatados.[19]

Tratamento

O tratamento cirúrgico dos pacientes com SPB é controverso e deve ser tomado conforme a gravidade da patologia. Quando há displasia renal severa associada a hipoplasia pulmonar (Grau 1) o prognóstico é bastante reservado e a mortalidade é elevada apesar das possíveis medidas tomadas para descomprimir o trato urinário. Quando o grau de displasia renal e de hipoplasia pulmonar é pouco intenso nenhum tratamento inicial deve ser instituído e se os níveis séricos de creatinina estiverem abaixo de 0,7 mg/dl poderemos inicialmente acompanhar essas crianças para uma abordagem um pouco mais tardia.[19]

As crianças com grau 2 da SPB devem ser avaliadas individualmente a fim de determinarmos o melhor momento para a intervenção.

Quando o esvaziamento vesical é deficitário e há ITU de repetição, uma vesicostomia pode ser benéfica. Nos casos de estenose ou atresia de uretra pode ser realizada dilatação da uretra por meio da colocação de um cateter na uretra fixado à glande e realização de vesicostomia. Quando ocorre azotemia progressiva especialmente quando associada a oligoidrâmnio intraútero está indicada a descompressão do trato urinário mais comumente com nefrostomia, quando podemos aproveitar para fazer uma biopsia renal a fim de diferenciar displasia renal de obstrução. Uma abordagem alternativa seria realizar uma pielostomia seguida por reconstrução total em um estágio (remodelagem ureteral e reimplante bilateral, cistoplastia redutora, orquidopexia e abdominoplastia).

Na década de 70 era postulado um tratamento agressivo logo no 1º mês de vida com cistorredução, modelagem e reimplante dos ureteres e orquidopexia bilateral, contudo esta abordagem foi desencorajada, a fim de se ter mais segurança cirúrgica com a criança um pouco maior.[43] Nos últimos 25 anos o tratamento continua controverso.[19] A reconstrução extensiva do trato urinário começou a dividir espaço com tratamentos mais conservadores que têm por objetivo manter a drenagem adequada do trato urinário por meio de cateterismo intermitente limpo (CIL) protegendo-o contra infecção com profilaxia antibiótica. Nesses casos a reconstrução estaria indicada apenas se houver deterioração do trato urinário apesar do tratamento conservador.[44] A abdominoplastia introduzida por Monfort em 1991 desempenha um papel não só estético como também melhora as funções de esvaziamento vesical e intestinal, e melhora a postura desses pacientes.[44-47]

Apesar de a maioria dos pacientes apresentarem melhora do esvaziamento vesical com a abdominoplastia, um pequeno grupo de pacientes pode evoluir com resíduo pós-miccional elevado. Por isso, acreditamos que uma derivação urinária deva ser realizada nesses pacientes para garantir o perfeito esvaziamento vesical. Inicialmente realizávamos a derivação urinária através de uma apendicovesicostomia[44], atualmente, tentando diminuir ainda mais a morbidade do procedimento temos utilizado dois retalhos da própria pele excedente do abdômen (técnica do conduto cutâneo continente cateterizável ou RPM) para construir o conduto urinário.[48] Esta abordagem é realizada por volta dos 12 meses de idade e em um único tempo engloba a ressecção do divertículo uracal, a orquidopexia bilateral e a derivação urinária pela técnica do conduto cutâneo. Alternativamente vem sendo realizadas apendicovesicostomias assistidas por robô, embora de caráter ainda muito inicial.[49]

A abdominoplastia (descrição da técnica de Monfort)

Não somos partidários de realizar uma tentativa de orquidopexia aos 6 meses de idade uma vez que nesta abordagem, geralmente laparoscópica é realizado apenas o primeiro tempo de Fowler-Stephens e um segundo tempo é realizado no momento da abdominoplastia.[43] Preferimos fazer a orquidopexia durante a abdominoplastia uma vez que com abdômen aberto a mobilização testicular é muito fácil[44] e a realização de orquidopexia precoce não parece melhorar a fertilidade desses pacientes.[4]

Também não somos partidários de realizar a remodelagem e reimplante ureteral em todos os pacientes uma vez que com a abdominoplastia há uma notável melhora da dilatação e da drenagem desses ureteres. Reservamos então este procedimento para aqueles casos em que há RVU persistente associado à ITU de repetição após a abdominoplastia.

Portanto realizamos a abdominoplastia associada à orquidopexia e ultimamente temos realizado a derivação urinária.

A cirurgia se inicia com a palpação do abdômen a fim de delimitarmos a região desprovida de musculatura (Figura 5). Após isso, demarcamos a área a ser incisada deixando o umbigo intacto. Na nova abordagem que propomos,

deixamos também demarcado os retalhos de pele que serão utilizados para confeccionar o conduto urinário (Figura 6).

Figura 5. *Exame físico do abdômen para delimitar a área desprovida de musculatura.*

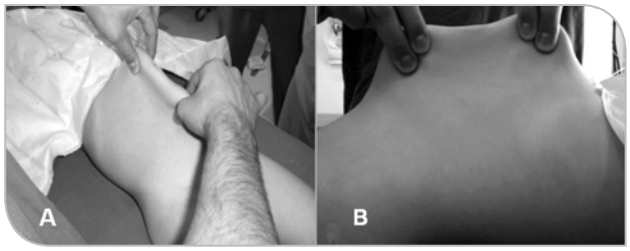
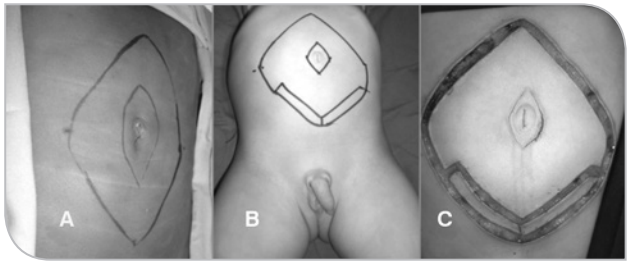
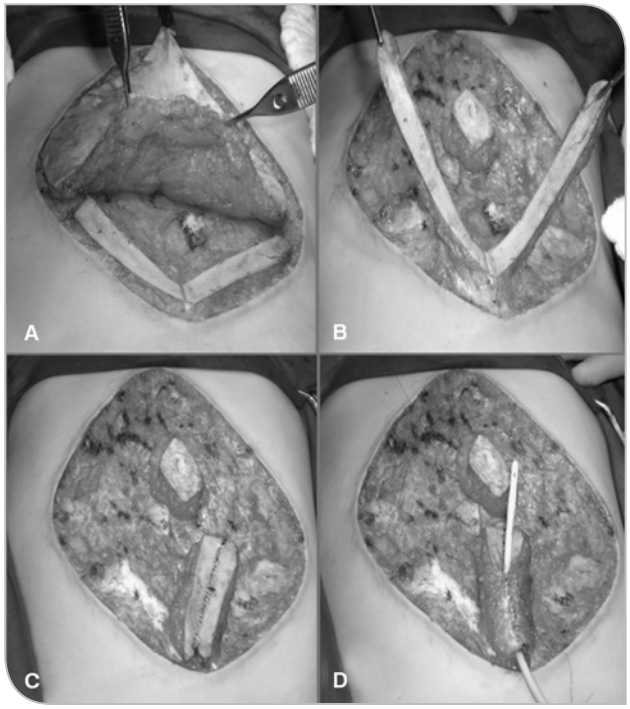


Figura 6. *Demarcação da pele para incisão: A - Demarcação clássica; B e C - Demarcação modificada já isolando os retalhos de pele que serão utilizados para confecção do conduto urinário cateterizável (RPM).*



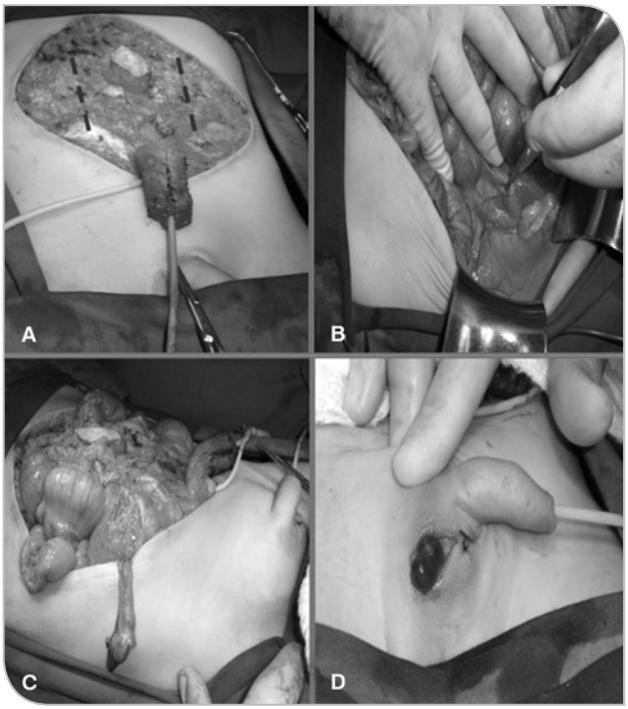
O próximo passo é a exérese da pele com sua derme em excesso. Nesse momento aproveitamos para já dissecar os retalhos de pele e confeccionar o conduto cateterizável para derivação urinária (Figura 7).

Figura 7. *A - Exérese da pele em excesso; B - Isolamento dos retalhos de pele para confeccionar o conduto urinário; C e D - Tubularização dos retalhos de pele para formação do conduto urinário.*



Segue-se então a orquidopexia. Para isso a cavidade abdominal é aberta por meio de duas incisões laterais paralelas; dessa maneira forma-se uma placa central no abdômen formado pelo tecido celular subcutâneo e fáscia muscular. Os testículos estão geralmente localizados proximamente aos vasos ilíacos. Dissecamos os testículos e seu cordão de forma a permitir que chegue facilmente à bolsa testicular, o que acontece em praticamente todos os casos, mesmo nos testículos mais altos, pois há facilidade de dissecção com o abdômen aberto. Estudos mostram índices de sucesso superiores a 85% para orquidopexias em um único estágio para os pacientes com SPB[50-52] (Figura 8).

Figura 8. *A - Local para realização das incisões laterais paralelas; B - Identificação dos testículos intra-abdominais; C - Testículo dissecado; D - Testículo fixado na bolsa testicular.*



Antes de dar prosseguimento à abdominoplastia procede-se nesta abordagem modificada a derivação urinária com anastomose entre a bexiga e o conduto de pele (Figura 9). Discute-se se o fato de se derivar todos os pacientes não seria desnecessário. De fato a maioria dos pacientes apresenta uma melhora no esvaziamento vesical após a abdominoplastia, entretanto a parcela de pacientes que mantêm ITU de repetição e resíduo elevado necessitará de um procedimento adicional com uma morbidade maior após a abdominoplastia. Por isso, os autores consideram que a realização da derivação urinária no momento da abdominoplastia não acrescenta morbidade ao procedimento, principalmente após sua modificação para utilização da técnica do conduto cutâneo (RPM) para construir o conduto em vez de o apên-

dice e em função disso, é válida a sua realização. Se após um período médio de acompanhamento (em torno de seis meses) o paciente estiver tendo micção espontânea, orientamos realizar o cateterismo após as micções para medir o resíduo pós-miccional e antes de dormir. Se houver melhora gradativa do resíduo miccional e ausência de prejuízos à função renal o CIL poderá ser realizado apenas à noite com objetivo de manter o conduto pérvio por pelo menos mais 1 ano. Se a função miccional e renal se mantiverem estáveis o CIL poderá então ser abandonado e o conduto então se oblitera.

A abdominoplastia se completa incisando-se o peritônio que recobre a parede abdominal lateral de forma a expor a musculatura de cada lado do abdômen. Sutura-se a placa central do abdômen de cada lado à parede abdominal lateral reconstruindo assim a parede abdominal ventral. São colocados drenos a vácuo no subcutâneo e as bordas laterais da pele são suturadas na linha media do abdômen (Figura 10).

Figura 9. *Confecção da anastomose entre a bexiga e o conduto de pele: A - Passagem do conduto para dentro do abdômen através de pequena incisão mediana; B - Conduto já anastomosado na bexiga; C - Detalhe do conduto transfixado para o abdômen.*

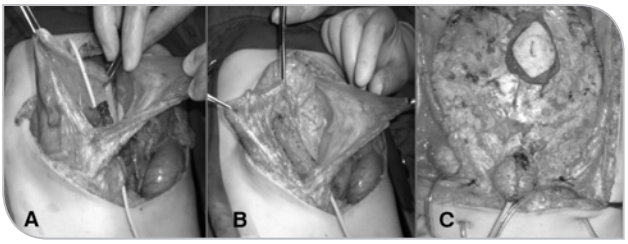
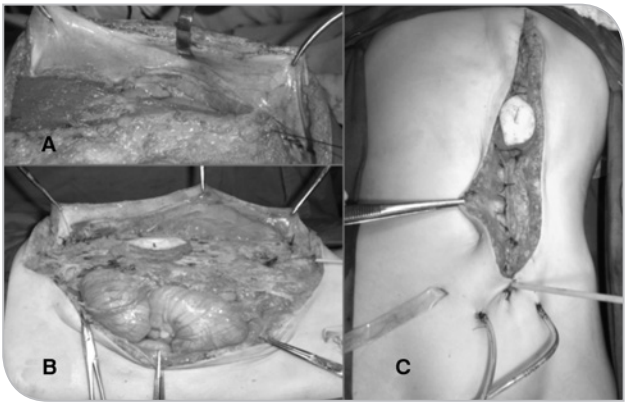
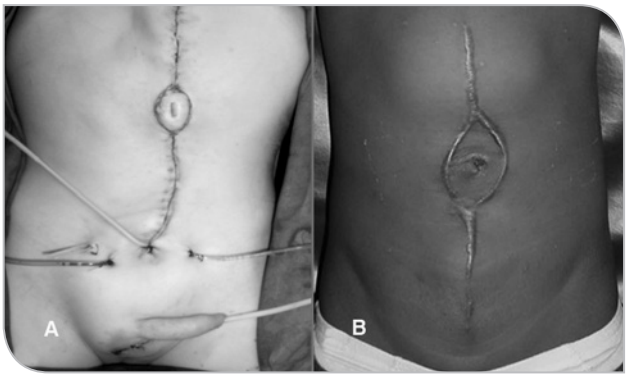


Figura 10*. A - Detalhe da incisão do peritônio parietal expondo a musculatura da parede lateral do abdômen. B - Parede lateral do abdômen suturada à placa fasciomuscular central do abdômen; C - Sutura das bordas laterais na linha média; perceba os drenos a vácuo já locados.*



A abdominoplastia melhora as funções de esvaziamento vesical, bem como as funções intestinais e a postura. Melhora a autoestima do paciente e tem resultados estéticos muito bons (Figura 11) e é hoje conduta-padrão em todos os pacientes portadores da síndrome.

Figura 11. *A - Aspecto final no pós-operatório imediato; B - Outra criança em pós-operatório tardio mostrando o bom aspecto da parede abdominal.*



Referências

1. Eagle JF, Jr., Barrett GS. Congenital deficiency of abdominal musculature with associated genitourinary abnormalities: A syndrome. Report of 9 cases. Pediatrics. 1950 Nov;6(5):721-36. PubMed PMID: 14797335. Epub 1950/11/01. eng.
2. Woods AG, Brandon DH. Prune belly syndrome. A focused physical assessment. Adv Neonatal Care. 2007 Jun;7(3):132-43; quiz 44-5. PubMed PMID: 17844777. Epub 2007/09/12. eng.
3. Caldamone AA, Woodard JR. Prune-Belly Syndrome. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell -Walsh Urology. 4. 10 th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p. 3310-24.
4. Hassett S, Smith GH, Holland AJ. Prune belly syndrome. Pediatr Surg Int. 2012 Mar;28(3):219-28. PubMed PMID: 22198807. Epub 2011/12/27. eng.
5. Macedo Jr A. Síndrome de Prune-Belly. In: Jr AM, Lima SVC, Streit D, Jr UB, editors. Urologia Pediátrica. 1. 1 ª ed. São Paulo 2004. p. 169-72.
6. Routh JC, Huang L, Retik AB, Nelson CP. Contemporary epidemiology and characterization of newborn males with prune belly syndrome. Urology. 2010 Jul;76(1):44-8. PubMed PMID: 20381841. Epub 2010/04/13. eng.
7. Wheatley JM, Stephens FD, Hutson JM. Prune-belly syndrome: ongoing controversies regarding pathogenesis and management. Seminars in pediatric surgery. 1996 May;5(2):95-106. PubMed PMID: 9138716.
8. Reinberg Y, Shapiro E, Manivel JC, Manley CB, Pettinato G, Gonzalez R. Prune belly syndrome in females: a triad of abdominal musculature deficiency and anomalies of the urinary and genital systems. The Journal of pediatrics. 1991 Mar;118(3):395-8. PubMed PMID: 1825673.
9. Rabinowitz R, Schillinger JF. Prune belly syndrome in the female subject. J Urol. 1977 Sep;118(3):454-6. PubMed PMID: 143543.
10. Nakayama DK, Harrison MR, Chinn DH, de Lorimier AA. The pathogenesis of prune belly. Am J Dis Child. 1984 Sep;138(9):834-6. PubMed PMID: 6475872.
11. Cazorla E, Ruiz F, Abad A, Monleon J. Prune belly syndrome: early antenatal diagnosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997 Mar;72(1):31-3. PubMed PMID: 9076419.
12. Monie IW, Monie BJ. Prune belly syndrome and fetal ascites. Teratology. 1979 Feb;19(1):111-7. PubMed PMID: 156413.
13. Smythe AR, 2nd. Ultrasonic detection of fetal ascites and bladder dilation with resulting prune belly. The Journal of pediatrics. 1981 Jun;98(6):978-80. PubMed PMID: 6453214.
14. Stephens FD, Gupta D. Pathogenesis of the prune belly syndrome. J Urol. 1994 Dec;152(6 Pt 2):2328-31. PubMed PMID: 7966734.
15. Gonzalez R, Reinberg Y, Burke B, Wells T, Vernier RL. Early bladder outlet obstruction in fetal lambs induces renal dysplasia and the prune-belly syndrome. J Pediatr Surg. 1990 Mar;25(3):342-5. PubMed PMID: 2138219.

16. Ives EJ. The abdominal muscle deficiency triad syndrome--experience with ten cases. Birth defects original article series. 1974;10(4):127-35. PubMed PMID: 4283493.

17. Manivel JC, Pettinato G, Reinberg Y, Gonzalez R, Burke B, Dehner LP. Prune belly syndrome: clinicopathologic study of 29 cases. Pediatr Pathol. 1989;9(6):691-711. PubMed PMID: 2602227. Epub 1989/01/01. eng.

18. Hutson JM, Beasley SW. Aetiology of the prune belly syndrome. Australian paediatric journal. 1987 Oct;23(5):309-10. PubMed PMID: 3439944.

19. Strand WR. Initial management of complex pediatric disorders: prunebelly syndrome, posterior urethral valves. Urol Clin North Am. 2004 Aug;31(3):399-415, vii. PubMed PMID: 15313050. Epub 2004/08/18. eng.

20. Rogers LW, Ostrow PT. The prune belly syndrome. Report of 20 cases and description of a lethal variant. The Journal of pediatrics. 1973 Nov;83(5):786-93. PubMed PMID: 4147525.

21. Berdon WE, Baker DH, Wigger HJ, Blanc WA. The radiologic and pathologic spectrum of the prune belly syndrome. The importance of urethral obstruction in prognosis. Radiologic clinics of North America. 1977 Apr;15(1):83-92. PubMed PMID: 139635.

22. Woodard JR, Parrott TS. Reconstruction of the urinary tract in prune belly uropathy. J Urol. 1978 Jun;119(6):824-8. PubMed PMID: 26815.

23. Palmer JM, Tesluk H. Ureteral pathology in the prune belly syndrome. J Urol. 1974 May;111(5):701-7. PubMed PMID: 4274698.

24. Gearhart JP, Lee BR, Partin AW, Epstein JI, Gosling JA. A quantitative histological evaluation of the dilated ureter of childhood. II: Ectopia, posterior urethral valves and the prune belly syndrome. J Urol. 1995 Jan;153(1):172-6. PubMed PMID: 7966764.

25. Workman SJ, Kogan BA. Fetal bladder histology in posterior urethral valves and the prune belly syndrome. J Urol. 1990 Aug;144(2 Pt 1):337-9. PubMed PMID: 2374202.

26. Fallat ME, Skoog SJ, Belman AB, Eng G, Randolph JG. The prune belly syndrome: a comprehensive approach to management. J Urol. 1989 Sep;142(3):802-5. PubMed PMID: 2769864.

27. Bellah RD, States LJ, Duckett JW. Pseudoprune-Belly syndrome: imaging findings and clinical outcome. AJR American journal of roentgenology. 1996 Dec;167(6):1389-93. PubMed PMID: 8956564.

28. Hoagland MH, Hutchins GM. Obstructive lesions of the lower urinary tract in the prune belly syndrome. Archives of pathology & laboratory medicine. 1987 Feb;111(2):154-6. PubMed PMID: 3813830.

29. Mortensen PH, Johnson HW, Coleman GU, Lirenman DS, Taylor G, McLoughlin MG. Megalourethra. J Urol. 1985 Aug;134(2):358-61. PubMed PMID: 4020993.

30. Perrotin F, Ayeva-Derman M, Lardy H, Cloarec S, Lansac J, Body G. Prenatal diagnosis and postnatal outcome of congenital megalourethra. Report of two cases. Fetal diagnosis and therapy. 2001 Mar -Apr;16(2):123-8. PubMed PMID: 11173962.

31. Orvis BR, Bottles K, Kogan BA. Testicular histology in fetuses with the prune belly syndrome and posterior urethral valves. J Urol. 1988 Feb;139(2):335-7. PubMed PMID: 3339735.

32. Nunn IN, Stephens FD. The triad syndrome: a composite anomaly of the abdominal wall, urinary system and testes. J Urol. 1961 Dec;86:782-94. PubMed PMID: 14480727.

33. Woodhouse CR, Snyder HM, 3rd. Testicular and sexual function in adults with prune belly syndrome. J Urol. 1985 Apr;133(4):607-9. PubMed PMID: 3920404.

34. Adebonojo FO. Dysplasia of the anterior abdominal musculature with multiple congenital anomalies. Prune belly or triad syndrome. Journal of the National Medical Association. 1973 Jul;65(4):327-33. PubMed PMID: 4269626. Pubmed Central PMCID: 2609075.

35. Ewig JM, Griscom NT, Wohl ME. The effect of the absence of abdominal muscles on pulmonary function and exercise. Am J Respir Crit Care Med. 1996 Apr;153(4 Pt 1):1314-21. PubMed PMID: 8616560.

36. Geary DF, MacLusky IB, Churchill BM, McLorie G. A broader spectrum of abnormalities in the prune belly syndrome. J Urol. 1986 Feb;135(2):324-6. PubMed PMID: 3944869.

37. Green NE, Lowery ER, Thomas R. Orthopaedic aspects of prune belly syndrome. Journal of pediatric orthopedics. 1993 Jul -Aug;13(4):496-501. PubMed PMID: 8370783.

38. Loder RT, Guiboux JP, Bloom DA, Hensinger RN. Musculoskeletal aspects of prune-belly syndrome. Description and pathogenesis. Am J Dis Child. 1992 Oct;146(10):1224-9. PubMed PMID: 1415053.

39. Wright JR, Jr., Barth RF, Neff JC, Poe ET, Sucheston ME, Stempel LE. Gastrointestinal malformations associated with prune belly syndrome: three cases and a review of the literature. Pediatr Pathol. 1986;5(3-4):421-48. PubMed PMID: 3537997.

40. Papantoniou N, Papoutsis D, Daskalakis G, Chatzipapas I, Sindos M, Papaspyrou I, et al. Prenatal diagnosis of prune-belly syndrome at 13 weeks of gestation: case report and review of literature. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010 Oct;23(10):1263-7. PubMed PMID: 20504067.

41. Chen L, Cai A, Wang X, Wang B, Li J. Two- and three-dimensional prenatal sonographic diagnosis of prune-belly syndrome. J Clin Ultrasound. 2010 Jun;38(5):279-82. PubMed PMID: 20014136. Epub 2009/12/17. eng.

42. Woodard JR. The prune belly syndrome. Urol Clin North Am. 1978 Feb;5(1):75-93. PubMed PMID: 25505. Epub 1978/02/01. eng.

43. Woodard JR. Prune-belly syndrome: a personal learning experience. BJU Int. 2003 Oct;92 Suppl 1:10-1. PubMed PMID: 12969002. Epub 2003/09/13. eng.

44. Liguori R, Barroso U, Jr., Matos JT, Ottoni SL, Garrone G, Demarchi GT, et al. Elective appendicovesicostomy in association with Monfort abdominoplasty in the treatment of prune belly syndrome. Int Braz J Urol. 2006 Nov-Dec;32(6):689-94; discussion 95-6. PubMed PMID: 17201947. Epub 2007/01/05. eng.

45. Lam KS, Mehdian H. The importance of an intact abdominal musculature mechanism in maintaining spinal sagittal balance. Case illustration in prune-belly syndrome. Spine (Phila Pa 1976). 1999 Apr 1;24(7):719-22. PubMed PMID: 10209805. Epub 1999/04/21. eng.

46. Monfort G, Guys JM, Bocciardi A, Coquet M, Chevallier D. A novel technique for reconstruction of the abdominal wall in the prune belly syndrome. J Urol. 1991 Aug;146(2 (Pt 2)):639-40. PubMed PMID: 1830622. Epub 1991/08/01. eng.

47. Smith CA, Smith EA, Parrott TS, Broecker BH, Woodard JR. Voiding function in patients with the prune-belly syndrome after Monfort abdominoplasty. J Urol. 1998 May;159(5):1675-9. PubMed PMID: 9554391. Epub 1998/04/29. eng.

48. Macedo A, Jr., Rosito T, Pires JA, Liguori R, Ortiz V. A new extra -abdominal channel alternative to the Mitrofanoff principle: experimental and preliminary clinical experience. Int Braz J Urol. 2009 Mar-Apr;35(2):205-15; discussion 15-6. PubMed PMID: 19409125. Epub 2009/05/05. eng.

49. Wille MA, Jayram G, Gundeti MS. Feasibility and early outcomes of robotic-assisted laparoscopic Mitrofanoff appendicovesicostomy in patients with prune belly syndrome. BJU Int. 2012 Jan;109(1):125-9. PubMed PMID: 21794067.

50. Kirsch AJ, Escala J, Duckett JW, Smith GH, Zderic SA, Canning DA, et al. Surgical management of the nonpalpable testis: the Children's Hospital of Philadelphia experience. J Urol. 1998 Apr;159(4):1340-3. PubMed PMID: 9507881.

51. Baker LA, Docimo SG, Surer I, Peters C, Cisek L, Diamond DA, et al. A multi-institutional analysis of laparoscopic orchidopexy. BJU Int. 2001 Apr;87(6):484-9. PubMed PMID: 11298039.

52. Denes FT, Arap MA, Giron AM, Silva FA, Arap S. Comprehensive surgical treatment of prune belly syndrome: 17 years' experience with 32 patients. Urology. 2004 Oct;64(4):789-93; discussion 93-4. PubMed PMID: 15491721.

Capítulo 107

Dr. Nilo Leão Barreto
Dr. André Costa-Matos
Dr. Nilo Jorge Leão Barreto

Anomalias da bexiga em crianças

Palavras-chave: anomalias de bexiga, úraco, cisto de úraco, duplicidade de bexiga, *megacistis*, bexiga anã, hipoplasia de bexiga, sinus uracal, divertículo de bexiga, agenesia de bexiga, divertículo de Hutch

Introdução

Alterações da bexiga são facilmente observadas pela ultrassonografia pré ou pós-natal, porém a maioria delas é consequência de processos obstrutivos uretrais como válvula de uretra posterior, estenose ou atresia uretral, ou estão associadas com outras anomalias, como na síndrome de *prune belly* ou bexiga neurogênica. A extrofia vesical é uma situação complexa envolvendo bexiga e genitália, e tal como as anomalias relatadas anteriormente serão estudadas individualmente neste livro. Anomalias genuinamente vesicais são infrequentes, estando entre elas as alterações do úraco, divertículos e mais raramente as duplicidades ou agenesia de bexiga.

Desenvolvimento embrionário do úraco e bexiga

A cloaca, cavidade que recebe secreções intestinais e urinárias,é penetrada pelo septo urorretal por volta da quinta semana de gestação, sendo dividida em uma porção anterior, o seio urogenital, e outra posterior, o reto. Na sétima semana, a cloaca estará dividida e separada.[1,2] A porção superior do seio urogenital se comunica com o alantoide e dá origem à bexiga e uretra proximal. A porção caudal dá origem à uretra bulbar no homem e ao terço inferior da vagina na mulher.[3] Por volta do quarto mês de gestação, o duto do alantoide involui com a descida da bexiga para a pelve. Assim, o úraco vai se alongando e afilando até ser completamente obliterado e dar origem ao ligamento umbilical mediano, que conecta a cúpula da bexiga ao umbigo.[4]

O feto inicia a produção de urina por volta da décima semana de gestação, por isso a bexiga urinária pode ser visualizada na ultrassonografia antenatal a partir dessa época. Com 13 semanas de gestação, a ultrassonografia consegue detectar a presença de bexiga em quase 98% dos fetos normais.[5]

Anomalias da bexiga

Anomalias detectadas na ultrassonografia pré-natal

- Bexiga dilatada
- Bexiga não visualizada

Bexiga dilatada

No primeiro semestre de gestação, a bexiga é considerada dilatada se maior do que 7 mm de diâmetro.[6] A dilatação pode ser secundária a causas obstrutivas, como válvula de uretra posterior (VUP), atresia ou estenose congênita da uretra ou a bexiga neurogênica. O diagnóstico do sexo fetal é importante, pois certas anomalias são típicas do menino, como a válvula de uretra posterior. A síndrome de *prune belly*, que também predomina no sexo masculino, leva a uma dilatação de todo o trato urinário, possivelmente por uma obstrução transitória durante o período fetal e, em alguns casos, a atresia uretral está presente ao nascimento.[4]

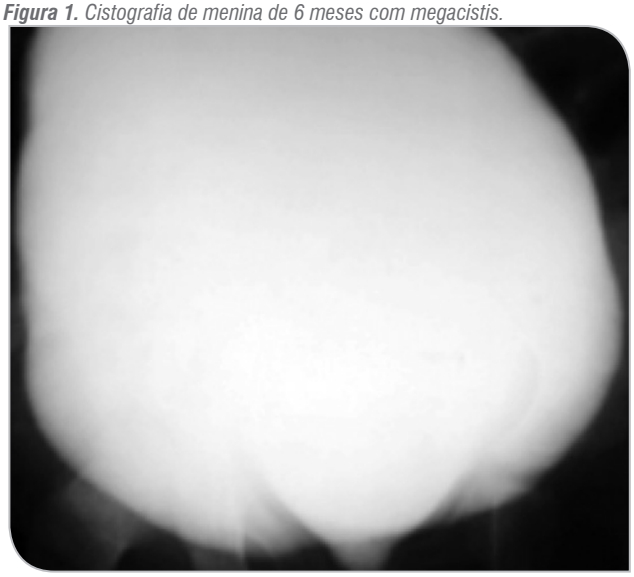
Num estudo de 300 fetos normais na décima semana de gestação, o diâmetro longitudinal da bexiga foi menor ou igual a 6 mm.[6] Entre 145 fetos com bexiga dilatada (diâmetro longitudinal bexiga > 7 mm), anormalidades cromossômicas foram detectadas em 21%. No grupo cromossomicamente normal, se o comprimento da bexiga era maior do que 15 mm, a condição foi invariavelmente associada com uropatias progressivas. No entanto, se o comprimento da bexiga era entre 7 a 15 mm, houve resolução espontânea da dilatação

vesical na vigésima semana em 90% dos casos. Em 10%, houve piora da dilatação da bexiga e/ou sinais de comprometimento renal.[7] Acompanhamento com ultrassonografista e urologista experientes em uropatologia fetal é necessário para interpretar corretamente o significado de dilatação da bexiga detectada no primeiro trimestre gestacional.

Megacistis congênita é uma rara entidade que consiste em distensão da bexiga, sem espessamento da musculatura do detrusor e refluxo vesicoureteral maciço. A distensão da bexiga é iniciada antes do nascimento em consequência de um defeito primário no trígono e implantação dos ureteres levando a umrefluxo vesicoureteral de grau elevado. A distensão ureteral progressiva e o contínuo acúmulo de urina leva a umaumento gradual da capacidade da bexiga. Uma vez que nem todos os pacientes com doença do refluxo vesicoureteral desenvolve *megacistis*, os seguintes cofatores devem influenciar na distensão da bexiga: as infecções bacterianas, doenças do tecido conjuntivo ou hipóxia cerebral perinatal. Não são detectadas anomalias neurogênicas ou obstrutivas. Após o nascimento, profilaxia com antibióticos deve ser instituída. O tratamento cirúrgico (após 6 meses) é dirigido contra o refluxo vesicoureteral. A cistoplastia redutora não é necessária na maioria dos casos.[8]

Megacistis congênita pode ocorrer em associação com a síndrome de hipoperistalse microcólon. Essa rara doença é caracterizada por *magacistis* associada à hipoperistalse do trato gastrointestinal. Mais frequente em meninas, o prognóstico é ruim em função da obstrução intestinal (Figura 1).[9]

Figura 1. *Cistografia de menina de 6 meses com megacistis.*



Imagens gentilmente cedidas pela Dra. Sandra Andrade.

Bexiga não visualizada

A não visualização da bexiga fetal à ultrassonografia antenatal faz suspeitar de diagnóstico de bexiga não dilatada ou ausente. Esse diagnóstico depende de um ultrassonografista experiente, pois o feto esvazia a bexiga a cada 20 minutos, e a não visualização da bexiga pode ser atribuída ao fato de o exame ter sido feito após uma micção fetal. A ultrassonografia transvaginal é melhor do que a transabdominal para a visualização da bexiga fetal.[5]

Bexiga hipoplásica

O desenvolvimento da bexiga ocorre em decorrência da produção e acúmulo de urina. Em situações como ectopia ureteral bilateral, agenesia de uretra, epispádia ou displasia renal severa, a bexiga não se desenvolve, levando a uma condição também conhecida como bexiga anã. O tratamento da condição de base pode levar ao desenvolvimento da bexiga, porém noscasos em que isso não ocorre, cirurgia para ampliação do órgão pode ser necessário. (Figuras 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8) - Tratamento de hipospádia grave associado a hipoplasia de bexiga.

Figura 2. *Hipospádia feminina grave, com sonda no colo vesical.*

Vieira MP; Costa-Matos A, 2010.[10]

Figura 3. *Uretrocistografia demonstrando bexiga de baixa capacidade e extravasamento de contraste pela vagina.*

Vieira MP; Costa-Matos A, 2010.[10]

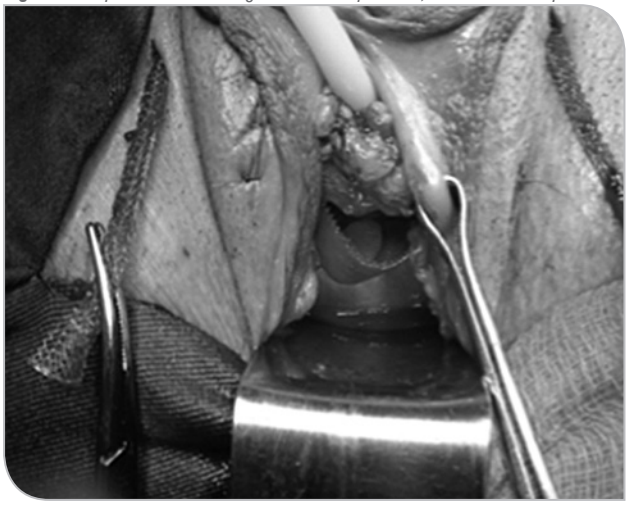
Figura 4. *Realização de neouretra com retalho de mucosa vaginal.*

Vieira MP; Costa-Matos A, 2010.[10]

Figura 5. *Retalho de Martius para proteção da neouretra.*

Vieira MP; Costa-Matos A, 2010.[10]

Figura 6. *Implante de um sling suburetral apertado, com malha de prolene.*

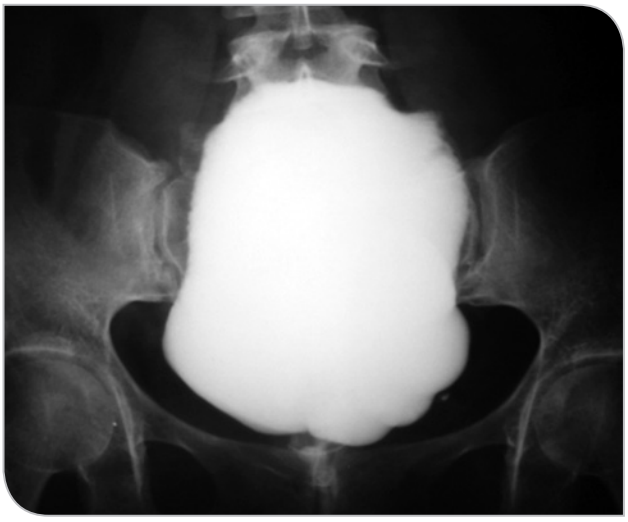


Vieira MP; Costa-Matos A, 2010.[10]

Figura 7*. Aspecto final.*

Vieira MP; Costa-Matos A, 2010.[10]

Figura 8. *Uretrocistografia após ampliação vesical com íleo.*



Vieira MP; Costa-Matos A, 2010.[10]

Agenesia de bexiga

A agenesia de bexiga é uma anomalia congênita rara, com apenas 60 casos relatados na literatura de língua inglesa, dos quais somente 19 deles foram observados em recém-nascidos viáveis.[11] A grande maioria das crianças que sobrevivem é do sexo feminino.[12]

A maioria dos bebês com a anomalia são natimortos e possuem outras anomalias associadas principalmente neurológicas e/ou ortopédicas.[13] Sua causa não é bem conhecida, e a presença de intestino grosso normal faz supor que a divisão da cloaca dando origem ao seio urogenital e região anorretal prosseguiu normalmente.[4] Durante a divisão cloacal as porções distais dos dutos mesonéfricos são absorvidas na parede da bexiga. A agenesia da bexiga pode ser o resultado da atrofia secundária do seio urogenital, talvez em função da falta

de distensão com urina causada pela falha de incorporação dos condutos mesonéfricos e ureteres.[14] Em pacientes do sexo feminino com agenesia de bexiga, os ureteres esvaziam nas estruturas müllerianas desembocando no útero, parede vaginal anterior, ou vestíbulo. Isto permite a preservação da função renal. Ao passo que nos pacientes do sexo masculino com agenesia de bexiga, o reto[4] ou úraco patente são os únicos meios de alcançar a drenagem urinária.[12] Assim, a agenesia de bexiga pode ser o resultado da perda secundária da divisão anterior da cloaca, talvez atribuídoa uma falta de distensão com urina causada pela falha de incorporação dos dutos mesonéfricos e ureteres para o trígono vesical, impedindo assim que a urina desenvolvesse a bexiga.

Na maioria dos casos em que a bexiga está ausente, os ureteres têm o mesmo trajeto de ureteres ectópicos. Displasia renal bilateral grave geralmente está presente.[15]

As opções de tratamento incluem a confecção de um reservatório urinário continente ou incontinente.[16] A avaliação completa do estado físico da criança e da situação social dita os planos de manejo. Em casos de função renal preservada, ganho de peso adequado, ausência de limitações motoras na criança e familiares cooperativos, um reservatório continente certamente preservará melhor a socialização do indivíduo (Figuras 9 e 10).

Figura 9. *Contraste injetado através das ureterostomias demonstrando ausência da bexiga.*

Figura 10. *Apecto intraoperatório da confecção da neobexiga heterotópica com sigmoide.*

Agenesia de bexiga - caso gentilmente cedido por Dr. Frederico Mascarenhas.Figuras 9 e 10 - Menina com diagnóstico de hidronefrose antenatal bilateral e não visualização da bexiga à ultrassonografia. Após o nascimento foi confirmada a suspeita de agenesia de bexiga ea paciente foi submetida a ureterostomia cutânea bilateral. Aos 7 anos de idade foi realizado um reservatório heterotópico cateterizável para receber um transplante renal preemptivo.

Anomalias detectadas após o nascimento

- Anomalias de Úraco
- Divertículo de Bexiga
- Duplicidade de Bexiga

Anomalias de úraco

O úraco é uma comunicação entre o alantoide e a cloaca. Após a divisão desta última em seio urogenital e canal anorretal na sexta semana de gestação, sua porção ventral dará origem à bexiga que passará a se estender até o umbigo. Estrutura tubular medindo 3 a 10 cm de comprimento por 8 a 10 mm de diâmetro, o úraco possui três camadas teciduais: epitélio transicional, tecido conectivo submucoso e uma camada muscular externa, em continuidade com o detrusor. Por volta do quinto mês de gestação, com a descida da bexiga para a pelve, o úraco sofrerá estiramento, com progressivo estreitamento, culminando com sua completa obliteração por ocasião do nascimento. Torna-se, então, uma estrutura fibrosa e suas camadas não são mais identificadas.[17]

O úraco está localizado por trás dos músculos da parede abdominal e anterior ao peritônio, no espaço de Retzius. Antes do nascimento, o úraco é obliterado e torna-se uma estrutura vestigial conhecido como ligamento umbilical mediano. Na ausência de obliteração completa, o úraco persiste podendo formar um úraco patente, cisto de úraco, *sinus*, ou divertículo uracal.[18] A persistência do úraco frequentemente coexiste com obstrução do trato urinário inferior congênita, como válvula de uretra posterior ou síndrome de *prune belly*. Também pode coexistir com defeitos da parede abdominal como onfalocele.[18]

Úraco patente representa a falha de todo o trajeto do úraco em fechar-se, resultando em um canal aberto entre a

bexiga e o umbigo.[19] O úraco patente é geralmente diagnosticado no recém-nascido, quando ocorre extravasamento de urina pelo umbigo. Também, um cordão umbilical de dimensões aumentadas, drenagem urinária e prolapso de mucosa podem ser observados.[20]

Esse defeito é demonstrado por meiode injeção retrógrada de contraste através do umbigo ou pelo refluxo durante uma UCM. Pode também ser diagnosticado por ultrassonografia ou tomografia.

O cisto de úraco é formado quando permanece patente uma porção intermediária do úraco com as extremidades fechadas, com consequente acúmulo de líquido. São geralmente assintomáticos, sendo descobertos quando infectam ou sangram. Os cistos de úraco infectados ocorrem mais frequentemente em adultos jovens, podendo acometer também crianças de menor idade.[21,22] Os agentes mais comuns são *E. colie Proteus*, mas uma variedade deoutros patógenos pode também ser encontrada, tais como o *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, e *Streptococcus viridans*.[23-25] Raramente são isoladas Actinomicoses[26] *Tineacorporis* com *Aspergillus*. Ocasionalmente, um processo inflamatório crônico pode resultar na forma incomum de uma uraquite xantogranulomatosa.[27] A ruptura espontânea para peritônio livre ou bloqueada por alças intestinais é rara.[28]

O tratamento dos cistos infectados é feito por meio da administração de antibióticos, seguido de tratamento cirúrgico que pode ser feito em um único tempo ou estagiado, com a drenagem do abscesso, seguida pela exérese do trajeto remanescente do úraco.[21,29] Para lesões benignas que não se comunicam como umbigo ou com a bexiga, não há consenso sobre se exérese do umbigo ou de um *cuff* de bexiga devem ser feitos rotineiramente.[30,31] A maioria dos relatos de excisão de cisto de úraco não menciona ressecção umbilical.[31-33]

Sinus uracal é uma dilatação não comunicante do úraco proximal ao umbigo, enquanto o divertículo de úraco é uma deformidade semelhante que se comunica com a região anterossuperior da bexiga. Os divertículos de úraco frequentemente se associam com obstrução congênita do trato urinário inferior. O diagnóstico pode ser feito com UCM, USG, TC ou RM.[34,35]

O *sinus* pode causar descarga umbilical e celulite, sendo tratado com antibioticoterapia e exérese do trajeto.[36]

O tratamento cirúrgico dos remanescentes do úraco é imperativo. Tratá-los de forma conservadora implica risco de infecção ou degeneração maligna (Figuras 11 e 12).[37,38]

Figura 11. *Anomalias de úraco. a: úraco patente. b: sinus uracal. c: divertículo de úraco. d: cisto uracal.*

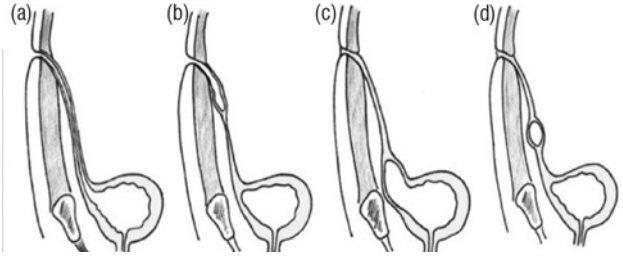


Figura 12. *Recém-nascido, sexo feminino apresentando extravasamento de urina através do umbigo. Confirmado diagnóstico de úraco patente.*

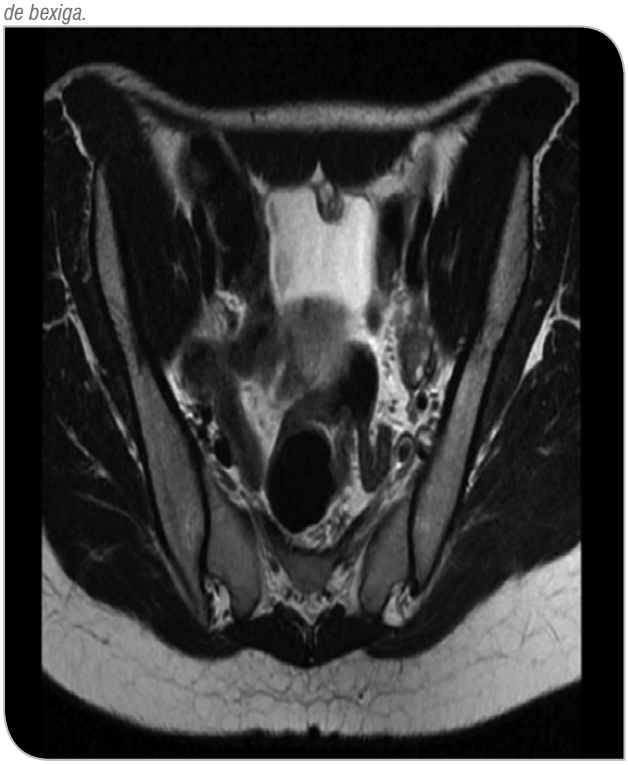
Arquivo pessoal dos autores.

A exérese do úraco pode ser feita por via aberta ou laparoscópica.[39-42] Se a opção for a cirurgia aberta optaremos pela incisão mediana. Em caso de laparoscopia, utilizaremos 3 portais, triangulados com a óptica posicionada na linha mediana a 2 cm acima do umbigo e os portais do cirurgião lateralmente à cicatriz umbilical. Todo o úraco é ressecado, juntamente com o peritônio e aponeurose posterior, na região acima da arcada de Douglas. Posteriormente realizamos a retirada do umbigo, que é refeito por meio de sutura da pele e fixação à aponeurose com ponto de Nylon 2.0.

Embora adenocarcinoma do úraco seja raro, tem sido relatado em pacientes jovens.[43,44] Do ponto de vista clínico, é justificável considerar todos os adenocarcinomas da cúpula como provenientes do úraco. Os sintomas de adenocarcinoma não diferem de outros tipos de tumor de bexiga. Zhang e colaboradores[44] encontraram hematúria como sintoma mais frequente de apresentação. Sintomas irritativos foram menos comuns. Muco na urina é considerado sintoma característico de adenocarcinoma, porém esse achado é infrequente. A mortalidade dos pacientes com adenocarcinoma músculo invasivo da bexiga é semelhante à de pacientes com carcinoma urotelial.[45] Ghoneim e colaboradores[46] também não encontraram diferença entre adenocarcinoma e carcinoma urotelial em termos de mortalidade. Na maioria das séries, o tratamento envolve cistectomia parcial com ressecção de todo o trajeto do úraco incluindo a cicatriz umbilical.[47] Em casos selecionados a ressecção endoscópica pode ser aventada[44], porém acreditamos que deva ser indicada apenas a pacientes com múltiplas comorbidades e risco cirúrgico

elevado. Provavelmente a linfadenectomia pélvica deva ser feita, mas não há dados que comprovem o seu papel terapêutico (Figuras 13, 14, 15, 16 e 17).[48]

Figura 13. *RNM ponderada em T2 demonstrando lesão sólida em cúpula de bexiga.*



Imagens gentilmente cedidas por Dr. Ravendra Moniz.

Figura 14. *Corte sagital de RNM ponderada em T2 demonstrando divertículo de úraco com tumoração sólida junto à cúplula vesical.*

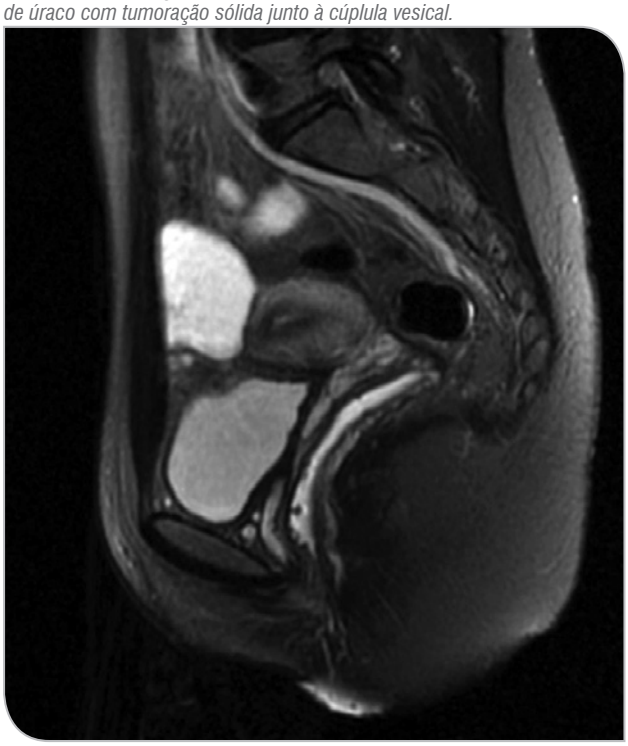


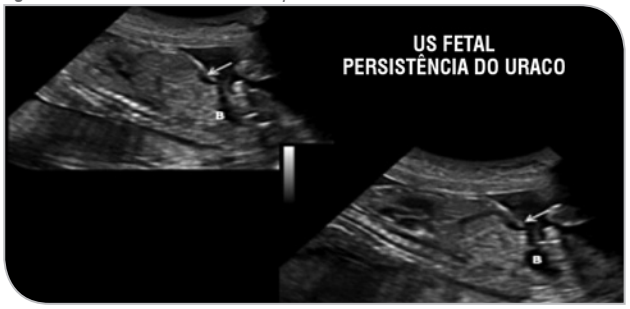
Figura 15. *TC demonstrando cisto de úraco.*

Arquivo pessoal dos autores.

Figura 16. *Aspecto ultrassonográfico de cisto de úraco.*

Arquivo pessoal dos autores.

Figura 17. *US fetal demonstrando persistência do úraco.*



Imagens gentilmente cedidas pela Dra. Sandra Andrade.

Os divertículos da bexiga

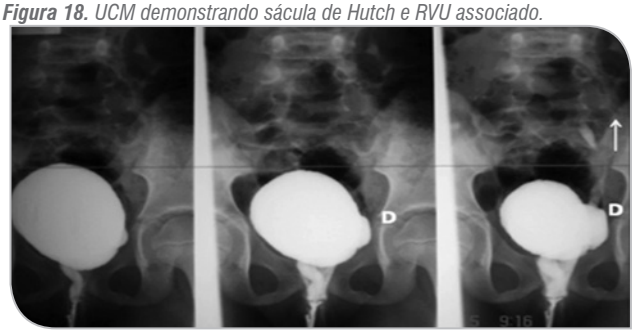
Divertículos congênitos da bexiga podem estar associados com bexiga neurogênica, com válvula de uretra posterior, ou serem primários, sendo estes últimos menos frequentes. Em estudo com 5084 crianças, divertículos de bexiga foram encontrados em 1,7% dos casos.[49] Normal-

mente são causados por defeito na musculatura da bexiga. Ocorrem principalmente na junção ureterovesical decorrentes de uma falha deixada no detrusor durante a passagem do ureter. Classicamente conhecido como divertículo de Hutch[50] está frequentemente associado a RVU.

A maioria dos divertículos da bexiga são diagnosticados durante a avaliação para a infecção do trato urinário, incontinência, ou retenção urinária.[51] Os divertículos são fáceis de diagnosticar à UCM. Divertículos da bexiga congênitos têm sido descritos em crianças com síndrome de Ehlers-Danlos, uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por alterações da estrutura e função do colágeno.[52] Se assintomáticos não requerem tratamento, porém podem estar associados a infecções ou RVU, necessitando de correção cirúrgica.

A sácula de Hutch quando associada ao refluxo dificulta a sua recuperação. Se existir indicação para tratamento cirúrgico, o divertículo deverá ser tratado simultaneamente. A injeção endoscópica de substâncias de preenchimento para correção do refluxo, nesses casos, não é uma boa alternativa em função do elevado índice de falha (Figura 18).

Figura 18. *UCM demonstrando sácula de Hutch e RVU associado.*



Imagens gentilmente cedidas pela Dra. Sandra Andrade.

Duplicidade de bexiga

A duplicidade da bexiga pode ser completa ou incompleta. Quando completa, existem duas bexigas independentes, com todas as camadas formadas e separadas por peritônio. Cada uma drenando um ureter e sendo drenada por uma uretra independente. Quando incompleta, as bexigas se comunicam na parte inferior e são drenadas por uma única uretra. Outra entidade é a bexiga septada, em que as cavidades são separadas por um septo de tecido areolar frouxo, com ou sem muscular e drenados por uma única uretra.[53]

A duplicação completa da bexiga e da uretra é uma anomalia rara com poucos casos relatados na literatura. Algumas hipóteses têm sido propostas para explicá-la, como a ocorrência de uma fissura na placa cloacal quando o septo urogenital a penetra, para separar o reto do seio urogenital[53] ou por uma duplicação na porção caudal do embrião.[54]

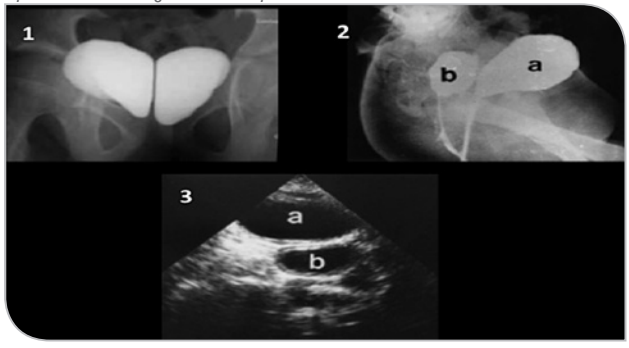
A duplicação da bexiga pode ocorrer no plano sagital ou coronal. A forma mais comum é a duplicação sagital, no qual duas bexigas estão lado a lado. Cada bexiga recebe o ureter do rim ipsilateral e é drenada pela sua própria uretra. Em alguns casos, apenas uma bexiga se comunica com uma única uretra, deixando o lado oposto obstruído levando a displasia renal ipsilateral.[54] As duas bexigas podem ser continentes ou uma delas ter o mecanismo esfincteriano comprometido, levando a incontinência urinária. Duplicação completa da bexiga no plano coronal é muito mais incomum. Nessa forma de duplicação, existem duas bexigas que encontram-se uma em frente da outra e separadas por um septo fibromuscular.[4]

Anomalias congênitas de outros sistemas são presentes na maioria dos casos de duplicação completa da bexiga e da uretra. Em 90% dos casos, existe algum tipo de duplicação dos órgãos genitais externos, e em 40% há duplicação da parte inferior do trato gastrointestinal. Anormalidades urológicas são frequentemente encontradas como RVU, ectopia ou displasia renal. Associação com anormalidades não urológicas também são encontradas, principalmente nas duplicidades sagitais, como espinha bífida, ou fístulas para o trato gastrointestinal.[55] Pode também ocorrer associação entre duplicidade de bexiga e complexo extrofia/epispádia, com o paciente apresentando além da bexiga extrófica, uma bexiga normal intra-abdominal.[4]

A bexiga em apulheta é outra anomalia que consiste na presença de uma constrição horizontal da bexiga. Os ureteres podem drenar tanto na unidade superior quanto na inferior. Esta entidade pode ser confundida com divertículo de bexiga ou com casos de VUP com grande dilatação da uretra posterior.

Cada tipo de anomalia requer um planejamento terapêutico individualizado. Quando associado a duplicidade genital o diagnóstico costuma ser precoce e o tratamento visa primeiramente preservar o trato urinário alto corrigindo eventuais obstruções que levam a hidronefrose e infecções. Posteriormente o tratamento é dirigido à anomalia específica. Tanto a duplicidade da bexiga quanto a dos genitais são passíveis de correção. Uma exploração diagnóstica ampla é muito importante para identificar as alterações específicas de cada caso. Deve-se proceder UCM, cistoscopia, videourodinâmica, e exames do trato alto como UGE, TC ou RNM. Muitas vezes o planejamento cirúrgico final só é completado no intraoperatório. Pode-se cirurgicamente comunicar uma bexiga com a outra, se um dos esfincteres é incompetente este pode ser desconectado, ou se os dois são competentes as uretras distais podem ser conectadas. Em casos assintomáticos pode-se adotar a conduta não operatória (Figura 19).

Figura 19. *1. Duplicidade vesical sagital; 2. Duplicidade vesical coronal 3. Aspecto ultrassonográfico de duplicidade vesical.*



Arquivo pessoal dos autores.

Referências

1. Filho LGF, Onofre LS. Embriologia do Aparelho Urogenital. In: Tratado de Urologia Pediátrica. Jose Carnevale, Edinaldo G. de Miranda, Antonio E. da Silveira, Moacir Astolfo Tibúrcio, editores. 1a Ed. São Paulo: Sparta Ed. 2013; pp. 1-34.
2. Moore KL. The urogenital system. In: Moore KL, editor. The developing human. 3rd ed. Philadelphia (Pa): Saunders; 1982. p.255-97.
3. Queiroz e Silva FA. Organogênese Normal e Patológica dos Tratos Urinário e Genital. In: Ubirajara Ferreira, Rodrigo Souza Madeira Campos, Wagner Eduardo Matheus, editores. Palestras e Reuniões Organizadas para Preparação ao Título de Especialista em Urologia SBU. 1a ed. São Paulo: Margraf; 2010. pp 19-44.
4. Frimberger D, Kropp BP. Bladder anomalies in children. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell -WalshUrology. 9th ed. Saunders-Elsevier; 2007. pp. 3573-83.
5. Braithwaite JM, Armstrong MA, Economides DL. Assessment of fetal anatomy at 12 to 13 weeks of gestation by transabdominal and transvaginalsonography. Br J ObstetGynaecol 1996; 103:82- 85.
6. Sebire NJ, von Kaisenberg C, Rubio C, Snijders RJM, Nicolaides KH. Fetal megacystis at 10 –14 weeks of gestation. Ultrasound ObstetGynecol 1996; 8:387-390.
7. Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nico- laides KH. Megacystis at 10 –14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. Ultrasound ObstetGynecol 2003; 21:338-341.
8. Mandell, J.; Lebowitz, R. L.; Peters, C. A.; Estroff, J. A.; Retik, A. B. & Benacerraf, B. R. Prenatal diagnosis of the megacystis-megaureter association. J Urol, 1992, 148, 1487-1489.
9. Puri P., Shinkai, M. Megacystismicrocolon intestinal hypoperistalsis syndrome. SeminPediatrSurg, 2005, 14, 58-63.
10. Vieira MP, Costa-Matos A, Toledo LGM, et al. Urinary incontinence related to urethral female agenesis: case report. Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.
11. Weight CJ, Chand D, Ross JH. Single system ectopic ureter to rectum subtending solitary kidney and bladder agenesis in newborn male.Urology. 2006;68:1344.1-3.
12. Sajni I. Khemchandani.Triad of bladder agenesis with solitary kidney and ectopic ureter.Indian J Urol. 2008 Oct-Dec; 24(4): 566-568.
13. Aragona F, Glazel GP, Zaramella P, Zorzi C, Talenti E, Perale R, MarigoA.Agenesis of the bladder: a case report and review of the literature. Urol Radiol.1988;10(4):207-9.
14. Krull CL, Heyns CF, Klerk DP. Agenesis of the bladder and urethra: A case report. J Urol. 1988;140:793-4.
15. Nazif O, MacNeily AE. Agenesis of the bladder with solitary renal dysplasia: management of a challenging condition. Can J Urol. 2004 Apr;11(2):2220-2.
16. Caldamone AA. Anomalies of the bladder and cloaca.In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howard, Duckett JW, editors. Adult and pediatric urology. 2nd ed. Philadelphia PA: Mosby Year Book; 1987. pp. 2023-5.
17. Mesrobian HGO, Zacharias A, Balcom AH, Cohen RD: Ten years of experience with isolated urachal anomalies in children. J Urol, 158: 1316- 1318, 1997.
18. Suita S, Nagasaki A. Urachalremnants.SeminPediatrSurg 1996; 5:107-115.
19. Khati NJ, Enquist EG, Javitt MC. Imaging of the umbilicus and periumbilical region.RadioGraphics 1998; 18:413-431.
20. Cristiane Rabello, Ana Caroline Dantas Marques, João Batista Ormonde1, Adauto Dutra Moraes Barbosa. Úraco Patentecom Prolapso de Mucosa – Relato de caso. Acta Urológica 2009, 26; 4: 55-57.
21. Goldman IL, Caldamone AA, Gauderer M, Hampel N, Wessehoeft CW, Elder JS. Infected urachal cysts: a review of ten cases.J Urol 1988; 140:375-378.
22. Newman BM, Karp MP, Jewett TC, Cooney DR. Advances in the management of infected urachal cysts. J PediatrSurg 1986;21:1051-4.
23. Lees VC, Doyle PT: Urachal cyst presenting with abscess formation. J R Soc Med 1991, 84:367-378.
24. MacNeily AE, Koleilat N, Kiruluta HG, Homsy YL: Urachal abscess: protean manifestations, their recognition, and management. Urology 1992, 40:530-535.
25. Agatstein EH, Stabile BE: Peritonitis due to intraperitoneal perforation of infected urachal cysts. Arch Surg 1984, 119:1269-1273.
26. Van Wijk FJ, Lodder JV: Actinomycosis of urachal remnants. EurUrol 1991, 19:339-340.
27. Candamio MD, Pombo F, Arnal F, Busto L: Xanthogranulomatousurachitis: CT findings. J Comput Assist Tomogr 1998, 22:93-94.
28. Favorito LA, Filho DR, Gomes SR. Infected urachal cyst mimicking an acute abdomen. Brazilian Journal of Urology Vol. 27 (3): 262-263, May - June, 2001.
29. Tazi F, Ahsaini M, Khalouk A, Mellas S, Stuurman-Wieringa RE, Elfassi MJ, Farih MH. Abscess of urachal remnants presenting with acute abdomen: a case series. J Med Case Rep. 2012 Jul30;6(1):226.
30. Berman SM, Tolia BM, Laor E, Reid RE, Schweizerhof SP, Freed SZ: Urachal remnants in adults. Urology 1988, 31:17.
31. Noe HN: Urachal anomalies and related umbilical disorders. In Glenn's Urologic Surgery. 5th edition. Edited by Graham SD. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1998:769-776.
32. Mesrobian H-G, Zacharias A, Balcom AH, Cohen RD: Ten years of experience with isolated urachal anomalies in children. J Urol 1997, 158:1316–1318.
33. Stone NN, Garden RJ, Weber H: Laparoscopic excision of aurachal cyst. Urology 1995, 45:161-164.
34. Cilento BG, Jr, Bauer SB, Retik AB, Peters CA, Atala A. Urachalanomalies: defining the best diagnostic modality.Urology 1998;52:120.
35. Sarno RC, Klauber G, Carter BL. Computer assisted tomography of urachal abnormalities. J Comput Assist Tomogr 1983;7:674-6.
36. Jalal Eddine El Ammari, *YounessAhallal,Oussama El YazamiAdli,-Mohammed Jamal El Fassi,and My Hassan Farih. Urachal Sinus PresentingwithAbscessFormation. ISRN Urol. 2011, 11:20-24.
37. Choi YJ, Kim JM, Ahn SY, Oh JT, Han SW, Lee JS: Urachal anomalies in children: a single center experience. Yonsei Med J. 2006, 47: 782-786.
38. Tsiouris A, Ahmed HU, Kumar N, Kaisary AV. UrachalTumour: Clinical and Radiological Features of a Poorly Understood Carcinoma. Ann R Coll SurgEngl. 2007 September; 89(6): 648.
39. Chiarenza SF, Scarpa MG, D'Agostino S, Fabbro MA, Novek SJ, MusiL.Laparoscopic excision of urachal cyst in pediatric age: report of three cases and review of the literature. J LaparoendoscAdvSurg Tech A. 2009 Apr;19Suppl 1:S183-6.
40. Yohannes P, Bruno T, Pathan M, Baltaro R. Laparoscopic radical excision of urachal sinus. J Endourol. 2003 Sep;17(7):475-9.
41. Castillo OA, Vitagliano G, Olivares R, Sanchez-Salas R. Complete excision of urachal cyst by laparoscopic means: a new approach to an uncommon disorder. ArchEsp Urol. 2007 Jun;60(5):607-11.
42. Navarrete S; Sanchez-Ismayel A; San-Chez-Salas RE, et al: "Treatment of urachalano- malies: a minimally invasive surgery technique". JSLS. 2005, Oct-Dec; 9:422.
43. Esteves FP, Pinto AC, Pinto AFC. Urachal Adenocarcinoma. Brazilian Journal of Urology. Vol. 27 (6): 560-562, November - December, 2001
44. Zhang H, Jiang H, Wu Z, Fang Z, Fan J, Ding Q.Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a single site analysis of 21 cases. IntUrolNephrol. 2012 Oct 6.
45. Ploeg M, Aben KK, Hulsbergen-van de Kaa CA et al. Clinical epidemiology of nonurothelial bladder cancer: analysis of The Netherlands Cancer Registry. J Urol. 2010, 183: 915-920.
46. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. J Urol. 2008, 180:121-127.
47. Johnson DE, Hodge GB, Abdul-Karim FW, Ayala AG. Urachal carcinoma. Urology. 1985, 26:218-221.
48. Palmer JM, Russi MF. Persistent urogenital sinus with absence of the bladder and urethra. J Urol. 1969;102:590-4.
49. Blane CE, Zerin JM, Bloom DA. Bladder diverticula in children. Radiology 1994; 190:695-697.
50. Pieretti RV, Pieretti-Vanmarccke RV. Congenital bladder diverticula in children. J PediatrSurg 1999; 34:468-473.
51. Zia-Ul-Miraj M. Congenital bladder diverticulum: a rare cause of bladder outlet obstruction in children. J Urol 1999; 162:2112-2113.
52. Bachiller-Burgos J, Varo Solis C, Baez JM, et al. Congenital bladder diverticulum and Ehlers-Danlos syndrome: an unusual association. ActasUrolEsp 2000; 24:673-676.
53. Abrahamsom JMB. Double bladder and related anomalies: clinical and embryological aspects and a case report. F.R.C.S.Ed. British JournalofUrology. 1961, 33(2), 195-214.
54. Ravitch MM. Hind Gut Duplication—Doubling of Colon and of the Genital and Lower Urinary Tracts. Ann Surg. 1953 May; 137(5): 588–601.
55. Berrocal T, López-Pereira P, Arjonilla A, Gutiérrez J. Anomalies of the Distal Ureter, Bladder, and Urethra in Children: Embryologic, Radiologic, and Pathologic Features. Radiographics. September 2002, 22(5): 1139-1164.

Capítulo 108

Dr. Silvio Tucci Jr.
Dr. Carlos Augusto Fernandes Molina
Dr.Yuri Túlio Dantas Andrez Nobre

Válvula da uretra posterior

Palavras-chave: válvula de uretra posterior, obstrução urinária, hidronefrose antenatal

Introdução

A obstrução do trato urinário inferior no período pré-natal afeta 2,2/10.000 crianças nascidas vivas. A válvula da uretra posterior (VUP) com cerca de 400 a 500 novos casos/ano nos Estados Unidos, continua como uma das doenças urinárias obstrutivas de alto impacto na qualidade de vida desses pacientes. Atualmente, na maioria dos meninos portadores da VUP o diagnóstico é realizado na vida intrauterina. Embora isto permita a instituição de medidas terapêuticas logo após o nascimento, a lesão do parênquima renal, a displasia renal, não será alterada. Entretanto, é possível a preservação da função vesical.[1,2]

As consequências da VUP têm influência durante toda a vida do paciente. Cerca de 30% desses evoluem para insuficiência renal crônica até os 18 anos de idade, o que implica na instituição de terapia renal substitutiva, diálise ou transplante renal. Portanto, os objetivos principais do tratamento devem ser de maximizar a função renal, manter normal a função vesical e minimizar morbidades.

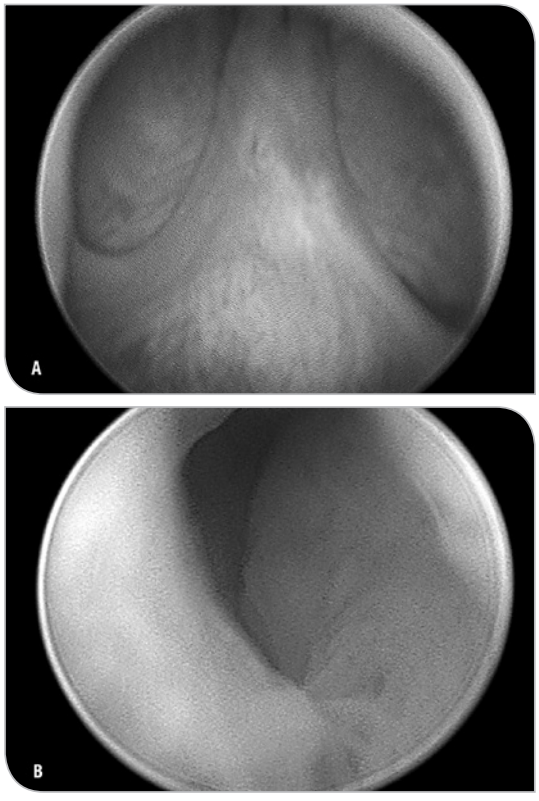
Classificação

A origem embriológica da VUP ainda permanece pouco clara.[2,3]

Na classificação de Young, contestada por alguns autores, as válvulas do tipo 1 são consideradas variantes hipertróficas da crista uretral inferior; podem ser obstrutivas e correspondem a 95% dos casos. As do tipo 2 são constituídas por dobras mucosas que se estendem da região superior do *verumontanum* ao colo vesical, e não são obstrutivas. As válvulas do tipo 3 se assemelham a estenose uretral e constituem 5% dos casos de VUP.[4]

A figura 1 mostra o aspecto endoscópico da VUP.

***Figura 1**. Aspecto endoscópico da VUP. 1A. visão geral evidenciando as duas válvulas a partir do verumontanum. 1B - observando-se o folheto direito e, ao fundo, o verumontanum.*



Diagnóstico pré-natal

Com a introdução rotineira da ultrassonografia na avaliação pré-natal, na maioria dos pacientes o diagnóstico da VUP é feito ainda intrauterinamente.[5] Entretanto, mesmo com o diagnóstico precoce e possibilidade de tratamento intrauterino, é ainda grande a evolução para insuficiência renal crônica nas crianças com VUP.[1]

O diagnóstico pré-natal da obstrução uretral tem por base o exame radiológico. As informações clássicas obtidas com a ultrassonografia são o diâmetro anteroposterior (AP) da pelve renal, o volume de líquido amniótico, a espessura do córtex renal e sua ecogenicidade, a distensão da bexiga, a presença ou não de esvaziamento periódico e a espessura do detrusor, além da dilatação da uretra. A presença de oligoidrâmnio pode indicar obstrução urinária grave e, se associado ao aumento da ecogenicidade renal e distensão vesical persistente, a causa é frequentemente VUP.

Alguns autores consideram que os melhores sinais indicadores de VUP são o aumento da espessura do detrusor e a dilatação vesical. Para outros, o conhecido sinal em "buraco de fechadura" (*key hole*) pode não ser um preditor confiável de VUP.[6]

O aumento da ecogenicidade do parênquima é indicativo de displasia renal (Figura 2). Considera-se que durante o segundo trimestre da gestação o diâmetro AP da pelve renal entre 4 e 10 mm represente obstrução leve e, em cerca de 97% dos casos, não persiste após o nascimento. Diâmetros maiores do que 10 mm são sugestivos de doença significativa, sendo aconselhado o acompanhamento e avaliação pós-natal.[7-10]

Figura 2. *Imagem ultrassonográfica renal em recém-nascido com VUP. O aspecto esbranquiçado do parênquima é indicativo de displasia do parênquima.*

Quando a uretero-hidronefrose está associada a dilatação vesical persistente deve-se suspeitar do diagnóstico de VUP, embora esses achados ultrassonográficos possam ocorrer em pacientes com síndrome de *prune belly*, megaureter primário e refluxo vesicoureteral. Entretanto, a associação de ecogenicidade aumentada, oligoidrâmnio e distensão vesical aumentam o valor preditivo da ultrassonografia, havendo relato de que 100% das crianças com esses achados apresentavam VUP.[11]

Diagnóstico pós-natal

Nas crianças com obstrução infravesical e oligoidrâmnio pode ocorrer, já ao nascimento, dificuldade respiratória pela hipoplasia pulmonar secundária ao oligoidrâmnio. Nesses casos não é rara a concomitância de pneumotórax em função de manobras de ventilação. No exame físico do recém-nascido pode ser detectada distensão abdominal secundária à dilatação vesical (bexigoma), que costuma ser facilmente palpável. Outra possibilidade é a presença de ascite urinária. A micção ocorre geralmente em gotejamento ou com jato fraco, embora jato uretral de aspecto aparentemente normal não exclua obstrução infravesical. Nos casos mais graves é comum a bexiga permanecer palpável mesmo após a micção em decorrência de presença de urina residual pela incapacidade de esvaziamento vesical completo.

O espectro de apresentação clínica após o período neonatal é bastante amplo e varia desde episódios de infecção urinária com ou sem urossepse, bexiga palpável, retardo do desenvolvimento pôndero-estatural, dificuldade à micção, incontinência noturna e diurna, hematúria, incontinência urinária (paradoxal) e disfunção da ejaculação até quadro de uremia e insuficiência renal crônica.[2,12,13]

Todos os recém-nascidos com história de hidronefrose pré-natal devem ser avaliados quanto à possibilidade de apresentarem obstrução uretral. Embora os exames ultrassonográficos realizados pós-parto possam apresentar resultado falso-negativo para hidronefrose atribuído a depleção costumeira de volume dentro das 48 horas seguintes ao nascimento. Nos casos mais graves é possível a detecção da hidronefrose.

A uretrocistografia é o exame padrão para avaliação do trato urinário e confirmação da presença da VUP. O contorno vesical pode aparecer liso ou trabeculado, irregular, com pseudodivertículos de dimensões variadas (bexiga de esforço). Tipicamente, a uretra prostática aparece alongada e dilatada, com colo vesical elevado (Figura 3). Pode ocorrer refluxo vesicoureteral uni ou bilateral.[14]

A dosagem sérica de ureia e creatinina dão indícios da função renal no momento do diagnóstico. Devem ser realizados exames de urina (rotina e cultura). Após o primeiro mês de vida deve ser feita a avaliação da função renal relativa pela cintilografia renal com DMSA.

***Figura 3**. Uretrocistografia de paciente com VUP. O contorno vesical irregular mostra a hipertrofia do detrusor (bexiga de esforço). Observa-se a dilatação da uretra prostática devido à presença da válvula e enchimento escasso da uretra bulbar e peniana.*

Consequências da válvula de uretra posterior

Já são bem conhecidas as repercussões para o sistema urinário secundárias à obstrução parcial infravesical. Em resumo, a resistência imposta ao fluxo da urina induz hipertrofia do detrusor, gerando tensão muscular e pressão intravesical capazes de esvaziar totalmente o conteúdo vesical. Essa fase de compensação permanece enquanto a progressiva hipertrofia do detrusor for suficiente para vencer a resistência uretral.

Com o passar do tempo, que depende da intensidade do processo obstrutivo, a pressão intravesical gerada pela hipertrofia do detrusor não consegue mais vencer a resistência uretral, resultando no aparecimento progressivo de urina residual. Com a descompensação da função do detrusor, a pressão intravesical é transmitida aos ureteres, pelve renal, cálices e glomérulos ocasionando a perda progressiva da função renal.

Os trabalhos pioneiros de Harrison e colaboradores na década de 80 e 90, hoje considerados clássicos, foram fundamentais em esclarecer a correlação entre obstrução uretral intrauterina e oligoidrâmnio no desenvolvimento da displasia renal e da hipoplasia pulmonar, geralmente responsáveis pela evolução a insuficiência renal a primeira, e óbito pós-natal a segunda alteração. Esses estudos deram aos autores a base para realizarem cirurgias intrauterinas.[15-22]

A figura 4, ressonância magnética realizada em recém-nascido portador de VUP, exemplifica o intenso comprometimento do sistema urinário decorrente da obstrução infravesical: acentuada hidronefrose com megadolicoureter bilateral; hipertrofia do detrusor e dilatação da uretra prostática.

***Figura 4.** Ressonância magnética em criança portadora de VUP: acentuada uretero-hidronefrose e megadólico ureter bilateral, bexiga de esforço (hipertrofia do detrusor) e dilatação da uretra prostática.*

Existem vários fatores considerados prognósticos quanto à evolução da função renal, como a não redução dos níveis séricos de creatinina após tratamento, a ecogenicidade renal aumentada, a presença da síndrome da "bexiga da válvula", oligoidrâmnio, necessidade de suporte ventilatório e déficit funcional renal na admissão.[23-25]

A presença de cicatrizes renais na cintilografia com DMSA tem valor prognóstico. No estudo de Lopez Pereira e cols., 94% dos pacientes com insuficiência renal crônica apresentavam uma ou mais cicatrizes em comparação com 43% dos pacientes com função renal normal. A taxa de filtração glomerular ao final do primeiro ano de vida é considerada importante fator prognóstico por estes e outros autores.[26,27] Conforme estudos mais recentes, os pacientes com maior risco de desenvolver cicatriz renal são os que apresentam infecções urinárias de repetição, incontinência diurna, dilatação ureteral ao exame ultrassonográfico e baixa drenagem de urina piélica no renograma com DTPA.[28-30]

A associação com refluxo vesicoureteral (RVU) bilateral acarreta risco adicional de progressão para insuficiência renal crônica, e há tendência à resolução espontânea do RVU dentro do primeiro ano após tratamento da

VUP.[31] Entretanto, em crianças com refluxo vesicoureteral unilateral a função do rim contralateral pode estar preservada. Considera-se que a pressão gerada pelo detrusor hipertrófico é, em grande parte, transmitida ao ureter refluxivo (mecanismo "*pop-off*") preservando assim, o rim contralateral.[32,33]

Opções terapêuticas

Nos recém-nascidos com suspeita diagnóstica de VUP, o cateterismo vesical e a antibioticoprofilaxia devem ser prontamente instituídos até que a criança tenha condições clínicas de realizar a avaliação radiológica. A estabilização respiratória e hemodinâmica, além da monitorização rigorosa dos eletrólitos e da função renal, devem ser obtidas para a posterior definição da conduta.

O objetivo terapêutico é a resolução do processo obstrutivo na tentativa de preservar a função renal e vesical, minimizando a morbidade e as lesões iatrogênicas.

Nos casos de crianças com estabilidade respiratória, função renal normal, ausência de infecção e uretra que possibilite manipulação deve-se optar pelo tratamento endoscópico visando a destruição da válvula. Já nas crianças de baixo peso (< 2000 gramas), rins palpáveis, ascite, refluxo vesicoureteral bilateral de alto grau, insuficiência respiratória, infecção urinária refratária ou septicemia deve-se optar pela derivação externa.[34,35]

Ablação endoscópica primária

Os avanços no diagnóstico antenatal da VUP associados à melhoria do suporte clínico nas Unidades de Terapia Intensivas Neonatais, bem como a maior disponibilidade de aparelhos endoscópicos pediátricos cada vez menos calibrosos, tornaram a ablação endoscópica o procedimento de eleição no tratamento da VUP. O procedimento pode ser realizado mesmo em prematuros com Cistoscópio 7 Fr utilizando o eletrodo *Hook*, ou nas crianças a termo com ressectoscópio 8-9 Fr.

A cauterização das válvulas deve ser feita nas posições posterolaterais e, quando necessário, anteriormente (às 12 h), assegurando a completa desobstrução. Após o procedimento, pode ser mantida a sondagem uretral por 1 ou 2 dias.[36]

Nos pacientes com derivação urinária em que o tratamento cirúrgico da válvula foi postergado, é recomendada a reconstrução do trato urinário (fechamento da vesicostomia ou ureterostomia) concomitante à ablação da válvula. A vigilância com ultrassonografia após a realização da ablação endoscópica auxilia no direcionamento de tratamentos futuros. A melhora da uretero-hidronefrose após a incisão da válvula de uretra posterior, sem melhora correspondente da creatinina, sugere presença de displasia renal importante. Essas crianças em geral evoluem para insuficiência renal, a despeito da derivação urinária.[36]

Derivações urinárias

A vesicostomia é procedimento simples e efetivo para resolução da obstrução vesical, além de apresentar baixas taxas de complicações.[37]

A derivação urinária pela vesicostomia, apesar de prudente em casos selecionados, não deve ser proposta como vantajosa em relação à ablação endoscópica quando comparados os parâmetros mortalidade, preservação da função renal, ou complicações no pós-operatório.[34] Atualmente, sua indicação fica restrita aos casos de inviabilidade de abordagem endoscópica em função do baixo peso do recém-nascido e em crianças com refluxo vesicoureteral bilateral de alto grau, com piora da função renal ou septicemia.[34,38] A vesicostomia pós-ablação primária deve ser considerada quando o resíduo pós-miccional é elevado, especialmente se a uretero-hidronefrose e/ou a perda da função renal (creatinina > 1,8 mg/dl) são persistentes.[36]

As derivações proximais são indicadas em situações de exceção, embora existam relatos de que esses procedimentos possam preservar a função renal nos casos de obstrução grave e persistente.[39,40] A ureterostomia e a pielostomia podem ser indicadas nos casos em que ocorre a piora progressiva da função renal e/ou da uretero-hidronefrose, apesar da ablação ou derivação vesical.[41] Prefere-se a pielostomia cutânea à ureterostomia pelo risco de comprometimento vascular na eventual reconstrução.[42]

Existem relatos que sustentam o conceito de que a derivação proximal preservaria a função renal em lactentes com VUP grave[40,41,43], no entanto, a alta incidência de displasia renal nesta população limita qualquer benefício sustentável da função renal além da infância.[26,44]

Síndrome da bexiga de válvula

A bexiga de válvula ocorre quando há progressão ou persistência da dilatação do trato urinário superior mesmo com a desobstrução uretral adequada. No estudo urodinâmico, caracteriza-se por baixa capacidade e complacência vesical, elevada pressão de micção e, na grande maioria dos casos, por hiperatividade detrusora. As alterações da função vesical associadas a poliúria decorrente da nefropatia concorrem para o agravamento da função vesical por hiperdistensão e aumento da urina residual, além da piora progressiva da função renal pela pressão do trato urinário inferior persistentemente elevada.

O tratamento da "bexiga de válvula" deve ser individualizado e direcionado pelos exames de imagem e estudo urodinâmico (Figura 5). A realização de fisioterapia urinária com orientação de micções programadas, cateterismo intermitente e uso de anticolinérgicos deve ser analisada caso a caso. Em situações mais complexas e com evolução desfavorável, a ampliação vesical ou a confecção de conduto continente cateterizável podem ser indicadas.[36]

Koff e cols., em 2002, definiram a síndrome da hiperdistensão vesical noturna e sugeriram que o cateterismo

noturno relaciona-se com melhora da incontinência, diminuição da urina residual e melhora da função renal.[45]

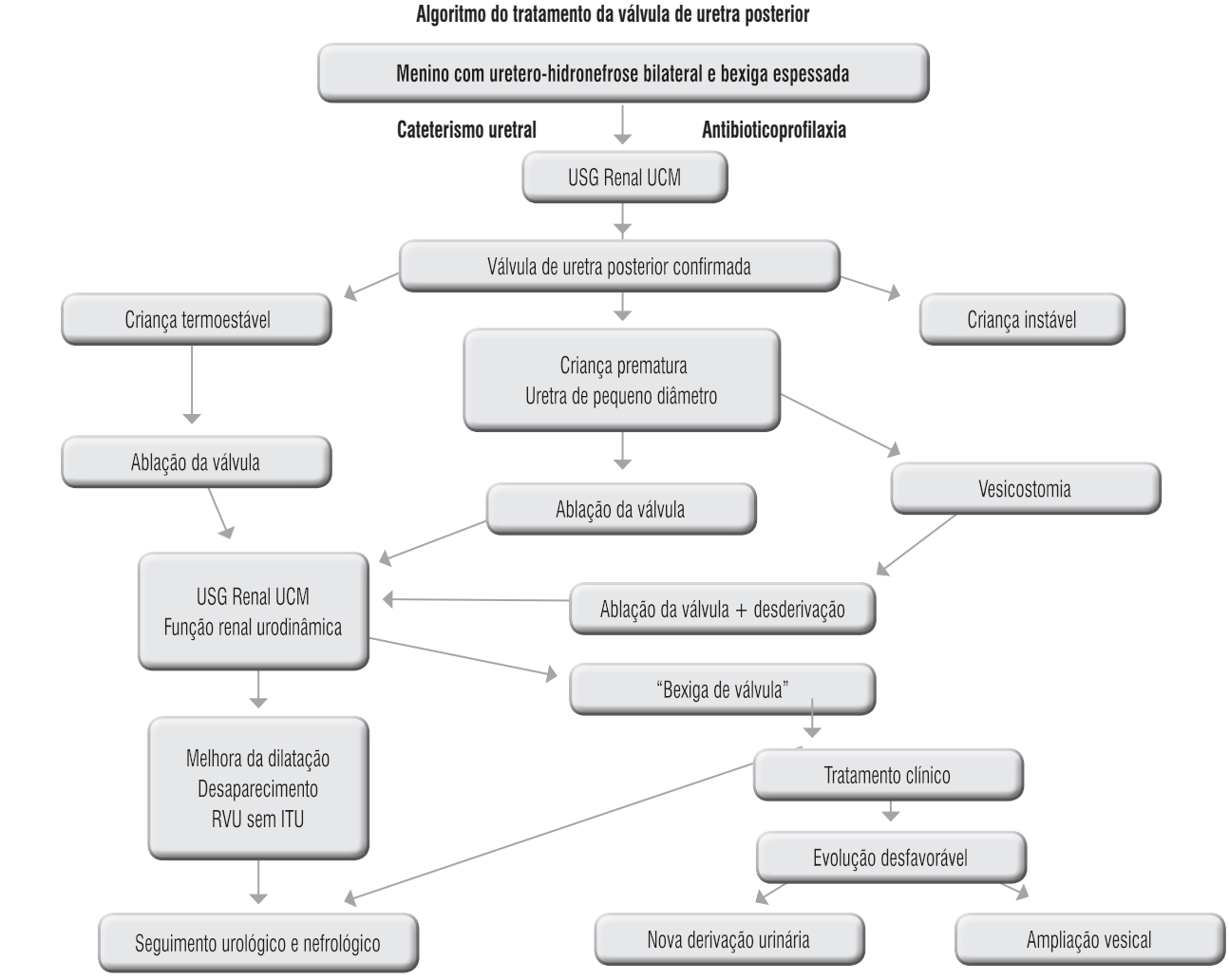
Abordagem antenatal

Apesar dos avanços no diagnóstico antenatal da VUP obtidos com a ultrassonografia, as taxas de evolução para insuficiência renal não foram alteradas de maneira impactante com o diagnóstico precoce.[46,47] Tal fato correlaciona-se com a ocorrência precoce do dano no trato urinário fetal assim que se inicia a produção urinária. Metade das crianças com VUP podem demonstrar alterações ultrassonográficas antes da 24ª semana de gestação. A identificação precoce dessas alterações caracteriza um grupo de alto risco com 50 % de chance de ocorrência de insuficiência renal crônica ou óbito.[48]

Apesar da lógica existente na abordagem antenatal promovendo a desobstrução uretral e permitindo o desenvolvimento vesical e renal normais na fase intrauterina, os *shunts* vesicoamnióticos têm sido indicados somente nos casos graves de VUP, diagnosticados precocemente, e que cursam com oligoidrâmnio grave, eletrólitos urinários favoráveis e retardo do crescimento fetal. Essa abordagem não tem demonstrado melhora no prognóstico da função renal durante a evolução, apesar de melhorar a sobrevida fetal por favorecer a maturidade pulmonar. Além disso, existe o risco do trabalho de parto prematuro e óbito fetal relacionados com a intervenção.[49,50]

Em alguns centros de medicina fetal estudos estão sendo realizados na tentativa de identificar os benefícios e riscos da desobstrução uretral no feto. As intervenções realizadas são a cistoscopia percutânea fetal e ablação da válvula, a derivação vesicoamniótica, e até mesmo a cirurgia fetal. Esses procedimentos complexos são realizados quando a função renal é adequada. Amostras de urina fetal são analisadas e o prognóstico renal é considerado bom caso demonstre Na < 100 meq/l, IC < 90 meq/l, osmolalidade < 200 mOsm/l, e beta 2 microglobulina < 6 mg/l. Os benefícios desses procedimentos estão sendo analisados em estudo multicêntrico e randomizado denominado PLUTO, e seus resultados nos auxiliarão no julgamento e orientação sobre este tema altamente controverso.[51-53]

***Figura 5**. Algoritmo do tratamento da VUP.*



Evolução e seguimento clínico

A válvula de uretra posterior é doença com aspectos heterogêneos e o prognóstico no longo prazo varia desde pacientes com função renal normal até insuficiência renal crônica.[54] Embora se acredite que a introdução da avaliação gestacional pela ultrassonografia permita o diagnóstico precoce da VUP e consequente tratamento com melhor prognóstico.[55,56] nem todos os estudos confirmam mudança na taxa de progressão para insuficiência renal crônica.[2,54,57] Um achado interessante foi o descrito por Heikkilä e cols. em que, na avaliação de 200 pacientes, nenhum evoluiu para IRC após a idade de 34 anos.

Após o tratamento cirúrgico, uma preocupação muito frequente para os médicos que assistem aos pacientes é a persistência da uretero-hidronefrose. Embora esse fato possa ser interpretado como secundário à obstrução ureteral na junção ureterovesical, sabe-se que a resolução da dilatação do sistema urinário não é imediata. Entretanto, isto pode levar à realização desnecessária de derivação vesical ou supravesical principalmente se os níveis de creatinina estiverem elevados. Acredita-se que a obstrução na junção vesicoureteral possa ocorrer em cerca de apenas 4% das unidades renais após derivação. Nesses pacientes, o encontro relativamente comum de displasia renal, tanto à avaliação por ultrassonografia quanto em biopsias, é considerada a causa maior de evolução para insuficiência renal terminal.

O seguimento pós-operatório por longo período da criança com VUP é essencial.[58] A hidronefrose e a função vesical devem ser monitoradas, assim como a função renal, na tentativa de prever a evolução da doença. Além da displasia renal, diagnóstico tardio e infecções urinárias repetidas, diversos estudos caracterizaram outros fatores de risco para IRC como níveis elevados de creatinina sérica após cateterismo vesical[59,60], atraso no diagnóstico[61] refluxo vesicoureteral persistente e disfunção vesical[62] e proteinúria.[26] Embora no estudo de Bernardes e cols. os parâmetros ultrassonográficos avaliados em fetos com VUP[63] não foram considerados confiáveis em prever a função renal, segundo o estudo de Pohl e cols.[64] a ultrassonografia renal pode ser útil em identificar paciente com risco de perda da taxa de filtração glomerular utilizando volume renal (quando abaixo do 3º percentil), aumento da ecogenicidade e perda da diferenciação corticomedular como indicadores obtidos na primeira avaliação pós-natal.

Níveis séricos de creatinina inferiores a 1mg/dl antes da ablação da VUP estão associados a melhor prognóstico funcional, enquanto níveis séricos superiores a 1,0 mg/dl correlacionam-se com maior probabilidade de evolução para IRC.[65,66]

Alguns autores consideram que os valores séricos de creatinina inferiores a 0,8 mg/dl após 1 ano de tratamento têm melhor valor prognóstico em comparação aos valores presentes no momento do diagnóstico, associando-se a função renal final praticamente normal.[67-69]

Especial atenção deve ser dada à função vesical. A avaliação urodinâmica, invasiva ou não, auxilia no seguimento clínico desses meninos.[70] Pacientes com VUP, disfunção vesical grave e elevados níveis de creatinina sérica estão sob risco de deterioração da função renal, necessitando terapia renal substitutiva.[71] Em média, disfunção vesical após o tratamento pode ser observada em > 50% dos pacientes, variando nos relatos entre 0 e 72%, refletindo o amplo espectro clínico da doença.[72]

Embora o transplante renal em crianças tratadas da VUP possa ter boa evolução[73], a presença da "síndrome da bexiga de válvula" com potencial para disfunção vesical e para perda do enxerto torna necessária a avaliação constante com intervenção e tratamento individualizado.[74,75] Se houver indicação de nefrectomia no preparo pré-transplante, a preservação dos ureteres pode ser útil para cateterismo, ampliação vesical ou para anastomose do ureter do rim transplantado, caso ocorram problemas.[76]

O adulto tratado de VUP na infância pode também apresentar intercorrências, sendo que os sintomas do trato urinário inferior são duas vezes mais frequentes do que na população geral[77] e a qualidade de vida está comprometida em dimensões variáveis naqueles com insuficiência renal ou incontinência urinária.[78] Por outro lado, adultos tratados de VUP na infância apresentam taxas de função erétil e paternidade que podem ser satisfatórias apesar da insuficiência renal crônica. No estudo de Taskinen e cols. o maior fator de risco para disfunção erétil foi o aumento da idade.[79,80]

Referências

1. Zderic AS and Canning DA. Posterior urethral valves. in: Docimo SG, Canning DA and Khoury AE. Eds Clinical Pediatric Urology, 5th edn. Informa Healthcare UK, 2007:1059-79.
2. Hodges SJ, Patel B, McLorie G, Atala A. Posterior urethral valves. TheScientificWorldJOURNAL. 2009 Oct 14;9:1119-26.
3. Krishnan A, Souza A, Konijeti R, Baskin L. The anatomy and embriology of posterior urethral valves. J Urol, 2006 Apr; 175(4):1214-20.
4. Jeffs RD. Posterior urethral valves. in: O'Donnell, B and Koff, AS. eds. Pediatric Urology, 3rd edn. Oxford: Butterwoth-Heinemann, 1997:537-50.
5. Sudarsanan B, Nasir ARA, Puzhankara R, Kedari PM, Unnithan GR, Damisetti KRP. Posterior urethral valves: a single center experience over 7 years. Pediatr Sur Int. 2009 Mar; 25(3):283-7.
6. Bernardes LS, Aksnes G, Saada J, Masses V, Elies C, Dumez Y et al. Keyhole sign: how specific is it for the diagnosis of posterior urethral valves? Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Oct; 34(4):419-23.
7. Grignon A, Filion R, Filiatrault D, Robitaille P, Homsy Y, Boutin H et al. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. Radiology. 1986 Sep;160(3):645-7.
8. Montemanaro H, Bulas D, Rushton G, Selby D. Bladder distension and pyelectasis in the male fetus: causes, comparisons and contrast. J Ultrasound Med. 1998 Dec; 17(12):743-9.
9. Oktar T, Acar Ö, Atar A, Salabas E, Ander H, Ziylan O et al. How does the presence of antenatally detected caliectasis predict the risk of postnatal surgical intervention? Urology. 2012 Jul; 80(1):203-6.
10. Kim HJ, Jung HJ, Lee HY, Lee YS, Im YJ, Hong CH et al. Diagnostic value of anteroposterior diameter of fetal renal pelvis during second and third trimester in predicting postnatal surgery among Korean population: useful information for antenatal counseling. Urology. 2012 May; 79(5):1132-7.
11. Kaefer M, Peters C, Retik A, Benacerraf BB. Increased renal echogenicity: a sonographic sign for differentiating between obstructive and

non-obstructive etiologies of in utero bladder distention. J Urol. 1997 Sep; 158(3 Pt 2):1026-9).

12. Ansari MS, Singh P, Mandhani A, Dubey D, Srivastava A, Kapoor R et al. Delayed presentation in posterior urethral valve: long-term implications and outcome. Urology. 2008 Feb; 71(2):230-4.
13. Mahadik P, Vaddi SP, Godala C-M, Sambar V, Kulkarni S, GundalaR. Posterior urethral valve: delayed presentation in adolescence. Int Neurourol J. 2012 Sep; 16(3):149-52.
14. Heikkilä J, Rintala R, Taskinen S. Vesicoureteral reflux in conjunction with posterior urethral valves. J Urol. 2009 Oct; 182(4):1555-60).
15. Glick PL, Harrison MR, Adzick NS, Noall RA, Villa RL. Correction of congenital hydronephrosis in utero IV: in utero decompression prevents renal displasia. J Pediatr Surg. 1984 Dec; 19(6):649-57.
16. Adzick NS, Flake AW, Harrison MR. Recent advances in prenatal diagnosis and treatment. Pediatr Clin North Am. 1985 Oct; 32(5):1103-16.
17. Crombleholme TM, Harrison MR, Longaker MT, Langer JC. Prenatal diagnosis and management of bilateral hydronephrosis. Pediatr Nephrol. 1988 Jul; 2(3):334-42.
18. Estes JM, MacGillivray TE, Hedrick MH, Adzick NS, Harrison MR. Fetoscopic surgery for the treatment of congenital anomalies. J Pediatr Surg. 1992 Aug; 27(8):950-4.
19. Harrison MR, Adzick NS. The fetus as a patient. Surgical considerations. Ann Surg. 1991 Apr; 213(4):279-91.
20. Lorenz HP, Adzick NS, Harrison MR. Open human fetal surgery. Adv Surg. 1993; 26:259-73.
21. Estes JM, Harrison MR. Fetal obstructive uropathy. Semin Pediatr Surg. 1993 May; 2(2):129-35.
22. Adzick NS, Harrison MR. The unborn surgical patient. Curr Probl Surg. 1994 Jan; 31(1):1-68.
23. Drodz D, Drodz M, Gretz N, Mohring K, Mehls O, Schärer K. Progression to end stage renal disease in children with posterior urethral valves. Pediatr Nephrol. 1998 Oct; 12(8):630-6.
24. Oliveira EA, Rabelo EAS, Pereira AK, Diniz JS, Cabral ACV, Leite HV et al. Prognostic factors in prenatally-detected posterior urethral valves: a multivariate analysis. Pediatr Surg Int. 2002 Dec;18(8):662-7.
25. Ansari MS, Gulia A, Srivastava A, Kapoor R. Risk factors for progression to end-stage renal disease in children with posterior urethral valves. J Pediatr Urol. 2010 Jun;6(3):261-4.
26. Lopez Pereira P, Espinosa L, Martinez Urrutina MJ, Lobato R, Navarro M, Jaureguizar E. Posterior urethral valves: prognostic factors. BJU Int. 2003 May;91(7):687-90.
27. Trellu M, Adra AL, Mouba JF, Lopez C, Averous M, Galifer RB et al. Les valves de l'urètre postérieur. État des lieux em Languedoc-Roussillon de 1998 à 2007: données anténatales, néonatales et devenir à moyen terme. Arch Pédiatr. 2009 May;165:417-25.
28. Narasimhan KL, Chowdhary SK, Kaur B, Mittal BR, Bhattacharya A. Factors affecting renal scarring in posterior urethral valves. J Pediatr Urol. 2006 Dec;2(6):569-74.
29. Roth CC, Hubanks JM, Bright BC, Heinlen JE,Donovan BO, Kropp BP et al. Occurrence of urinary tract infection in children with significant upper urinary tract obstruction. Urology. 2009 Jan;73(1):74-8.
30. Becknell B, Hains DS, Schwaderer AL, VanderBrink BA, Spencer JD, Reagan PB et al. Impact of urinary tract infection on inpatient healthcare for congenital obstructive uropathy. J Pediatr Urol. 2012 Oct; 8(5):470-6.
31. Cozzi DA, Morgante D, Frediani S, Iaconelli R, Ceccanti S, Mele E et al. Posterior urethral valves: relationship between vesicoureteral reflux and renal function. Urology. 2011 May;77(5):1209-12.
32. Hoover DL, Duckett JW. Posterior urethral valves, unilateral reflux and renal dysplasia: a syndrome. J Urol. 1982 Nov;128(5):994-7.
33. Priti K, Rao KLN, Menon P, Singh N, Mittal BR, Bhattacharya A et al. Posterior urethral valves: incidence and progress of vesicoureteric reflux after primary fulguration. Pediatr Surg Int. 2004 Feb;20(2):136-9.
34. Farhat, W, McLorie G, Capolicchio G, Khoury A, Bagli D, Merguerian, P.A. Outcomes of primary valve ablation versus urinary tract diversion in patients with posterior urethral valves. Urology. 2000 Oct;56(4):653–7.
35. Hutton KA. Management of posterior urethral valves. Curr Paediatrics. 2004; 14 (7):568-75.
36. Strand WR. Initial management of complex pediatric disorders: prune-belly syndrome, posterior urethral valves. Urol Clin North Am. 2004 Aug;31(3):399-415.
37. Hutton KA, Thomas DFM. Selective use of cutaneous vesicostomy in prenatally detected and clinically presenting uropathies. Eur Urol. 1998;334:405–11.
38. Podestá ML, Ruarte A, Gargiulo C, Medel R, Castera R. Urodynamic findings in boys with posterior urethral valves after treatment with primary valve ablation or vesicostomy and delayed ablation. J. Urol. 2000 Jul;164(1):139–44.
39. Jaureguizar E, Lopez Pereira P, Martinez Urrutia MJ, Espinosa L, Lobato R. Does neonatal pyeloureterostomy worsen bladder function in children with posterior urethralvalves? J Urol. 2000 Sep;164(3 Pt 2):1031-3.
40. Kim YH, Horowitz M, Combs A, Nitti VW, Libretti D, Glassberg KI. Comparative urodynamic findings after primary valve ablation, vesicostomy or proximal diversion. J Urol. 1996 Aug;156(2 Pt 2):673-6.
41. Gonzales ET. Posterior urethral valves and other urethral anomalies. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 2069–91.
42. Saiovici S, Nobre YTDA, Cardoso SNC, Tucci Jr S. Válvula de Uretra Posterior Reunião de Consensos e Diretrizes da Sociedade Brasileira de Urologia- SBU 2005:75-84.
43. Churchill BM, McLorie GA, Khoury AE. Emergency treatment and long-term follow-up of posterior urethral valves. Urol Clin N Am. 1990 May; 17(2):343-60.
44. Tietjen DN, Gloor JM, Husmann DA. Proximal urinary diversion in the management of posterior urethral valves: is it necessary? J Urol. 1997 Sep;158(3 Pt 2):1008–10.
45. Koff SA, Mutabagani KH, Jayanthi VR. The valve bladder syndrome: pathophysiology and treatment with nocturnal bladder emptying. J. Urol. 2002 Jan;167 (1): 291–7.
46. El-Ghoneimi A, Desgrippes A, Luton D, Macher MA, Guibourdenche J, Garel C et al. Outcome of posterior urethral valves: to what extent is it improved by prenatal diagnosis? J Urol. 1999 Sep;162 (3 Pt 1):849–53.
47. McLorie G, Farhat W, Khoury A, Geary D, Ryan G. Outcome analysis of vesicoamniotic shunting in a comprehensive population. J Urol. 2001 Sep;166(3):1036–40.
48. Hutton KA, Thomas DFM, Arthur RJ. Prenatally detected posterior urethral valves: is gestational age at detection a predictor of outcome? J Urol. 1994 Aug;152(2 Pt 2):698-701.
49. Freedman AL, Bukowski TP, Smith CA, Evans MI, Johnson MP, Gonzalez R. Fetal therapy for obstructive uropathy: diagnosis specific outcomes. J Urol. 1996 Aug;156(2 Pt 2):720–3.
50. Morris RK, Malin GL, Khan KS, Kilby MD. Systematic review of the effectiveness of antenatal intervention for the treatment of congenital lower urinary tract obstruction. BJOG. 2010 Mar;117(4):382-90.
51. Holmes N, Harrison MR, Baskin LS. Fetal surgery for posterior urethral valves: long-term postnatal outcomes. Pediatrics. 2001 Jul;108(1):E7.).
52. Quintero RA, Shukla AR, Homsy YL, Bukkapatnam R. Successful in utero endoscopic ablation of posterior urethral valves: a new dimension in fetal urology. Urology. 2000 May;55(5):774.
53. Pluto Collaborative Study Group, Kilby M, Khan K, Morris K, Daniels J, Gray R, Magill L, Martin B, Thompson P, Alfirevic Z, Kenny S, Bower S, Sturgiss S, Anumba D, Mason G, Tydeman G, Soothill P, Brackley K, Loughna P, Cameron A, Kumar S, Bullen P. PLUTO trial protocol: percutaneous shunting for lower urinary tract obstruction randomised controlled trial. BJOG. 2007 Jul;114(7):904-5, e1-4.
54. Heikkilä J, Holmberg C, Kyllönen, Rintala R, Taskinen S. Long-term risk of end stage renal disease in patients with posterior urethral valves. J Urol. 2011 Dec;186(6):2392-6.
55. Kousidis G, Thomas DF, Morgan H, Haider N, Subramanian R, Feather S. The lon-term outcome of prenatally detected posterior urethral valves: a 10 to 23-year follow-up study. BJU Int. 2008 Sep;102(8):1020-4.

56. Thomas DF. Prenatal diagnosis: what do we know of long-term outcomes? J Pediatr Urol. 2010 Jun;6(3):204-11.
57. Yohannes P, Hanna M. Current trends in the management of posterior urethral valves in the pediatric population. Urology. 2002 Dec;60(6):947-53.
58. Otukesh H, Sharifiaghdas F, Hoseini R, Fereshtehnejad S-M, Rabiee N, Kiaiee MF et al. Long-term upper and lower urinary tract functions in children with posterior urethral valves. J Pediatr Urol. 2010 Apr;6(2):143-7.
59. Onuora VC, Mirza K, Koko AH, Al Turki M, Meabed AH, Jawini N. Prognostic factors in Saudi children with posterior urethral valves. Pediatr Nephrol. 2000 Mar;14(3):221-3.
60. Denes ED, Barthold JS, Gonzalez R. Early prognostic value of serum creatinine levels in children with posterior urethral valves. J Urol. 1997 Apr;157(4):1441-3.
61. Bajpai M, Dave S, Gupta DK. Factor affecting outcome in the management of posterior urethral valves. Pediatr Surg Int. 2001;17(1):11-5.
62. Ghanem MA, Wolffenbuttel KP, De Vylder. Long term bladder dysfunction and renal function in boys with posterior urethral valves based on urodynamic findings. J Urol. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2409-12.
63. Bernardes LS, Salomon R, Aksnes G, Lortat-Jacob S, Benachi A. Ultrasound evaluation of prognosis in fetuses with posterior urethral valves. J Pediatr Surg. 2011 Jul;46(7):1412-8.
64. Pohl M, Mentzel H-J, Vogt S, Walter M, Rönnefarth G, John U. Risk factors for renal insuficiency in children with urethral valves. Pediatr Nephrol. 2012 Mar;27(3):443-50.
65. Nickavar A, Otoukesh H, Sotoudeh K. Validation of initial serum creatinine as a predictive factor for development of end stage renal disease inposterior urethral valves. Indian J Pediatr. 2008 Jul;75(7):695-7.
66. Sarhan OM, El-Ghoneimi AA, Helmy TE, Dawaba MS, Ghali AM, Ibrahiem El-Houssiny I. Posterior urethral valves: multivariate analysis of factors affecting the final renal outcome. J Urol. 2011 Jun;185(6 Suppl):2491-6.
67. Lal R, Bhatnagar V, Mitra DK. Long-term prognosis of renal function in boys treated for posterior urethral valve. Eur J Pediatr Surg. 1999 Oct;9(5):307-11.
68. Sarhan O, El-Dahshan K, Sarhan M. Prognostic value of serum creatinine levels in children with posterior urethral valves treated by primary valve ablation. J Pediatr Urol. 2010 Feb;6(1):11-4.
69. Ylinen E, Ala-Houhala M, Wikström S. Prognostic factors of posterior urethral valves and the role of antenatal detection. Pediatr Nephrol. 2004 Aug;19(8):874-9.
70. Capitanucci ML, Marciano A, Zaccara A, La Sala E, Mosiello G, De Genaro M. Long-term bladder function followup in boys with posterior urethral valves: comparison of noninvasive vs invasive urodynamic studies. J Urol. 2012 Sep;188(3):953-7.
71. DeFoor W, Clark C, Jackson E, Reddy P, Minevich E, Sheldon C. Risk factors for end stage renal disease in children with posterior urethral valves. J Urol. 2008 Oct;180(4 Suppl):1705-8.
72. Hennus PML, Heijden GJMG, Ruud Bosch JLH, de Jong TPVM, de Kort LMO. A sistematic review on renal and bladder dysfunction after endoscopic treatment of infravesical obstruction in boys. PLoS One. 2012 Sep;7(9):1-8.
73. Fine MS, Smith KM, Shrivastava D, Cook ME. Shukla AR. Posterior urethral valve treatment and outcomes in children receiving kidney transplants. J Urol. 2011 Jun;185(6 Suppl):2507-11.
74. Sheldon CA, Gonzalez R, Burns MW, Gilbert A, Buson H, Mitchell ME. Renal transplantation into the dysfunctional bladder: the role of adjunctive bladder reconstruction. J Urol. 1994 Sep;152(3):972-5.
75. Nahas WC, David-Neto E. Strategies to treat children with end-stage renal dysfunction and severe lower urinary tract anomalies for receiving a kidney transplant. Pediatr Transplant. 2009 Aug;13(5):524-35.
76. Nahas WC, Lucon M, Mazzucchi E, Antonopoulus IM, Piovesan AC, Neto ED et al. Clinical and urodynamic evaluation after ureterocystoplasty and kidney transplantation. J Urol. 2004 Apr;171(4):1428-31.
77. Tikkinen KAO, Heikkilä J, Rintala RJ, Tammela TLJ, Taskinent S. Lower urinary tract symptons in adults treated for posterior urethral valves in childhood: matched cohort study. J Urol. 2011 Aug;186(2):660-6.
78. Jalkanen J, Mattila AK, Heikkilä J, Roine RP, Sintonen H, Taskinen S. The impact of posterior urethral valves on adult quality of life. J Pediatr Urol. 2012 Aug:1-6.
79. Taskinen S, Heikkilä J, Santtila P, Rintala R. Posterior urethral valves and adult sexual function. BJU Int. 2012 Oct;110(8 Pt B):E392-6.
80. López Pereira P, Miguel M, Martinez Urrutia MJ, Moreno J, Marcos M, Lobato R, Jaureguizar E. Long-term bladder function, fertility and sexual function in patients with posterior urethral valves treatd in infancy. J Pediatr Urol. 2011:1-4.

Capítulo 109

Dr. Ubirajara Barroso Jr
Dra. Patrícia Lordêlo

Disfunções não neurogênicas da bexiga

Palavras-chave: crianças, incontinência, bexiga neurogênica, enurese, incontinência urinária

Introdução

As disfunções não neurogênicas são alterações frequentemente vistas em crianças. Neste capítulo abordaremos a disfunção do trato urinário inferior (DTUI) e a enurese noturna. Ambas são condições frequentes e que causam sintomas incomodativos às crianças. Não incluiremos as disfunções urinárias relacionadas a problemas neurológicos ou provenientes de alterações anatômicas do trato urinário inferior. O sintoma predominante nestas condições é a incontinência urinária, sintoma este que afeta o dia a dia da criança. Também, em muitas situações, condições como a infecção do trato urinário (ITU), o refluxo vesicoureteral (RVU) e a constipação intestinal estão associados à DTUI. Também pode haver alterações de ordem emocional e comportamental. Por todos esses aspectos a DTUI e a enurese devem ser apropriadamente diagnosticadas e tratadas.

Epidemiologia

Estima-se que aos cinco anos de idade, 85% das crianças tenham controle miccional diurno completo.[1] As demais podem apresentar DTUI, que corresponde aos distúrbios miccionais em crianças neurologicamente normais que completaram seu treinamento miccional. A frequência dos sintomas urinários tem sido relatada com uma grande variação, refletindo as diferenças nos desenhos dos estudos, definições e seleção de participantes. Em um estudo populacional sueco, com 3.556 crianças com sete anos de idade, detectou-se que 26% delas apresentavam um ou mais sintomas de DTUI, sendo a maior parte com urgência miccional. Incontinência diurna foi relatada em 6,0% das meninas e 3,8% dos meninos e era geralmente combinada com outros sintomas.[2] Esse percentual de incontinência diurna aumenta para 26% quando se associa a anemia falciforme. Outros sintomas que aumentam a apresentação com a anemia falciforme são a urgência e a polaciúria.[3]

Classificação e quadro clínico

Em uma das primeiras descrições sobre a DTUI, Beer, em 1915, relata crianças neurologicamente normais com características de dificuldade miccional associada a infecções urinárias e RVU.[4] Mas, foi somente em 1973 que Hinman e Baumann descreveram detalhadamente esse padrão de esvaziamento vesical determinado por uma incoordenação miccional, produzindo sintomas de incontinência urinária diurna e enurese noturna, frequentemente associados a perda fecal, ITU, dilatação leve a moderada do trato urinário superior e alterações de ordem psicológica.[5]

O conjunto desses sintomas ficou conhecido como síndrome de Hinman ou bexiga neurogênica não neurogênica, pois apresentava semelhanças com bexigas neurogênicas, no entanto, não havia nenhuma alteração neurológica detectável.[6] A ICCS (*International Continence Children's Society*) recomenda a utilização do terno DTUI, por se saber que a disfunção pode representar uma alteração das fases de enchimento e/ou esvaziamento vesical.[1]

Quando o distúrbio é da fase de armazenamento e há urgência miccional, é classificado como bexiga hiperativa (BH). Nesse caso, frequentemente coexistem a incontinência urinária diurna e a polaciúria.[1] Polaciúria é definida como a presença de 8 ou mais micções nas 24 horas. Esses

sintomas podem ser decorrentes de contrações involuntárias do detrusor, geralmente numa fase precoce do enchimento vesical ou por urgência sensória. Na tentativa de reter a urina na bexiga e evitar a perda urinária, a criança tende a contrair a musculatura pélvica propositadamente, assumindo, não raramente, posturas clássicas que evitam a perda, como agachar sobre o calcanhar, cruzar as pernas ou segurar a região genital.[7] Quando a criança não alcança uma pressão uretral suficiente durante a contração inadequada do detrusor, ocorre então a perda urinária.

A criança pode, ao contrário da bexiga hiperativa, tender a armazenar mais urina, postergando a micção. Nesse caso, a criança vai ao toalete cerca de três vezes por dia, ou passa turnos sem apresentar micção. Essa condição é muitas vezes associada a urgência miccional e frequentemente relaciona-se a alterações comportamentais. É frequente os pais acreditarem que a criança tem preguiça de urinar, o que retarda bastante a procura assistencial. Apesar de haver um armazenamento excessivo de urina, a micção é satisfatória e a bexiga esvazia-se completamente.[1]

Quando a disfunção apresenta-se na fase do esvaziamento é caracterizada por uma incoordenação detrusor-esfincteriana, que propicia uma micção com fluxo irregular, podendo levar a um resíduo pós-miccional aumentado. Isso é atribuído a contrações ou dificuldade no relaxamento da musculatura perineal no momento da micção. Essa alteração é denominada micção disfuncional. Por fim, quando esta incoordenação à micção é importante o suficiente para causar uma falência da musculatura vesical e,consequentemente, certa incapacidade de esvaziamento vesical durante a micção levando a importante resíduo pós-miccional e a necessidade de um auxilio da musculatura abdominal (prensa abdominal) para realizar o esvaziamento, gerando uma micção interrompida, a esta disfunção chamamos bexiga hipoativa.[1] Nesse caso, a criança urina poucas vezes ao dia e pode haver incontinência por transbordamento.

Hipotetizando a existência de uma sequência de uma mesma doença, a BH levaria à disfunção miccional que, por sua vez, numa fase de descompensação e tardia resultaria na hipoatividade vesical.[8] Contudo, isto jamais foi comprovado.[9] Muitas vezes as alterações da fase de armazenamento se associam às da fase de esvaziamento. Nessa situação, uma mesma criança pode apresentar sintomas que caracterizem mais de um tipo de disfunção, demonstrando que pode existir uma interseção entre as classificações da DTUI.

Uma situação relativamente frequente que ocorre nas meninas é a incontinência pós-miccional por refluxo de urina para a vagina (*vaginal dribbling*). Nesse caso, a criança assume uma postura inadequada para a micção e a urina tende a ser coletada no canal vaginal. Quando ela passa para a posição ortostática, há perda urinária. Crianças podem também perder urina aos esforços principalmente meninas que fazem exercícios de impacto, como a ginástica.

Fisiopatologia

Espera-se que a partir dos 5 anos de idade a criança tenha uma função do trato urinário inferior semelhante à de um adulto. Em outras palavras, o enchimento vesical deve ocorrer sem contrações involuntárias do detrusor, com uma capacidade vesical que seja adequada para a idade e a micção realizada de forma voluntária, com esvaziamento completo da bexiga. A criança, com o amadurecimento neurofisiológico do sistema nervoso central, passa a ter a capacidade de interpretar o desejo miccional e decidir sobre o melhor momento de urinar.

Uma criança com menos de um ano de idade urina de forma interrompida, mas esvazia completamente a bexiga. Nessa idade a micção dá-se primordialmente por reflexo. à medida que a criança vai amadurecendo, a micção passa a ser voluntária e com jato urinário contínuo. A coordenação da micção, grosso modo, é responsabilidade da ponte e a sensação e a interpretação do enchimento vesical (escolha do melhor momento de iniciar a micção) provêm do córtex cerebral pré-frontal e giro do cíngulo.[10] Área cinzenta periaquedutal e ínsula também participam ativamente de todo o processo. Entretanto, algumas crianças persistem com a forma imatura de urinar. Em outras palavras, elas podem urinar de forma incoordenada ou não conseguirem inibir o reflexo da micção, desenvolvendo a BH. A teoria mais aceita é de que a disfunção vesical não neurogênica seria por uma imaturidade pontina ou de estruturas do córtex cerebral ou mesencéfalo.[11] A atividade serotoninérgica facilita o armazenamento urinário por parte do giro do cíngulo anterior. Isso faz com que haja estímulo à atividade simpática e consequentemente inibição parassimpática. Neurônios serotoninérgicos supraespinhais projetam-se até o núcleo de Onuf na medula e estimulam liberação do glutamato que contrai o esfíncter uretral externo. O núcleo de Onuf é inundado por receptores à ação noradrenérgica e à 5 hidroxitriptamina (5-HT).[12,13] Estudos demonstram que a 5-HT tem um papel modulatório na contração esfincteriana. Além disso, a noradrenalina e a 5-HT estão presentes em áreas do sistema nervoso central as quais estão diretamente relacionadas à percepção de dor, regulação do humor, atenção, temperatura, motilidade gastrointestinal, sono, função sexual e micção.[13]

Isso explicaria porque crianças com alterações de regulação nos centros sensórios da micção possuem além da DTUI, alterações psicológicas e da atenção, além de constipação intestinal. Esta é uma teoria integrada que faz mais sentido do que acreditar que todos esses aspectos ocorrem separadamente.

Porém, não se pode descartar que haja disfunção dos neurônios do trato reticuloespinhal na medula, na própria bexiga, por ativação de fibras tipo C, nos interneurônios medulares, ou no próprio assoalho pélvico, por neuroplasticidade.[14] Se a causa da BH for um aumento da atividade sensória dos receptores vesicais, novos tratamentos poderiam ser endereçados para um efeito aferente. Porém, essa

teoria ainda está por ser comprovada.

A falta de inibição do reflexo espinhal da micção faz com que haja aparecimento de contrações involuntárias da bexiga. A criança contrai voluntariamente o esfíncter uretral externo para conter a urina durante a contração vesical involuntária. A contração do esfíncter causa relaxamento reflexo do detrusor e permite que a criança retenha mais urina. Esse esforço da musculatura vesical, seja na fase de enchimento ou na fase de esvaziamento, por uma ausência de relaxamento completo do esfíncter uretral externo pode causar hipertrofia do detrusor. Isso pode acarretar redução da capacidade e da complacência vesical e aumento da atividade detrusora.

Condições associadas

O grupo do Dr. Koff foi o primeiro a demonstrar a correlação entre a DTUI e a ITU, o RVU, a constipação intestinal e que cada uma dessas condições tende a melhorar quando a outra melhora.[15, 16]

Infecção urinária

Qualquer criança que se apresente com ITU após ter adquirido o treinamento miccional deve ser investigada para sintomas de DTUI. Nosso grupo avaliou crianças acima de 4 anos de idade com ITU febril.[17] Observamos que a DTUI esteve presente em 87% dos casos e foi o fator mais associado a infecção. A associação de ITU com DTUI é fator de risco para cicatriz renal por conta da hiperatividade detrusora e aumento da pressão intravesical.[18]

A razão para a frequência aumentada de ITU na DTUI pode ser multifatorial. A retenção de urina parece ser uma causa. Mesmo crianças com BH tendem a conter urina por um período prolongado. Elas aprendem a contrair o esfíncter uretral externo para evitar a perda urinária o que faz relaxar a bexiga, permitindo um maior enchimento vesical. Além disso, crianças com urgência miccional e incontinência urinária tendem a beber pouco líquido para evitar a sintomatologia desagradável. Isso reduz o trânsito de urina na bexiga favorecendo o crescimento bacteriano. Em outras situações, a criança tem uma bexiga de elevada capacidade e urina a grandes volumes, numa frequência reduzida. Esses postergadores da micção são frequentemente acometidos por ITU. Uma teoria é a de que meninas, ao contraírem o esfíncter uretral externo após a contração involuntária da bexiga fariam com que a urina carreasse bactérias da porção distal da uretra para dentro da bexiga facilitando a infecção. A presença de constipação intestinal pode aumentar a chance de ITU ou por alterar a função do trato urinário inferior ou pelo acúmulo de bactérias no reto e vestíbulo vaginal. Também, o resíduo urinário pós-miccional presente em algumas crianças pode favorecer a ITU. Outro fator que pode ser facilitador para a infecção é a hipertrofia detrusora que, por isquemia da parede vesical, pode reduzir as defesas da bexiga contra infecção.

Refluxo vesicoureteral

Koff et al. avaliaram 53 crianças com DTUI e ITU e reportaram RVU em 50% dos casos.[15] O RVU na DTUI em geral é secundário ao aumento da pressão vesical durante a contração involuntária do detrusor ou durante a incoordenaçãovesicoperineal. É normalmente de baixo grau e tende a se resolver espontaneamente quando a DTUI é tratada.[19]A DTUI aumenta o custo do tratamento do refluxo em 51%.[20] Com o *biofeedback* a taxa de resolução do refluxo é de 55% e melhora em 16% em crianças entre 6 e 10 anos de idade.[21]

Hoje se sabe que é a DTUI e não o RVU a maior causa de infecção.[22,23] Numa avaliação de 107 crianças com RVU e ITU refratária, os pacientes com DTUI tiveram mais ITU que as sem essa disfunção (43% *versus* 11%, $p < 0,001$).[22] Em um estudo, Barroso et al. observaram que após o tratamento cirúrgico do RVU, os pacientes com DTUI mantiveram uma taxa mais elevada de ITU que as assintomáticas (50% *versus* 15%, $p < 0,005$).[23]

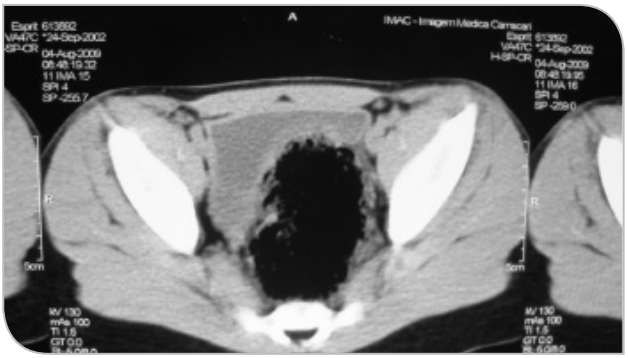
O RVU não deve ser tratado cirurgicamente sem o tratamento antes da DTUI. A persistência da BH ou da incoordenaçãovesicoperineal pode fazer com que o RVU recorra.

Constipação intestinal

Um sintoma que acompanha frequentemente a DTUI é a constipação. Número de defecações inferior a quatro vezes por semana, fezes muito endurecidas, em síbalos, defecações muito dolorosas, fezes volumosas que entopem o vaso sanitário são indícios de que haja constipação associada aos sintomas urinários. A constipação associa-se à DTUI por várias teóricas razões. Primeiramente, as mesmas alterações do sistema nervoso central responsáveis pela disfunção urinária, por origem comum, pode também ocasionar a disfunção defecatória. Também, durante a contração do esfíncter uretral externo para contrapor a contração involuntária da bexiga, ocasiona também contração do esfíncter anal. Este, por sua vez, por reflexo, inibe a contratilidade retal, predispondo a retenção de fezes. O inverso também pode ocorrer. A contração do esfíncter anal em crianças constipadas faz com que o esfíncter uretral externo também contraia, relaxando a bexiga, predispondo o acúmulo de urina.

Um reto repleto de fezes endurecidas, comum em crianças constipadas, pode reduzir a capacidade vesical, estimular contrações involuntárias da bexiga e dificultar o esvaziamento urinário (Figura 1). Burgers et al. realizaram estudo urodinâmico em 26 crianças com e sem balão retal hiperinsuflado simulando constipação.[24] Observou-se que quando o balão estava hiperinflado havia modificações dos parâmetros urodinâmicos em 70% dos casos. Há evidências de que crianças constipadas têm resíduo urinário pós-miccional maior do que as não constipadas. O tratamento da constipação aumenta a probabilidade de resolução da incontinência urinária. Em um estudo de 234 pacientes com constipação crônica, sendo que 29% destes apresentavam incontinência urinária, a melhora da retenção fecal ocasionou resolução da incontinência em 89% dos casos.[25]

Figura 1. Demonstração em imagem de uma tomografia computadorizada evidenciando impactação fecal.



Alterações psicológicas

O urologista também tem que estar atento para a associação existente entre a DTUI e alterações emocionais como baixa autoestima, isolamento social, introversão e ansiedade.[26,27] Além disso, podem haver problemas comportamentais como agressividade, transgressão e presença de transtorno de déficit de atenção.

A associação entre a DTUI e alterações psicológicas parece ser multifatorial. Com o entendimento da atividade cerebral e suas diversas funções tem-se evidenciado que áreas do SNC podem ser responsáveis por diversas atividades e respostas. Sabe-se que as áreas estimuladas no cérebro quando a bexiga se enche estão envolvidas e atividades cognitivas, memória, atenção, humor, dentre outras. Portanto, as alterações psicológicas e a DTUI podem comungar da mesma fisiopatologia. Além disso, os sintomas urinários como urgência, incontinência e polaciúria podem afetar a qualidade de vida das crianças e provocar problemas de ordem emocional e comportamental. O inverso também é verdadeiro. Não é incomum que crianças assintomáticas passem a apresentar sintomas miccionais após eventos de grande estresse para ela. Alguns autores apontam que aquelas crianças que têm baixa frequência miccional, que têm que ser lembradas ou se recusam a ire ao toalete, têm maior chance de apresentarem problemas comportamentais.[28] Também as crianças com transtorno de déficit de atenção e de hiperatividade cursam mais com incontinência urinária.[29]

Diagnóstico

Anamnese

O diagnóstico de DTUI é iniciado por uma investigação clínica, ou seja, deve ser feita uma avaliação sobre a história miccional. Quando possível, os pacientes devem ser interrogados sobre a apresentação de urgência à micção, associada ou não a incontinência urinária e as respostas complementadas pelos pais ou responsáveis.[30] Os pais tendem a perceber a roupa íntima muitas vezes úmida e com odor característico. Em casos mais extremos, a roupa chega a encharcar. A incontinência deve ser diferenciada entre contínua e intermitente. Deve-se avaliar se há incontinência diurna e/ou noturna. A criança tende a postergar a micção e assume posturas de contenção, ou seja, para evitar as "perdas", cruza as pernas e toca a região genital, esta, algumas vezes, confundida com masturbação. Meninas tendem a se queixar de ardência ou corrimento vaginal pela irritação da presença de urina na vagina, levando a dermatites por contato. Algumas crianças referem também dor suprapúbica ou pélvica. Em outras, percebe-se uma alteração na frequência miccional, o que deve ser confirmado por meio do diário miccional, uma vez que os dados subjetivos nem sempre refletem os dados obtidos objetivamente.[31]

Ainda na anamnese deve-se avaliar o período gestacional, como a presença de hidronefrose fetal ou oligoidrâmnio, e intercorrências durante o parto, para afastar formações congênitas e alterações neurológicas, respectivamente. O desenvolvimento do controle miccional e início do treino ao toalete são informações necessárias para se distinguir crianças com maior potencial de apresentação de uma DTUI.

A função intestinal, tanto incontinência fecal como constipação, deve ser criteriosamente avaliada no momento da anamnese, pois a relação com a DTUI já é bem reconhecida.[32,33] A utilização de instrumentos como o questionário do Critério de Roma III[34] e a escala de Bristol[35] são ferramentas úteis no processo de investigação.

Por existir uma associação com as infecções urinárias, com ou sem pielonefrite, esta informação não deve ser ignorada. Todos os exames de sumário de urina e uroculturas ou medidas terapêuticas anteriores devem ser considerados. Não se deve esquecer de avaliar o histórico de cirurgias prévias e questões relevantes para anomalias congênitas e/ou neurológicas.

Os sintomas da DTUI podem ser quantificados. Um dos escores mais utilizados, com uma boa sensibilidade e especificidade é o *Dysfunctional Voiding Score Symptom (*DVSS)[36], do grupo da Universidade de Toronto, e que já foi validado no Brasil.[37] Consiste de um questionário com 10 itens, direcionados às crianças e seus pais e/ou responsáveis, sobre os hábitos miccionais e defecatórios para,- dessa forma, auxiliar no diagnóstico de disfunções miccionais. É também uma ferramenta para avaliar a evolução de resultados terapêuticos.

Exame físico

No exame físico, deve-se observar a existência de lesões ortopédicas e neurológicas grosseiras. Um exame neurológico, para se constatar integridade da inervação de dermátomos de S2 a S4, onde está localizado o centro miccional medular, deve ser realizado em todos os casos. Para isso avalia-se a sensibilidade nos membros inferiores, os reflexos bulbocavernoso e cutâneo anal em todas as crianças, e reflexo cremastérico nos meninos. A coluna lombossacra deve ser avaliada por inspeção e palpação para identificação de sinais de espinha bífida oculta, como tufos de pelos, manchas e lipomas. A região suprapúbica deve

ser palpada e percutida no intuito de investigar um possível resíduo urinário pós-miccional elevado. A palpação do abdômen em busca da presença de impactação fecal deve ser realizada, além de solicitação verbal para a contração do períneo buscando identificar a consciência perineal.[38] Realiza-se inspeção da região genital, em especial, avaliando a posição do meato uretral e a aparência genital, excluindo, desta forma, malformações congênitas.

Diário miccional

Apesar de o diagnóstico da DTUI ser clínico, o conjunto de sintomas não permite identificar a micção disfuncional.[31] A principal avaliação complementar deve ser por meio da tríade: diário miccional, urofluxometria e ultrassonografia do trato urinário com avaliação do resíduo pós-miccional.[39] O estudo urodinâmico completo é raramente necessário.

O diário miccional é um recurso importante, pois além das informações de frequência miccional, intervalos entre as micções, volume miccional máximo, mínimo e médio, e volume e horário de ingestão hídrica, pode-se quantificar os episódios de incontinência urinária. O diário miccional deve ser realizado no mínimo por 48 horas.[1,30] Anota-se o horário e o volume de todo líquido ingerido pela criança, assim como o horário de cada micção e o volume urinado. Além disso, a cada micção, deve-se checar os episódios de perda. Além da função diagnóstica o diário tem uma função terapêutica, uma vez que auxilia a criança a adquirir a conscientização necessária dos horários que as micções devem ser realizadas, assim como a de aumentar a motivação e participação durante o tratamento.

Urofluxometria

A urofluxometria consiste na medida do fluxo urinário durante uma micção livre, sem resistência. Nela são descritos os fluxos máximo (Qmáx) e médio, tempo total de fluxo e o tempo até o Qmáx, e o volume urinado. Entretanto, esse exame não avalia a função muscular da bexiga e nem a atividade muscular abdominoperineal e esfincteriana, o que pode ser investigado pela eletromiografia (EMG).[40,41] Esse último exame registra a atividade muscular, abdominal e/ou perineal durante a micção, que normalmente deve estar ausente nesse momento. A ICCS recomenda que a EMG seja realizada conjuntamente à urofluxometria, pois auxiliaria na interpretação destas informações.[1] Entretanto, o real valor dessa combinação de exames ainda está por ser estabelecido, pois a EMG é passível de artefatos e pode não ser específica da atividade da musculatura do esfíncter externo.[42]

Na urofluxometria, o Qmáx tem sido considerado satisfatório se atingir pelo menos a raiz quadrada do volume miccional.[43] Em um estudo do nosso grupo, foi prevista uma equação para crianças normais, com a idade entre 5 e 7 anos, para o Qmáx, sendo (Qmáx = 11,2 x vol. urinado x 0,02) para meninos e (Qmáx = 13 x vol. urinado x 0,02) para meninas. [44]

É importante avaliar o formato do fluxo urinário,sendo considerado normal quando há uma característica de curva senoidal. São consideradas alteradas as curvas que fogem a esse padrão. A curva em torre é comum em crianças com BH, a achatada ou irregular sugerem uma micção disfuncional e a interrompida é característica da bexiga hipoativa. É importante salientar, porém, que crianças assintomáticas podem apresentar curvas alteradas em torno de 10% a 30% dos casos.[40,44] A presença de silêncio EMG e um retardo no início da micção (*lagtime*) pode representar disfunção do colo vesical.

Ultrassonografia

A ultrassonografia dos rins e das vias urinárias é um exame importante e visa, principalmente, a avaliação do resíduo pós-miccional e a observação do espessamento da parede vesical, que pode demonstrar sinais de esforço da bexiga. O resíduo pós-miccional é considerado elevado quando o valor encontrado, repetido por no mínino duas avaliações em condições adequadas, for maior do que 10% da capacidade esperada para a idade (emmL = (idade em anos + 2) x 30, ou, idade x 30 + 30) ou for superior a 20 mL indica esvaziamento incompleto.[1] Um espessamento vesical maior do que 3 mm no momento do desejo miccional poderia ser considerado anormal.[45] Entretanto, deve-se reconhecer que as evidências científicas sobre qual o resíduo pós-miccional e espessura da parede devem ser considerados anormais ainda sejam insuficientes.

Uma avaliação que também pode ser realizada é a ultrassonografia dinâmica. Apesar de esse método poder detectar possíveis contrações involuntárias da bexiga, parece não influenciar no diagnóstico, que é clínico, bem como na conduta terapêutica. Por isso, tem sido pouco utilizado.

Urodinâmica

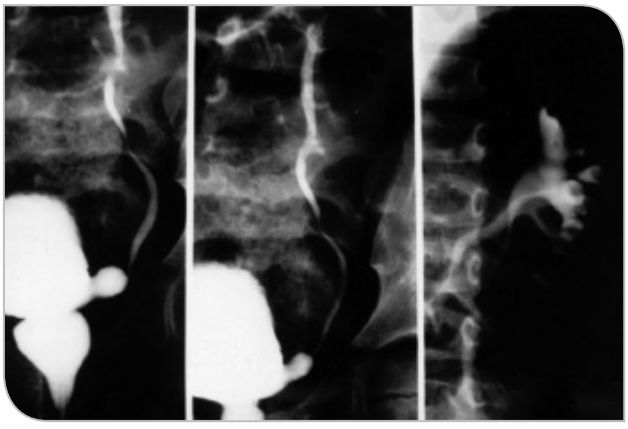
No paciente pediátrico com DTUI a indicação do estudo urodinâmico tem sido cada vez mais restrita, e principalmente é realizado nos casos de falha ao tratamento conservador ou se há resíduo pós-miccional muito elevado.[46] O estudo urodinâmico investiga as fases de enchimento e esvaziamento vesical. São necessárias adaptações específicas referentes ao ambiente e formação do profissional, quando se refere a pacientes pediátricos.[47] É um exame de difícil realização em crianças sem anormalidades neurológicas. Na nossa experiência, cerca de 90% das crianças com bexiga hiperativa têm hiperatividade detrusora (dados enviados para publicação, tese de mestrado de Marcelo Tomás Carvalho). Quando não há resíduo pós-miccional elevado, a bexiga tem normalmente boa complacência. Crianças com micção disfuncional apresentarão hipercontratilidade e fluxo alterado. Não há nomogramas que permitam identificar crianças com obstrução infravesical. A EMG pode auxiliar no diagnóstico. A presença de hipocontratilidade, uso da musculatura abdominal e micção interrompida mostram descompensação vesical, numa fase mais tardia da DTUI.

Exames complementares

A urocultura deve ser realizada para afastar a presença de infecção urinária vigente, uma vez que os sintomas da disfunção devem permanecer mesmo com urina estéril, para ser confirmada uma DTUI. Considera-se infecção urinária os casos sintomáticos, confirmados por urocultura, em que existam mais de 100.000 colônias por mL de urina, colhida do jato urinário médio. O sumário de urina também é um exame relevante, pois pode fornecer informações quepodem ter sido ignoradas durante a anamnese e que possam caracterizar doenças como diabetes e danos renais.

A cistouretrografia miccional deve ser solicitada em crianças com ITU recorrentes e febris, em função da associaçãoda DTUI com o RVU. Um achado comum nesse exame é a uretra em pião, que consiste na dilatação do colo vesical em decorrência da contração do esfíncter externo contrapondo a uma contração involuntária do detrusor (Figura 2). [48] Pode-se também observar divertículos e trabeculações. A cintilografia com DMSA deve ser solicitada nos casos de histórico de pielonefrite.

Figura 2. *Cistouretrografia miccional evidenciando uma uretra em pião e refluxo vesicoureteral grau 3 à esquerda.*



Tratamento

Bases do tratamento

A base do tratamento da DTUI é a uroterapia, que é um tipo de tratamento comportamental que se baseia numa série de orientações de bons hábitos miccionais, defecatórios e dietéticos, nos quais se usa reforços. Este é um tratamento definitivo em alguns casos, principalmente aqueles relacionados à postergação da micção. Contudo, a maioria necessitará de métodos mais específicos. O tratamento mais utilizado é o medicamentoso. Porém a uroterapia específica, orientada por métodos fisioterapêuticos como a eletroestimulação e o *biofeedback*, tem emergido como uma excelente alternativa e, em muitos centros, como o nosso, é o método inicial de escolha. Alguns pacientes falharão aos métodos terapêuticos apresentados e necessitarão de outras medidas como implantes sacrais para neuromodulação, injeção de toxina botulínica ou cirurgia de ampliação vesical.

Deve-se enfatizar que a constipação deve ser tratada concomitantemente. Quando medidas mais conservadoras falham para esse fim, a desimpactação fecal por meio do polietilenoglicol, por via oral, costuma ser efetivo.

Uroterapia padrão

A uroterapia significa tratamento não cirúrgico e não farmacológico para a DTUI. Dessa forma é sinônimo de um termo reconhecido na prática com adultos, a reabilitação do trato urinario inferior.[49] É uma modalidade terapêutica utilizada há muito e em 2006 a ICCS[1] padronizou essas orientações, seguindo os critérios da padronização da ICS (*International Continence Society*).[49]

A uroterapia padrão refere-se a um conjunto, não intervencionista, de medidas que auxiliarão no tratamento dessas crianças. Constam de:

1) Informações e desmistificações sobre a função normal do trato urinário inferior explicando como pode ocorrer uma alteração nessa função;

2) Manter hábitos normais, ou seja, urinar em intervalos regulares, a cada 3 horas, a postura ideal de esvaziamento (nádegas e pés apoiados, com uma leve inclinação do tronco) e, reconhecimento de um som contínuo e com boa força do jato miccional, não postergar a micção quando houver desejo ou urgência miccional, evitando as manobras de contenção, urinar antes de dormir e imediatamente após acordar;

3) Aconselhamento sobre a ingestão de líquidos, ou seja, evitar a ingestão de cafeína (café, chá, refrigerantes, chocolate) e frutas cítricas durante o tratamento; ingerir um maior volume de líquidos durante o dia e diminuir à noite nos casos de enurese;

4) Registro dos sintomas da DTUI e dos hábitos miccionais usando diários miccionais;

5) Apoio e incentivo regular à manutenção dos hábitos e realizações das orientações por parte do cuidador. Sendo detectada a constipação intestinal, as crianças deverão ser orientadas a comer alimentos ricos em fibras e aconselhadas a procurar um especialista.

Uroterapia específica

Eletroestimulação

Um diagnóstico preciso é fundamental para uma conduta terapêutica adequada, pois o tratamento será de acordo com o tipo de DTUI. A eletroestimulação é uma alternativa fisioterapêutica, pois tem uma ação eficaz nos sintomas de urgência miccional.[50] A eletricidade é uma das formas básicas de energia física e vem sendo usada desde os tempos mais primórdios, pois ela pode produzir efeitos significativos sobre os tecidos biológicos. A eletroestimulação reúne um conjunto de procedimentos mediante os quais circula uma corrente elétrica, com a finalidade de se obter uma determinada resposta fisiológica, que vai depender da intensidade, frequência e da largura de pulso utilizadas, além do tipo de corrente utilizada.[51]

Em 1952, surgem os primeiros escritos da utilização da eletroestimulação no tratamento da incontinência urinária de esforço, realizados por Huffman e colaboradores.[52] Caldwell, em 1964, descreveu a sua primeira experiência de eletroestimulação no tratamento da incontinência urinária.[53] Obteve resultados favoráveis, utilizando eletrodos implantados periuretrais. Em 1968, Alexander e Rowan apresentaram alguns modelos de eletroestimuladores, também utilizando eletrodos implantados, para tratamento da incontinência urinária com 66% de bons resultados.[54] Apesar dos resultados favoráveis, por se tratar de um procedimento cirúrgico, incentiva a busca por outros modos de aplicação da técnica. Uma modificação muito utilizada é a estimulação de raízes sacrais, que pode ser realizada por eletrodos implantados, percutâneos ou transcutâneos.[50,55-57] Em crianças, a eletroestimulação foi inicialmente utilizada para o tratamento de distúrbios miccionais neurogênicos.[58] Até hoje sabe-se que em pacientes neurológicos mesmo apresentando melhora na sensibilidade vesical, complacência vesical e continência, existe a necessidade de associar outras técnicas terapêuticas.[59] Esta não é uma verdade para os pacientes de DTUI.

Para o tratamento da BH, não associada a distúrbios neurológicos, a eletroestimulação foi utilizada com sucesso, inicialmente, em adultos[60], tendo como proposta desse procedimento a prevenção de contrações do detrusor na fase do enchimento, que é a principal fonte dos sintomas de urgência e incontinência na BH.[61]

Nosso grupo iniciou a utilização da eletroestimulação ambulatorial, em raízes sacrais com eletrodos de superfície no tratamento de crianças com BH alcançando uma taxa de cura de cerca de 70% e de melhora de 24% (94% de sucesso).[62] Essa taxa de sucesso foi confirmada por nosso grupo em um estudo randomizado que compara a eletroestimulação parassacral (EEPS) com um grupo controle de eletroestimulação escapular.[50] Encontramos uma taxa de resposta completa de 63% no grupo teste e de 0% no grupo controle, o que confirma que a terapêutica com EEPS é um método eficaz. Demonstramos também que os resultados permanecem no longo prazo, e que 76% dos pacientes continuam sem sintomas num período mínimo de acompanhamento de dois anos.[63] Por esses motivos, esta técnica terapêutica associada a terapia comportamental é o tratamento preferencial aos nossos pacientes que apresentam a BH. Temos evidenciado também que crianças que tendem a reter muita urina, alto resíduo pós-miccional e com baixa sensibilidade vesical, a sensação de enchimento pode ser melhorada com a EEPS e, por isso, a temos utilizado também nesses casos.

A técnica consiste na aplicação de correntes elétricas por meio de eletrodos de superfície, sendo a estimulação elétrica produzida por um gerador de estímulos elétricos, uma corrente quadrada, bifásica, simétrica, com frequência de 10 Hz, largura de pulso de 700 µs e intensidade aumentada até o nível exatamente abaixo do limiar motor; aplicada três vezes por semana, em dias alternados, com sessões de 20 minutos de duração, ambulatorialmente. Os dois eletrodos de superfície são fixados na região parassacral, de forma simétrica (Figura 3). Para a colocação dos eletrodos, palpam-se as fossas ilíacas posterossuperiores, traçando-se entre elas uma linha imaginária na qual se localiza a vértebra S1. A partir daí, palpam-se as vértebras sacrais, e colocam-se os eletrodos paralelos entre S2 e S4.

Figura 3. *Demonstração para colocação e disposição dos eletrodos de superfície na região parassacral durante a aplicação da eletroestimulação.*

Numa revisão sistemática, demonstramos que não existe um consenso dotipo de corrente, local de aplicação, parâmetros de utilização da técnica no tratamento da DTUI com a eletroestimulação[64] sendo necessária a realização de mais ensaios clínicos, com qualidade metodológica e padronização dos critérios de seleção e avaliação dos resultados para confirmar um protocolo ideal de utilização.

Biofeedback

O *biofeedback* está indicado nas disfunções do esvaziamento, disfunção miccional e hipoatividade vesical, apesar de alguns casos se beneficiarem com o uso de alfabloqueadores, o tratamento fisioterapêutico tem sido utilizado e com bons resultados. Baseia-se no treino da musculatura perineal com o *biofeedback* e orientações miccionais, com o objetivo de relaxar a musculatura perineal durante a micção, promovendo uma micção coordenada.

O *biofeedback* é um treinamento no qual informações sobre um processo fisiológico inconsciente tornam-se claras para a criança por meio de sinais visuais, auditivos e táteis, isso tudo traduzido em dados. Dessa forma, o processo fisiológico pode ser modificado ou influenciado.[65] Esse método foi empregado nas disfunções do assoalho pélvico para aumentar a propriocepção dos músculos dessa região, permitindo melhor consciência perineal.[66]

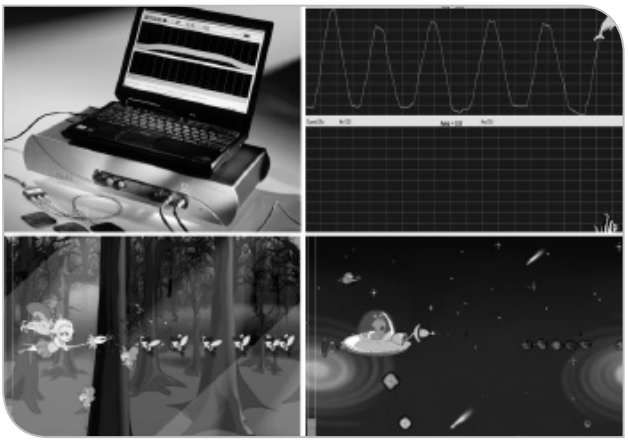
O aparelho de *biofeedback* consiste em eletrodos ou

sensores, cabos condutores e a unidade de *biofeedback* propriamente dita, que pode ser computadorizada. Os sensores, que em crianças deverão ser de superfície, são acoplados na musculatura perineal e abdominal, registrando assim, sua atividade muscular. Existem relatos de utilização de eletrodos intracavitários anais em crianças, mas são inconvenientes e desnecessários.[67] Nosso grupo usa, exclusivamente, eletrodos de superfícies, pois além do desconforto na colocação do eletrodo intra-anal, isso pode ativar o reflexo de contração perineal, uma vez que existe um aumento da pressão intrarretal com a introdução do dispositivo, podendo ocasionar uma dificuldade maior no relaxamento perineal.

Para a aplicação do *biofeedback*, a criança receberá informações visuais e/ou auditivas sobre sua atividade muscular, sendo visualizada na tela do computador a resposta eletromiográfica dessa musculatura, na forma de jogos animados e interativos, de forma que ela possa aprender a aumentar ou diminuir essa ativação fisiológica de sua musculatura esquelética. Esse aprendizado deverá ser por tentativa, com erro e acerto, fazendo com que a criança consiga isolar os músculos perineais e conscientize-se da sua função muscular correta. Com isso, é possível resolver a incoordenação vesicoperineal durante a micção e reduzir o volume residual pós-miccional. Utilizamos um protocolo próprio de uma vez por semana, sessões de 40 minutos, durante as quais a criança é estimulada a realizar uma ou duas micções, na posição sentada com pés apoiados e tronco levemente inclinado para afrente, na tentativa de assimilar a forma correta de eliminação, ou seja, musculatura perineal relaxada e sem esforço abdominal.[62] Além disso, orientamos a utilização de métodos de treinamento em casa, como, ouvir o som do jato contínuo produzido por uma seringa, ou uma torneira aberta, para que o aprendizado seja mais efetivo. Dessa forma, temos conseguido uma resolução dos sintomas da disfunção de esvaziamento e modificação do padrão da curva de fluxo com poucas sessões, variado de 4 a 12. Isso também é confirmado por Drzewieckie colaboradores, que descrevem uma modificação do fluxo urinário com apenas 3 sessões de aplicação da técnica de *biofeedback*.[68]

Dos aparelhos computadorizados, ainda existem os animados, que podem vircom jogos interativos, facilitando a adesão e maior motivação da criança ao tratamento.[69] O *biofeedback* animado pode auxiliar no tratamento, diminuindo o número de sessões e sendo mais eficiente do que os métodos de *biofeedback* sem animação. Um aparelho de *biofeedback* computadorizado e a representação das telasanimadas estão ilustrados na figura 4.

***Figura 4**. Figuras do aparelho de biofeedback computadorizado da marca Laborie, modelo Urostyn e figuras representando as telas animadas dos jogos interativos.*



Em uma revisão sistemática, o grupo da Universidade de Ottawa conclui que a técnica de *biofeedback* não invasivo para tratar as disfunções na fase do esvaziamento parece ser eficaz, e cerca de 80% das crianças se beneficiaram desse tratamento.[70] Porém, a maioria dos relatos foi de baixo nível de evidência científica e estudos de bases mais sólidas metodologicamente, como ensaios clínicos randomizados, devem ser realizados.

Tratamento medicamentoso

Anticolinérgicos

Para a bexiga hiperativa, o tratamento deve ser centrado na melhora do armazenamento vesical. Isso pode ser alcançado por meio de medicação antimuscarínica. A oxibutinina tem sido amais utilizada. A taxa de resolução completa dos sintomas com esta medicação gira em torno de 70% das crianças, mas apenas cerca de 30% têm os sintomas completamente resolvidos.[71] Recentes dados têm demonstrado que a oxibutinina age mais nas vias sensórias do que nas motoras, como antes se imaginava.[72] Os receptores muscarínicos que predominam na bexiga são os M2 e M3, sendo este último o principal responsável pela contração vesical. Porém há outros receptores muscarínicos distribuídos em outras regiões como cérebro, intestino e glândulas salivares. Portanto, um inconveniente dos anticolinérgicos é a taxa de efeitos adversos como boca seca, constipação, intolerância ao calor e turvamento da visão, efeitos esses que podem chegar a 50% dos casos, além da necessidade de usar a medicação todos os dias, durante meses.[73,74] Pode também haver visão turva e confusão mental geralmente em superdoses. Os efeitos adversos tendem a ceder rapidamente após a suspensão da droga. Anticolinérgicos de longa ação têm sido testados em crianças, porém em estudos com amostra pouco homogênea e desfechos mal definidos.

A oxibutinina pode ser utilizada na forma de ação curta, de liberação lenta ou transdérmica. A oxibutinina de ação

lenta parece ter eficácia similar ao de liberação curta, mas possivelmente com menos efeitos adversos. A dose de oxibutinina é de 0,2 a 0,4 mg/dia em 2 a 3 tomadas diárias na droga de ação curta e uma vez ao dia na de liberação longa. A oxibutinina pode ser utilizada por via transdérmica. Nesse caso os efeitos colaterais sistêmicos parecem ser menores, mas pode haver muita irritação da pele no lugar de aplicação. Seu uso em crianças é limitado.

Apesar de a oxibutinina ser a medicação mais empregada, não há ensaios clínicos randomizados que avaliem sua utilização em crianças com bexiga hiperativa. A tolterodina também tem sido utilizada e os resultados parecem ser similares aos da oxibutinina.[75,76] Os efeitos colaterais podem ser um pouco inferiores com a tolterodina, mas isso é controverso. Um inconveniente da tolterodina é que esta somente possui apresentação em comprimidos. A tolterodina existe em apresentação de ação curta e longa. A dose mais comumente utilizada é de 1 mg por dia na droga de longa ação. Outra medicação que tem sido tentada para o tratamento da bexiga hiperativa é a solifenacina. Em uma série de casos, 70% das crianças melhoraram os sintomas com solifenacina, numa dose de 5 mg por dia.[77] Um estudo randomizado demonstrou que a propiverina foi superior ao placebo.[78]

α-bloqueadores

O uso de α-bloqueadores no tratamento da DTUI não neurogênica foi introduzido por Austin et al.[79] Em um ensaio clínico randomizado de 62 crianças com RVU e disfunção do colo vesical comprovado por estudo urodinâmico que usaram prazosina (40) ou placebo (20).[80] O grupo da prazosina foi o único a obter melhora nos seguintes parâmetros urodinâmicos: redução da pressa detrusora máxima, da pressão uretral de abertura, do resíduo pós-miccional e melhora do fluxo máximo. Houve também mais redução do RVU no grupo teste que no controle (60% e 17%, respectivamente).

Os α-bloqueadores podem também ter alguma eficácia nos sintomas de bexiga hiperativa. Porém, sua principal indicação é nos casos de suspeita de disfunção primária do colo vesical. Bons resultados têm sido observados quando há demora no início do jato urinário, quando há abertura esfincteriana na urofluxometria (*lag time*), o que sugere a disfunção do colo.

Outras formas de tratamento

Quando essas formas de tratamento falham e os sintomas persistem de forma intensa, métodos mais invasivos precisam ser tentados. Entre eles estão incluídas a toxina botulínica, a neuromodulação com implantes sacrais e, por último, a ampliação vesical com intestino. A toxina botulínica pode ser usada com taxas favoráveis de sucesso, na ordem de 60%.[81] A quantidade ideal de toxina botulínica a ser usada ainda não está determinada, mas em geral é de 10 UI/kg, num máximo de 300 UI. Quando esta falha, implantes parassacrais devem ser tentados antes da ampliação da bexiga, apesar de a experiência com esta técnica ainda ser limitada.[82]

Quando há alteração da fase de esvaziamento, muitas vezes é necessário realizar o cateterismo intermitente. Outras vezes, em casos extremos de grande resíduo pós-miccional, pode-se optar por uma combinação de tratamentos como o cateterismo, eletroestimulação, *biofeedback* e alfabloqueadores.

Em situações raras em que há uma bexiga de baixa complacência se faz necessário ampliar a bexiga com intestino.

Enurese noturna

Introdução

A enurese noturna é um problema bastante prevalente na população pediátrica e ocorre também em alguns adultos. São chamadas monossintomáticas quando ela é o único sintoma e não monossintomáticas quando, além da perda de urina noturna, há sintomas diurnos associados como alteração da frequência miccional, urgência e incontinência urinária diurna. É chamada primária ou secundária. Na primeira ele sempre urinou na cama; na última o indivíduo deixou de urinar na cama por pelo menos 6 meses ininterruptamente. A frequência de enurese é variável, sendo mais importante quanto mais episódios ocorrerem por semana. Pela Organização Mundial da Saúde, torna-se uma condição quando há pelo menos dois episódios por mês. Pelo Código Internacional de Doenças, quando há pelo menos dois episódios no mês.

Enurese monossintomática

Fisiopatologia

Três fatores estão relacionados ao aparecimento de enurese: a dificuldade de despertar com o enchimento da bexiga, a poliúria noturna e incapacidade de a bexiga armazenar adequadamente a urina durante a noite (hiperatividade vesical noturna). Esses três fatores podem vir associados.

Bexiga hiperativa durante o sono

Yeung et al. realizaram estudo urodinâmico em crianças enuréticas.[83] Numa avaliação de 41 crianças com enurese refratária, 35% com capacidade vesical normal e detrusor estável durante o dia apresentaram capacidade vesical reduzida e hiperatividade detrusora durante o sono. Isso demonstra que a origem da enurese possa estar relacionada a centros supraespinhais não manterem a função de armazenamento vesical adequadamente enquanto a pessoa está dormindo.

No entanto esta teoria não explica todos os casos. Por exemplo, o porquê boa parte das crianças com bexiga hiperativa durante o dia não tem enurese. Também porque

a oxibutinina falha na enurese monossintomática. Não explica a poliúria e porque grande parte das crianças não acordam quando urinam na cama.

Poliúria

Cerca de 50% das crianças com enurese têm poliúria e baixa osmolaridade urinária durante o sono e em torno de 70% das crianças com poliúria têm redução da produção noturna de vasopressina.[84] Além disso, o efeito positivo da desmopressina na enurese falam a favor da teoria da poliúria como causa dessa condição.

Nessa teoria, a redução da produção de vasopressina seria a causa da poliúria. A vasopressina é produzida na hipófise e parece também ter algum efeito regulador no sono.[85] Isso poderia explicar porque as crianças têm dificuldade de acordar. Nesse caso, a ação benéfica da desmopressina não seria somente reduzir o aporte de urina noturna na bexiga, mas também por facilitar o despertar ao enchimento vesical.

Outros fatores poderiam explicar também a poliúria. Ela pode decorrer da alteração da produção e ação das aquaporinas, prostaglandinas e hormônio natriurético. Mas também pode ser atribuído ao aumento da ingestão hídrica noturna ou a doenças como diabetes *insipidus*.

Entretanto, a poliúria sozinha não explica também todos os casos. Por exemplo, o porquê de muitas crianças enuréticas não apresentarem poliúria; adultos com noctúria têm alteração do ritmo circadiano da vasopressina semelhante às crianças, entretanto não são enuréticos; não explica porque as crianças com vasopressina normal não acordam; além disso cerca de 50% dos pacientes enuréticos não são poliúricos.[85,86]

Diminuição da capacidade de despertar

Não há um distúrbio específico das fases do sono relacionados à enurese. Entretanto, quando instrumentos específicos que avaliam o sono como o *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) foram usados, observou-se que crianças enuréticas têm pior PSQI que aquelas sem enurese e que, com o tratamento essa diferença deixa de existir.[87] Em um estudo de 15 enuréticos e 18 controles em um laboratório de polissonografia com medição no limiar de acordar, os pacientes foram expostos a dois dias com privação do sono e estudo nos outros dois dias para estudo. Como resultado, 40% dos controles e 9% dos enuréticos acordaram e a diferença permaneceu significativamente independentemente da fase do sono ou hora da noite.[88]

O que apóia o fato de que a regulação do sono tem papel importante na enurese é a maior incidência desta em crianças roncadoras e com apneia noturna. O *locus coeruleus* é o principal responsável pelo despertar e uma imaturidade dessa área poderia justificar as crianças não acordarem com o enchimento vesical. Sabe-se também que o *locus coeruleus* tem conexões com a ponte, que, por sua vez, regula a contração vesical. Por conseguinte, uma disfunção do *locus coeruleus* poderia tornar mais difícil a inibição vesical durante o sono e predispor a hiperatividade da bexiga enquanto a criança dorme. Também, *locus coeruleus* tem conexões com a neuro-hipófise onde a vasopressina é produzida. Portanto, alteração do *locus coeruleus* poderia, por conseguinte, reduzir a produção da vasopressina e predispor a criança à poliúria noturna.

Acordar do sono é um estímulo prepoderantemente simpático, com inibição parassimpática. Em estudo de 72 pacientes no grupo com enurese, 26 no grupo controle e 13 no grupo tratado da enurese, no qual o sistema nervoso autônomo foi avaliado por análise da variação da taxa cardíaca (*heart rate variability*) por eletrocardiografia Holter-24h, evidenciou-se um maior tônus parassimpático nos enuréticos. Portanto, essa preponderância parassimpática das crianças enuréticas poderia resultar em: 1) poliúria por redução da liberação da vasopressina e ação direta na inervação renal[89]; 2) contrações vesicais via ação na ponte ou na inervação vesical e dificuldade do acordar via ativação do sistema reticular/*locus coeruleus*[90]; 3) o tônus parassimpático reduz com a idade, o que justificaria a melhora espontânea da enurese com o crescimento da criança.[91]

Influência genética

Notadamente há uma grande influência genética na ocorrência da enurese. O risco de o filho ser afetado é de 44% e 77% se um ou dois pais forem afetados, respectivamente.[92] O irmão é afetado em 40% dos casos e gêmeos monozigóticos em 68%.[93] Os cromossomos envolvidos são os 8, 12, 13 e 22 e o modo de transmissão é autossômica dominante.

Teoria integrada

Acredita-se que a enurese seja causada por uma imaturidade neurofisiológica em que há predominância parassimpática frente ao tono simpático, isso geneticamente influenciado. Essa imaturidade justificaria as crianças terem dificuldade de acordar pela redução da ativação do *locus coeruleus*; a poliúria pela redução da produção da vasopressina ou por ação direta na inervação renal; e a hiperatividade vesical noturna pela preponderância parassimpática, que aumenta liberação de cálcio do detrusor ou por inação da ponte durante o sono. Com o amadurecimento, o tônus simpático passa a predominar e a enurese tende a seresolver.

Tratamento

Bases do tratamento

A enurese noturna não monossintomática deve ser tratada como a DTUI, a qual já foi discutida previamente. Nossos dados demonstraram que com o tratamento da DTUI a enurese noturna resolve completamente em 42% dos casos e outros 21% reduzem a intensidade dos episódios.[94] Portanto, quase a metade dos casos precisa ser trata-

da como enurese noturna monossintomática.

A enurese noturna monossintomática primária e a secundária são tratadas, ambas, da mesma maneira. Pela associação da não monossintomática com eventos estressantes e alterações psicológicas das crianças, recomenda-se nesse caso, acompanhamento concomitantemente com o psicólogo.

A enurese noturna monossintomática pode ser tratada por método comportamental ou por medicação. O tratamento comportamental, por sua vez, pode ser realizado por meio de orientações ou por um método mais específico que é o alarme de enurese.

Tratamento comportamental

É importante enfatizar que a despeito de qualquer tratamento de enurese há uma taxa de resolução espontânea dessa condição em torno de 15% ao ano.[95] Portanto, a avaliação de qualquer tratamento deve levar em consideração essa probabilidade anual de a enurese resolver-se. O tratamento comportamental baseia-se em técnicas que se destinam a reforçar ou reduzir comportamentos do indivíduo por meio de reforços, onde se procura reforçar os comportamentos desejados e eliminar os indesejados. Entre as bases do tratamento comportamental incluem-se a criação de hábitos para que haja reorganização cerebral por estímulos sensórios, experiências e aprendizado (neuroplasticidade), sempre por meio de um objetivo específico. No caso da enurese noturna, o objetivo específico é deixar de urinar na cama.

Faz parte do tratamento a criança entender o que é a bexiga, que a enurese noturna tende a se resolver espontaneamente e que o objetivo será acelerar esse processo. Lembrar também a criançade que ela não é a única pessoa do mundo a urinar na cama e que muito provavelmente outros colegas também o fazem.

É preciso esclarecer os pais, ansiosos por um tratamento rápido que, na enurese, o tratamento leva algum tempo, geralmente meses, e é fundamental que haja motivação deles e dos filhos, para que obtenham sucesso.

As medidas comportamentais são:

Evitar punições e culpa.

Evitar cafeína (baixo nível de evidência) e dieta rica em sódio (medida importante, pois a criança sente sede após alimentos salgados, além de haver retenção hídrica inicial e estímulo à diurese posteriormente, na madrugada).

Espaço de pelo menos 2h entre o jantar e sono. Com isso espera-se que o líquido ingerido no jantar seja eliminado antes de dormir.

Melhorar a ingestão diurna de líquidos. Isso hidrata os tecidos e reduz a sede à noite.

Melhorar hábitos miccionais diurnos.

Melhorar a qualidade da dieta. Isso melhora a função intestinal, importante para uma boa função miccional.

Evitar beber líquidos após o jantar.

Urinar antes de dormir. Urinar quando os pais forem dormir. O último a dormir pode levá-lo ao toalete. Essa medida ajuda, mas não é essencial.

Calendário sol e chuva. É uma forma de a criança comprometer-se com o tratamento e de haver reforço positivo. Quando a criança urina na cama coloca uma imagem de nuvem no dia do calendário e quando fica seca coloca um sol. Esse é um bom exemplo de reforço positivo.

Infelizmente, o tratamento comportamental isolado tem uma taxa de sucesso de cerca de 18% e outros métodos serão necessários.[96] Tentativas de maximizar o sucesso do tratamento comportamental como acordar a criança várias vezes à noite (*drybed training*)[97] ou retardar a micção durante o dia têm se mostrado infrutíferas. Numa revisão da Cochrane observou-se que os estudos publicados acerca do tratamento comportamental para enurese avaliam um número reduzido de pessoas, há um elevado número de desistências e o seguimento é de curto prazo.[96] Entretanto, o tratamento comportamental, apesar de apresentar resultados inferiores aos métodos mais específicos, é melhor do que não tratar, pois os pacientes tratados apresentam um menor número de noites secas do que aqueles não tratados. Portanto, é um bom método terapêutico inicial para a enurese e serve também como adjuvante de outros métodos.

Os resultados do tratamento comportamental podem ser melhorados quando há uma interação boa entre o terapeuta e o paciente e em visitas mais frequentes (semanais ou quinzenais).

Alarme de enurese

O alarme de enurese foi inventado em 1938 por Orval Hobart Mowrer. Esse aparelho consta de um sensor de umidade que, quando ativado por urina, aciona um circuito sonoro que apita. Por princípio, os pacientes deveriam acordar (por si ou pelos pais) e completar a micção no toalete. Não se sabe qual o mecanismo de ação do alarme, se por condicionamento ou por reforço positivo.

O alarme é um tratamento nível 1 de evidência científica e tem os melhores resultados no longo prazo. Ele geralmente é usado de 3 a 4 meses, ou até o paciente permanecer 14 noites secas. Alguns mantêm o uso do alarme por um mês até atestar que não há perda urinária noturna. Outros recomendam o *over learning,* que é o aumento da ingestão hídrica noturna para forçar a enurese e o alarme ser mais acionado. O valor desse método é controvertido. O que nós fazemos na prática é, após a criança ficar 14 noites secas, mantermos mais 14 noites com ingestão sem restrições de líquido à noite.

A taxa de sucesso varia de 50% a 70% no longo prazo, a depender se aqueles que desistem do tratamento são contabilizados na análise.[98,99]

Estima-se que a taxa de desistência do uso do alarme varie de 26% a 60%. É interessante anotar que após o uso bem-sucedido do alarme apenas 1/3 das crianças tornam-se noctúricas, as demais conseguem dormir a noite inteira sem urinar na cama.

De acordo com a revisão da Cochrane, em análise de 56 estudos randomizados, sendo que 2412 pacientes foram tratados com alarme[100], desses, 2/3 reduziram os episódios

de enurese e 50% permaneceram secos. O alarme mostrou-se melhor que o tratamento comportamental isolado. Apesar do baixo nível de evidência, parece ser mais efetivo no longo prazo que a desmopressina. Entretanto, um estudo recente, randomizado, multicêntrico, demonstrou que a taxa de desistência com o uso do alarme foi maior do que com a desmopressina (32% *versus* 7%) e a taxa de sucesso foi parecida (37% *versus* 32%).[101] A associação entre o alarme e a desmopressina parece ser mais efetiva a princípio que ambos os tratamentos isoladamente, mas ao final do tratamento sugere que os resultados são similares.[100]

A adição da oxibutinina ao alarme nos casos de enurese noturna monossintomática não tem mostrado benefícios.[102] O alarme deve ser usado com cautela ou evitados em pais punitivos, pais e crianças pouco motivados, ou quando a criança dorme com outras no mesmo quarto pelo risco de *bulying*.

Existem alguns preditores de falha do alarme: capacidade vesical ≥ 65% da capacidade esperada para a idade; menos de 4 episódios de enurese por semana; quando a criança não acorda com o alarme; intolerância dos pais e crianças com alterações comportamentais.

A adesão ao alarme será aumentada se os pais e as crianças estiverem motivados, se o aparelho for usado diariamente e se os pais forem devidamente treinados. Se houver recorrência da enurese, o alarme poderá ser reutilizado.

Enfim, o alarme de enurese é um tratamento que se apresenta com grau nível de evidência um e grau de recomendação A.

Tratamento medicamentoso

Desmopressina

O tratamento com a desmopressina (DDAVP), um análogo da vasopressina baseia-se no fato de que muitas crianças com enurese noturna têm poliúria noturna e que estas tendem a ter ritmo circadiano alterado de vasopressina. Em um recente artigo, Rittiget al. demonstraram que são poliúricos aqueles que têm um volume de diurese noturna maior do que 20 x (idade + 9) mL.[103] Essa fórmula teve maior acurácia do que os 130% de diurese além da capacidade vesical esperada para a idade como preconizado pela ICCS.[1]

A meia-vida da desmopressina é de 1,5 a 3,5h e a dose recomendada é de 0,1 a 0,4 mg/dia. A taxa de redução dos episódios de enurese está em torno de 80%, mas cerca de 35% apresentam resolução completa dos sintomas. Existem vários esquemas de tratamento propostos. Em nosso serviço usamos a desmopressina por 3-4 meses e depois em dias alternados por 2 meses. Em conjunto, mantemos as orientações comportamentais com reforços.

Há algum indício que a desmopressinapossa também facilitar o despertar do sono. Em um estudo randomizado entre desmopressina e placebo, 18 pacientes em cada grupo, com o uso de um sino especial para despertar, observou-se maior dificuldade de despertar no placebo.[104]

Em revisão Cochrane de 47 estudos randomizados, num total de 3.448 pacientes, observou-se que a desmopressina foi melhor que o placebo.[104] Demonstrou-se que doses maiores da desmopressina reduzem a frequência de enurese, mas a taxa de cura é a mesma. Comparando com o alarme de enurese, a taxa de sucesso da desmopressina foi similar, mas houve uma maior taxa de relapsos após o término do uso desta medicação. A desmopressina mostrou-se melhor que a imipramina. Com relação ao tratamento com alarme ou desmopressina *versus* o tratamento combinado, evidenciou-se que neste há mais noites secas, sem contudo, alterar a taxa de cura. Pelo custo elevado, o tratamento combinado pode ser tentado quando os dois métodos falham isoladamente.

Os seguintes fatores estão associados a uma menor taxa de sucesso da desmopressina: baixo volume urinado (polaciúria), enurese mais intensa (≥ 4 vezes/semana e mais do que 1 episódio por noite), falta de resposta inicialmente com 0,2 mg.[105]

A desmopressina é uma medicação muito bem tolerada, havendo poucos efeitos adversos. O principal receio com o uso da desmopressina é a hiponatremia, por excesso de retenção de água. Porém, em análise de 689 pacientes, os efeitos adversos mais observados foram cefaleia em 4 pacientes e dor gástrica em 3.[106] Em um artigo de revisão, Robson et al. reportaram até à época apenas 11 casos de hiponatremia, sendo 6 por excesso de fluido.[107]

O tratamento com a desmopressina tem nível de evidência um e grau de recomendação A.

Imipramina

A imipramina é um antidepressivo tricíclico. O mecanismo de ação da imipramina na enurese não está claro. Sabe-se que ela tem ação anticolinérgica e músculo-relaxante, além de efeito noradrenérgico central. Teoriza-se que uma de suas ações seja por estímulo à produção de vasopressina. A taxa de sucesso inicial com essa medicação é cerca de 60% - 70%, porém os resultados no longo prazo são desapontadores, girando e torno dos 17%.

Na revisão Cochrane de 58 estudos randomizados, num total de 3.721 crianças, observou-se que a imipramina é melhor que placebo. Além disso, não houve diferença com relação à desmopressina, apesar dos trabalhos que fizeram essa avaliação sofrer de grandes problemas metodológicos. Apenas 20% tornaram-se continentes após o tratamento, mas quase todos recorreram.[108]

O maior inconveniente da imipramina são o maior número de efeitos adversos e alguns desses potencialmente graves. Pode haver mudanças de personalidade, irritabilidade e cardiotoxicidade. Esse último não tem sido reportado nas doses recomendadas. Um risco notório do uso da impipramina é a superdosagem, por isso a sua utilização deve

ser cercada de extremo cuidado.

Enfim, a imipramina é um tratamento que se apresenta com grau nível de evidência 1, mas grau de recomendação C pelos possíveis efeitos adversos relacionados com a superdosagem.

Outras drogas e métodos

- Indometacina, diclofenaco, oxibutinina: não há evidências de que sejam efetivas;
- Hipnose, psicoterapia, acupuntura, quiropraxia, homeopatia: não justificados por pobreza metodológica dos trabalhos publicados até o momento.

O alarme/contração esfincteriana (uricontrol)

O grande problema do alarme de enurese é que cerca da metade dos pacientes desiste do método por não se adaptarem, mas principalmente porque a criança persiste urinando na cama durante dias ou semanas, o que frustra pais e crianças, que perdem a motivação.

Nosso grupo desenvolveu um aparelho que tenta sobrepor essa desvantagem. Ele consta de um sensor de umidade. Além disso, eletrodos de superfície são colocados a cada lado do ânus (2 e 10 horas). Quando o sensor de umidade é ativado, dispara-se ao mesmo tempo um circuito sonoro e elétrico. Em consequência, o alarme apita como o alarme de enurese convencional e ao mesmo tempo, sem dor, há contração do esfíncter uretral externo interrompendo a micção. A criança sente um leve formigamento na região, já que a intensidade da corrente elétrica deve ir até o limiar sensitivo. Acreditamos que com a contração do esfíncter externo com apenas poucos pingos de urina, haja um relaxamento reflexo da bexiga. Isso faz com que a criança acorde espontaneamente ou com a ajuda dos pais, e vá ao toalete urinar com a bexiga cheia. A foto desse aparelho está demonstrada na figura 3.

Usamos esse método em 6 crianças até o momento, todas com enurese noturna refratária e diária. Cinco resolveram completamente a enurese e um paciente desistiu do método.

Estamos realizando um estudo randomizado comparando o uricontrol com orientações comportamentais para avaliar a eficácia desse método num nível melhor de evidência. As vantagens desse método são: funciona como um alarme de enurese convencional; a contração muscular aumenta o estímulo aferente ao cérebro, o que pode melhorar a capacidade de despertar; a criança não molha a cama e isso é um aspecto importante na motivação; a criança vai ao toalete urinar com a bexiga cheia, teoricamente maximizando o condicionamento com o aparelho, ou pelo menos funciona melhor como reforço positivo. Entretanto, um seguimento de longo prazo é necessário para avaliar a sua eficácia.

Falha do tratamento

Quando há pouca resposta a um determinado método, deve-se avaliar a presença de sintomas diurnos e refazer o diário miccional. Não raro a enurese é não monossintomática e foi erroneamente classificada como monossintomática. Nesse caso, a adição de oxibutinina ou eletroterapia pode ser tentada. Deve-se avaliar a presença de outras doenças associadas como anemia falciforme e TDAH.[11,63] É preciso, também, dosar calciúria de 24 horas, pois o aumento da excreção de cálcio pode estar associado a enurese persistente. A constipação, se presente, deve ser tratada. Se sintomas diurnos ausentes, uma boa estratégia é usar a desmopressina quando o alarme falha ou viceversa. Se esta estratégia não funcionarpode-se tentar os dois, ou mesmo a adição de imipramina, oxibutinina e eletroterapia.

Enurese não monossintomática

O quadro clínico é similar à DTUI, porém em associação à incontinência urinária durante o sono. O diagnóstico e o tratamento são similares à DTUI. Pode-se utilizar auroterapia e a oxibutinina, assim como a TENS parassacral. Em um estudo de 19 crianças com enurese não monossintomática tratadas por esse método, observamos resolução completa da enurese em 42% dos casos, 21% de redução da enurese para menos de 1 semana e 37% não melhoraram.[93] Provavelmente estes últimos possuem uma associação de problemas com fisiopatologias distintas, ou seja, a DTUI e a enurese monossintomática.

Enurese secundária

O tratamento da enurese secundária é similar à primária com mesmo índice de sucesso. Entretanto, na enurese secundária, em razão das alterações emocionais relacionadas, convém um acompanhamento com o psicólogo durante o tratamento urológico.

Referências

1. Neveus T, von GA, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. J Urol 2006 Jul;176(1):314-24
2. Hellström AL, Hanson E, Hansson S et al: Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. Eur J Pediatr 1990; 149: 434
3. Portocarrero ML, Portocarrero ML, Sobral MM, Lyra I, Lordêlo P, Barroso U Jr Prevalence of enuresis and daytime urinary incontinence in children and adolescents with sickle cell disease.. J Urol. 2012 Mar;187(3):1037-40
4. Beer E. The Closure of mucocutaneous fecal fistulae. Ann Surg 1915 Nov;62(5):576-81
5. Hinman F, Baumann FW. Vesical and ureteral damage from voiding dysfunction in boys without neurologic or obstructive disease. J Urol 1973 Apr;109(4):727-32
6. Hinman F, Jr. Nonneurogenic neurogenic bladder (the Hinman syndrome)--15 years later. J Urol 1986 Oct;136(4):769-77
7. Vincent SA. Postural control of urinary incontinence. The curtsy sign. Lancet 1966 Sep 17;2(7464):631-2

8. Van Gool JD. Dysfunctional voiding: a complex of bladder/sphincter dysfunction, urinary tract infections and vesicoureteral reflux. Acta Urol Belg 1995 Sep;63(3):27-33
9. Hjalmas K, Hoebeke PB, De PH. Lower urinary tract dysfunction and urodynamics in children. Eur Urol 2000 Nov;38(5):655-65
10. Fowler CJ. Bladder afferents and their role in the overactive bladder. Urology. 2002;59 (Suppl 5A): 37–42.
11. Franco I. Overactive Bladder in Children. Part 1: Pathophysiology. J Urol. 2007; 178: 761-8.
12. Soelke M, Roovers JP, Michel MC. Safety and tolerability of duloxetine in women with stress urinary incontinence. BJOG 2006;113(Suppl 1):22–6.
13. Schuessler B. What do we know about duloxetine's mode of action? Evidence from animals to humans. BJOG 2006;113(Suppl 1):5–9.
14. Barroso U Jr, Lordêlo P. Electrical nerve stimulation for overactive bladder in children.Nat Rev Urol. 2011; 8:402-7.
15. Koff SA, Lapides J, Piazza DH. Association of urinary tract infection and reflux with uninhibited bladder contractions and voluntary sphincteric obstruction.J Urol. 1979 Sep;122(3):373-6.
16. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children.J Urol. 1998 Sep;160(3 Pt 2):1019-22.
17. Barroso U Jr, Barroso DV, Jacobino M, Vinhaes AJ, Macedo A Jr, Srougi M. Etiology of urinarytractinfection in scholar children.IntBraz J Urol. 2003;29:450-4.
18. Naseer SR and Steinhardt GF: New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. J Urol. 1997; 158: 566-8
19. Koff SA, Murtagh DS. The uninhibited bladder in children: effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution.J Urol. 1983 Dec;130(6):1138-41.
20. Benoit RM, Wise BV, Naslund MJ, Mathews R, Docimo SG. The effect of dysfunctional voiding on the costs of treating vesicoureteral reflux: a computer model.J Urol. 2002 Nov;168(5):2173-6; discussion 2176
21. Palmer LS, Franco I, Rotario P, Reda EF, Friedman SC, Kolligian ME, Brock WA, Levitt SB. Biofeedback therapy expedites the resolution of reflux in older children.J Urol. 2002 Oct;168(4 Pt 2):1699-702; discussion 1702-3.
22. Snodgrass WThe impact of treated dysfunctional voiding on the nonsurgical management of vesicoureteral reflux.J Urol. 1998 Nov;160(5):1823-5.
23. Barroso U Jr, Jednak R, Barthold JS, González R. Outcome of ureteral reimplantation in children with the urge syndrome.J Urol. 2001 Sep;166(3):1031-5.
24. Burgers R, Liem O, Canon S, Mousa H, Benninga MA, Di Lorenzo C, Koff SA. Effect of rectal distention on lower urinary tract function in children. J Urol. 2010 Oct;184(4 Suppl):1680-5.
25. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood.Pediatrics. 1997 Aug;100(2 Pt 1):228-32.
26. von Gontard A, Baeyens D, Van Hoecke E, Warzak WJ, Bachmann C. Psychological and psychiatric issues in urinary and fecal incontinence.J Urol. 2011;185:1432-6.
27. Barroso U Jr, Dultra A, De Bessa J Jr, Barros DG, Maron F, Barroso DV, Moreira ED Jr. Comparative analysis of the frequency of lower urinary tract dysfunction among institutionalised and non-institutionalised children. BJU Int. 2006;97:813-5.
28. Kuhn S, Natale N, Siemer S, Stoeckle M, von Gontard A. J Clinical differences in daytime wetting subtypes: urge incontinence and postponed voiding.Urol. 2009 Oct;182(4 Suppl):1967-72.
29. Duel BP, Steinberg-Epstein R, Hill M, Lerner M.J Urol. A survey of voidin g dysfunction in children with attention deficit-hyperactivity disorder. 2003 Oct;170(4 Pt 2):1521-3; discussion 1523-4
30. Hoebeke P, Bower W, Combs A, De Jong T, Yang S., Diagnostic Evaluation of Children With Daytime Incontinence J Urol. 2010 Feb;183(2):699-703.
31. Barroso, U. Jr., et al. Comparative analysis of the symptomatology of children with lower urinary tract dysfunction in relation to objective data.IntBraz J Urol, v. 32, n. 1, p. 70-76, 2006
32. Averbeck MA, Madersbacher H. Constipation and LUTS - how do they affect each other?IntBraz J Urol. 2011 Jan-Feb;37(1):16-28
33. Nurko S, Scott SM. Coexistence of constipation and incontinence in children and adults.Best Pract Res ClinGastroenterol. 2011 Feb;25(1):29-41)
34. Rasquin A, Di LC, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A,et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. Gastroenterology 2006;130:1527e37
35. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide tointestinal transit time. Scand J Gastroenterol 1997;32(9):920e4
36. Farhat W, Bagli DJ, Capolicchio G et al: The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. J Urol 2000; 164: 1011
37. Calado AA, Araujo EM, Barroso U Jr, Netto JM, Filho MZ, Macedo A Jr, Bagli D, Farhat W. Cross-cultural adaptation of the dysfunctional voiding score symptom (DVSS) questionnaire for Brazilian children. IntBraz J Urol. 2010 Jul-Aug;36(4):458-63
38. Herndon, CD. et al: Interactive computer games for treatment of pelvic floor dysfunction J Urol 166, 1893-1898, 2001
39. Pfister C, et al. The usefulness of a minimal urodynamic evaluation and pelvic floor biofeedback in children with chronic voiding dysfunction. BJU Int, v. 84, n. 9, p. 1054-1057, 1999
40. Bartkowski DP, Doubrava RG. Ability of a normal dysfunctional voiding symptom score to predict uroflowmetry and external urinary sphincter electromyography patterns in children. The Journal of urology. 2004 Nov;172(5 Pt 1):1980-5; discussion 5
41. Koff SA, Kass EJ. Abdominal wall electromyography: a noninvasive technique to improve pediatric urodynamic accuracy. The Journal of urology. 1982 Apr;127(4):736-9.
42. MacNeily AE. The role of uroflowmetry in the diagnosis of lower urinary tract disorders in children.J Urol. 2012 Jun;187(6):1960-1
43. Szabo, L. and Fegyvernski, S.: Maximum and average flowrates in normal children: the Miskolc nomograms. Br J Urol, 76: 16, 1995
44. BARROSO JR, U ; FERRAZ, H. ; LORDÊLO, P. . Uroflowmetry and electromyography in 5 to 7 year-old normal children.. In: European Society of Pediatric Urologymeeting, 2012, Zurique. European Society of Pediatric Urology meeting, 2012.
45. Jequier S & Rousseau O. Sonographic measurements of the normal bladder wall in children. Am J Roentgen. 1987; 149 (3): 563-6
46. Naseri M, HiradfarM.Monosymptomatic and non-monosymptomatic nocturnal enuresis: a clinical evaluation.Arch Iran Med. 2012 Nov;15(11):702-6
47. Shapiro E. Urodynamics in children.Rev Urol. 2012;14(1-2):36-8
48. Araújo CB, Barroso U Jr, Barroso VA, Vinhaes AJ, Jacobino M, Calado A, Filho MZ Comparative study between intravenous urography and renal scintigraphy with DMSA for the diagnosis of renal scars in children with vesicoureteral reflux.IntBraz J Urol. 2003 Nov-Dec;29(6):535-9
49. Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., Griffiths, D., Rosier, P., Ulmsten,U. et al: The standardization of terminology in lowerurinary tract function. NeurourolUrodyn, 21: 167, 2002
50. Lordêlo P, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation in children with overactive bladder: a randomized clinical trial.J .Urol, v. 184, n. 2, p. 683-689, 2010.
51. Kitchen S. Eletroterapia Prática Baseada em Evidências. Ed. Manole, 2ª ed. Baueri, 2003
52. HUFFMAN JW, OSBORNE SL, SOKOL JK. Electrical stimulation in the treatment of intractable stress incontinence; a preliminary report.Arch Phys Med Rehabil. 1952 Nov;33(11):674-6
53. CALDWELL KP. THE TREATMENT OF INCONTINENCE.Hosp Manage. 1964 Feb;97:74-8
54. Alexander S, Rowan D. Electrical control of urinary incontinence by radio implant. A report of 14 patients.Br J Surg. 1968 May;55(5):358-64
55. Hassouna MM, et al. Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: a multicenter study on efficacy and safety. J Urol, v. 163, n. 6, p. 1849-1854, 2000.,
56. Hoebeke P, et al. Percutaneous electrical nerve stimulation in children with therapy resistant nonneuropathic bladder sphincter dysfunction: a pilot study. J Urol, v. 168, n. 6, p. 2605-2607. 2002.,
57. Tanagho EA, Schmidt RA. Bladder pacemaker: scientific basis and clinical future. Urology, v. 20, n. 6, p. 614-619, 1982
58. Caldwell KP, et al. An alternative method of dealing with incontinence in children with neurogenic bladders. Arch Dis Child, v. 44, n. 237, p. 625-628, 1969
59. Kajbafzadeh AM, Sharifi-Rad L, Baradaran N et al:Effect of pelvic floor interferential electrostimulationon urodynamic parameters and incontinency of childrenwith myelomeningocele and detrusor overac-

tivity.Urology 2009; 74: 324
60. Moore T, Schofield PF. Treatment of stress incontinence by maximum perineal electrical stimulation. Br Med J, v. 3, n. 5558, p. 150-151, 1967
61. Fall M, Lindstrom S. Electrical stimulation. A physiologic approach to the treatment of urinary incontinence. Urol Clin North Am, v. 18. n. 2, p.393-407, 1991.
62. Barroso U, Jr.,et al. Nonpharmacological treatment of lower urinary tract dysfunction using biofeedback and transcutaneous electrical stimulation: a pilot study. BJU Int, v. 98, n. 1, p. 166-171, 2006.
63. Lordêlo P, et al:.Prospective study of transcutaneous parasacral electrical stimulation for overactive bladder in children: long-term results.J Urol, v. 182, n. 6, p. 2900-2904, 2009.
64. Barroso U Jr, Tourinho R, Lordêlo P, Hoebeke P, Chase JElectrical stimulation for lower urinary tract dysfunction in children: a systematic review of the literature.NeurourolUrodyn. 2011 Nov;30(8):1429-36
65. OrneMT.The efficacy of biofeedback therapy.Annu Rev Med. 1979;30:489-503
66. DE PAPE H, et al. Pelvic-floor therapy and toilet training in young children with dysfunctional voiding and obstipation. BJU Int, v. 85, n. 7, p. 889-893, 2000
67. Sun XB, Zhang L, Li YH, Li JL, Chen YL.The effects of biofeedback training of pelvic floor muscles on fecal incontinence.J Pediatr Surg. 2009 Dec;44(12):2384-7
68. Drzewiecki BA, Kelly PR, Marinaccio B, Borer JG, Estrada CR, Lee RS, Bauer SB Biofeedback training for lower urinary tract symptoms: factors affecting efficacy.J Urol. 2009 Oct;182(4 Suppl):2050-5
69. Kajbafzadeh AM, Sharifi-Rad L, Ghahestani SM, Ahmadi H, Kajbafzadeh M, MahboubiAH.Animated biofeedback: an ideal treatment for children with dysfunctional elimination syndrome.J Urol. 2011 Dec;186(6):2379-84
70. Desantis DJ, Leonard MP, Preston MA, Barrowman NJ, Guerra LA. Effectiveness of biofeedback for dysfunctional elimination syndrome in pediatrics: a systematic review.J Pediatr Urol. 2011 Jun;7(3):342-8
71. Reinberg Y, Crocker J, Wolpert J, Vandersteen D. Therapeutic efficacy of extended release oxybutinin chloride, and immediate release and long acting tolterodine tartrate in children with diurnal urinary incontinence. J Urol. 2003; 169: 317–9
72. Finney SM, Andersson KE, Gillespie JI, et al. Antimuscarinic drugs in detrusoroveractivity and the overactive bladder syndrome: motor or sensory actions? BJU Int 2006;98:503–7.
73. Youdim K, Kogan BA. iminary study of the safety and efficacy of extended-release oxybutynin in children.Urology. 2002;59:428-32.
74. Nijman RJ. Role of antimuscarinics in the treatment of nonneurogenic daytime urinary incontinence in children.Urology. 2004;63:45-50.
75. Nijman RJ, Borgstein NG, Ellsworth P, Djurhuus JC.Tolterodine treatment for children with symptoms of urinary urge incontinence suggestive of detrusor overactivity: Results from 2 randomized, placebo controlled trials. J Urol. 2002; 173: 1334–1339.
76. S. Ayan, K. Topsakal, G. Gokce and E. Y. Gultekin. Efficacy of combined anticholinergic treatment and behavioral modification as a first line treatment for nonneurogenic and nonanatomical voiding dysfunction in children: A randomized controlled trial. J Urol. 2007; 177:2325-9.
77. Hoebeke P, De Pooter J, De Caestecker K, Raes A, Dehoorne J, Van Laecke E, VandeWalle J.Solifenacin for therapy resistant overactive bladder. J Urol. 2009;182:2040-4.
78. Marschall-Kehrel D, Feustel C, Persson de Geeter C, Stehr M, Radmayr C, Sillén U, Strugala G. Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial.Eur Urol. 2009;55:729-36.
79. Austin PF, Homsy YL, Masel JL, et al. alpha-Adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. J Urol 1999;162:1064–7
80. Kajbafzadeh AM, Baradaran N, Sadeghi Z, Tourchi A, Saeedi P, Madani A, Ataei N, Taghavinejad AM, Mohsseni MJ. Vesicoureteral reflux and primary bladder neck dysfunction in children: urodynamic evaluation and randomized, double-blind, clinical trial on effect of α-blocker therapy. J Urol. 2010 Nov;184(5):2128-33.
81. Hoebeke P, De Caestecker K, VandeWalle J, Dehoorne J, Raes A, Verleyen P, Van Laecke E. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. J Urol. 2006;176:328-30.
82. Luitzen-Albert Groen, Piet Hoebeke, NeleLoret, Charles Van Praet, Erik Van Laecke, Johan VandeWalle, KarelEveraert. Sacral neuromodulation with an Implantable Pulse Generator in children with Lower Urinary Tract Symptoms: 15 years' experience. J Urol, in press
83. Yeung CK, Sit FK, To LK, Chiu HN, Sihoe JD, Lee E, Wong C.Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis.BJU Int. 2002 Aug;90(3):302-7.
84. Nørgaard JP, Pedersen EB, DjurhuusJC ., Diurnal anti-diuretic-hormone levels in enuretics.J Urol. 1985 Nov;134(5):1029-31.
85. Born J, Kellner C, Uthgenannt D, Kern W, Fehm HL Vasopressin regulates human sleep by reducing rapid-eye-movement sleep..Am J Physiol. 1992 Mar;262(3 Pt 1):E295-300
86. Mattsson S, Lindström S. Diuresis and voiding pattern in healthy schoolchildren. Br J Urol. 1995 Dec;76(6):783-9.
87. Gozmen S, Keskin S, Akil I. Enuresis nocturna and sleep quality. PediatrNephrol. 2008 Aug;23(8):1293-6.
88. Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. ActaPaediatr.1997 Apr;86(4):381-4
89. Prosnitz EH, DiBona GF. Effect of decreased renal sympathetic nerve activity on renal tubular sodium reabsorption.Am J Physiol. 1978 Dec;235(6):F557-63
90. Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences.ElectroencephalogrClinNeurophysiol. 1997 May;102(5):390-6
91. Ohtuka K, Nishimura Y, Kubo Y, Shinagawa M, Watanabe H, Cornelissen G, etal. Chromos and chaos: heart rate variability in healthy Japanese. AutonNervSyst1998; 35: 271–9. 6
92. BAKWIN H. Enuresis in children.J Pediatr. 1961 Jun;58:806-19
93. Bakwin H. Enuresis in twins.Am J Dis Child. 1971 Mar;121(3):222-5
94. Lordêlo P, Benevides I, Kerner EG, Teles A, Lordêlo M, Barroso U Jr. Treatment of non-monosymptomatic nocturnal enuresis by transcutaneous parasacral electrical nerve stimulation.J Pediatr Urol. 2010 Oct;6(5):486-9
95. Feehan M, McGee R, Stanton W, Silva PA.A 6 year follow-up of childhood enuresis: prevalence in adolescence and consequences for mental health.JPaediatr Child Health. 1990 Apr;26(2):75-9
96. Glazener CM, EvansJH.Simplebehavioural and physical interventions for nocturnal enuresis in children.Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD003637. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003637
97. Azrin NH, Sneed TJ, Foxx RM.Dry-bed training: rapid elimination of childhood enuresis.Behav Res Ther. 1974 Sep;12(3):147-56. No abstract available
98. Kristensen G, Jensen IN. Meta-analyses of results of alarm treatment for nocturnal enuresis--reporting practice, criteria and frequency of bedwetting. Scand J UrolNephrol. 2003;37(3):232-8.
99. Glazener CM, Evans JH, PetoRE.Alarm interventions for nocturnal enuresis in children.Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):CD002911.
100. Glazener CMA, Evans JHC, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis (bedwetting) in children. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan.
101. Evans J, Malmsten B, Maddocks A, Popli HS, Lottmann H; UK study group Randomized comparison of long-term desmopressin and alarm treatment for bedwetting.. J Pediatr Urol. 2011 Feb;7(1):21-9
102. Yucel S, Kol A, Guntekin E, BaykaraM.Anticholinergics do not improve cure rate of alarm treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis.Urology. 2011 Mar;77(3):721-4.
103. Rittig S, Kamperis K, Siggaard C, Hagstroem S, Djurhuus JC. Age related nocturnal urine volume and maximum voided volume in healthy children: reappraisal of International Children's Continence Society definitions.J Urol. 2010 Apr;183(4):1561-7
104. Glazener CMA, Evans JHC. Desmopressin for bedwetting in children. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan
105. Kruse S, Hellström AL, Hanson E, Hjälmås K, Sillén U; Swedish Enuresis Trial (SWEET) Group. Treatment of primary monosymptomatic nocturnal enuresis with desmopressin: predictive factors. BJU Int. 2001 Oct;88(6):572-6
106. Moffatt ME, Harlos S, Kirshen AJ, Burd L. Desmopressin acetate and nocturnal enuresis: how much do we know?Pediatrics. 1993 Sep;92(3):420-5.
107. Robson WL, Nørgaard JP, Leung AK. Hyponatremia in patients with nocturnal enuresis treated with DDAVP.Eur J Pediatr. 1996Nov;155(11):959-62.
108. Glazener CMA, Evans JHC, Peto RE. Tricyclic drugs for bedwetting in children Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan

Capítulo 110

Dr. José Murillo Bastos Netto
Dr. Atila Rondon
Dr. Herick Bacelar

Disfunção neuropática do trato urinário inferior

Palavras-chave: bexiga neuropática, derivação urinária, bexiga neurogênica

Introdução

Bexiga neuropática ou neurogênica (BN) é definida como toda alteração da função vesical fisiológica que ocorre em decorrência de lesão neurológica, seja no sistema nervoso central (encéfalo ou medula) ou periférico (inervação vesical).[1,2] Sua principal causa na criança é o disrafismo espinhal aberto, sendo a mielomeningocele (MMC) a forma mais comum[3] presente em até 90% dos casos, porém o disrafismo oculto tem sido diagnosticado com maior frequência, decorrente do uso mais abrangente da ultrassonografia (USG) e ressonância nuclear magnética (RNM) na investigação de estigmas cutâneos lombares e malformações da prega interglútea.[4] Outras causas de BN incluem agenesia sacral, medula ancorada, ânus imperfurado, malformações cloacais e traumatismos. (Tabela 1).

Tabela 1. *Principais causas de bexiga neurogênica na criança.*

Causas de bexiga neurogênica na criança	
Disrafismo espinhal	Outras
Mielomeningocele Disrafismo oculto	Agenesia sacral Trauma Paralisia cerebral Isquemia da medula Tumor Esquistossomose Anomalias anorretais

O fechamento do canal medular ocorre na direção caudal e a falha no crescimento mesodérmico sobre o canal em formação resulta numa lesão aberta, mais frequentemente observada na região lombossacral.[5] A lesão neural é variável e afeta a inervação vesical, colônica e de membros inferiores (MMII), de acordo com as raízes nervosas acometidas.

Crianças com disfunção vesical neurogênica têm risco elevado de infecção urinária de repetição, incontinência urinária e de deterioração da função renal, se não tratadas adequadamente.

É importante entender um pouco da função da bexiga e do esfíncter urinário para poder compreender melhor as alterações da bexiga neurogênica. A tabela 2 mostra as funções do trato urinário inferior bem como os fatores relacionados a essas funções.

Tabela 2*. Função do trato urinário inferior.*

Trato urinário inferior	
Armazenamento	Eliminação
Capacidade vesical Complacência Competência esfincteriana	Contração vesical Coordenação esfincteriana

Qualquer alteração num desses parâmetros ocasionará alteração da função vesical, seja na sua fase de armazenamento de urina ou durante sua eliminação. A intensidade e localização da lesão no sistema nervoso determinarão o tipo de alteração que ocorrerá no trato urinário inferior.

O esfíncter anal externo é inervado pelo mesmo nervo ou nervos similares aos que inervam o esfíncter uretral externo. Dessa forma, na grande maioria dos casos, crian-

ças com bexiga neurogênica terão alterações também do esvaziamento intestinal que por sua vez pioram a função vesical e predispõem a infecção urinária.

Na avaliação da criança, os principais pontos a observar em relação à função vesical estão relacionados a possível presença de dissinergia vesicoesfincteriana e à capacidade de esvaziamento vesical completo sob baixa pressão.

Classificação

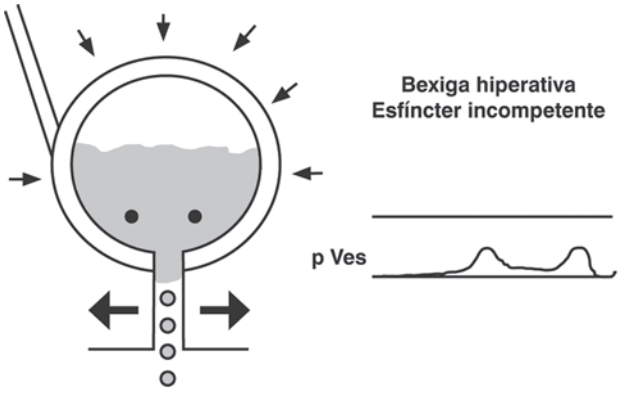
Crianças com bexiga neurogênica podem ser categorizadas em grupos de alto ou baixo risco para o trato urinário superior, com base na pressão vesical. As crianças com pressão intravesical elevada estão sob maior risco de refluxo vesicoureteral, hidronefrose e lesão do trato urinário superior. A presença de pressão detrusora elevada durante a micção, dissinergia vesicoesfincteriana ou pressão de perda acima de 40 cmH_2O oferecem maior risco. Por outro lado, crianças com incompetência esfincteriana apresentarão incontinência urinária de baixa pressão e menor risco para o trato urinário superior.

Baixo risco para o trato urinário superior

Bexiga hiperativa com incompetência esfincteriana

Ocorrem contrações vesicais não inibidas e, como o esfíncter é incompetente, haverá perda urinária, sem aumento significativo da pressão intravesical. A pressão de perda é baixa e a criança incontinente (Figura 1).

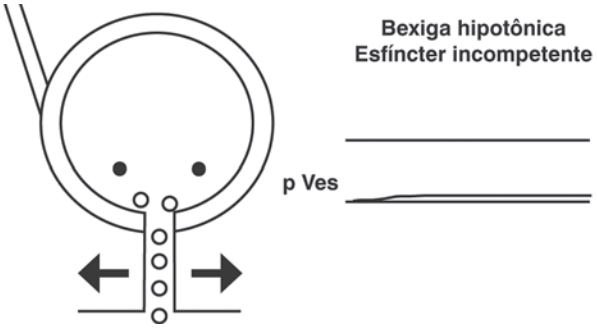
***Figura 1**. Desenho esquemático de bexiga hiperativa com esfíncter incompetente.*



Bexiga hipotônica com incompetência esfincteriana

A bexiga não contrai ou contrai muito pouco, porém o esfíncter incompetente permite o extravasamento de urina, não ocorrendo aumento da pressão vesical. A bexiga tem baixa capacidade funcional e a criança é incontinente. Resíduo vesical pode estar elevado (Figura 2).

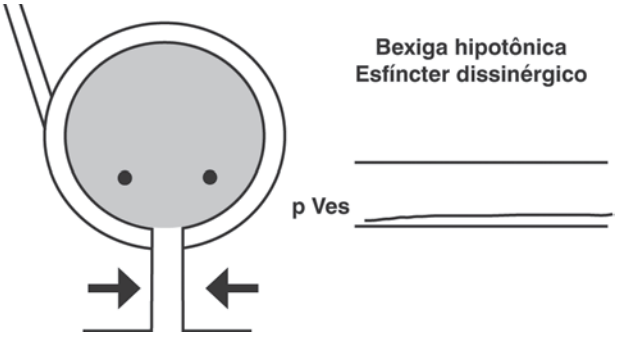
***Figura 2.** Desenho esquemático de bexiga hipotônica com esfíncter incompetente.*



Bexiga hipotônica com esfíncter dissinérgico

A bexiga não contrai ou contrai pouco, porém o esfíncter permanece fechado. A capacidade vesical está preservada ou aumentada e a pressão vesical não se eleva muito. O esvaziamento vesical é ineficiente e por transbordamento. Resíduo vesical muito elevado (Figura 3).

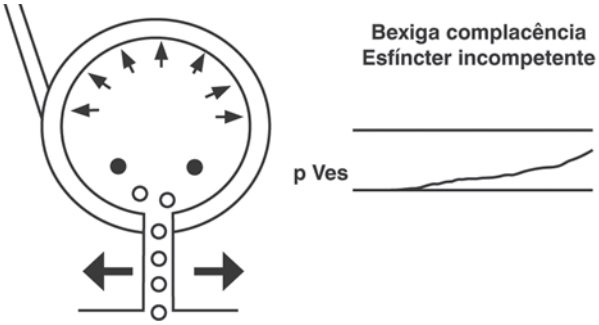
***Figura 3**. Desenho esquemático de bexiga hipotônica com esfíncter dissinérgico.*



Bexiga com baixa complacência e esfíncter incompetente

A bexiga apresenta diminuição da capacidade e elasticidade, porém não ocorre um aumento expressivo da pressão vesical em função da baixa resistência esfincteriana. A criança é incontinente (Figura 4).

***Figura 4.** Desenho esquemático de bexiga de baixa complacência com esfíncter incompetente.*

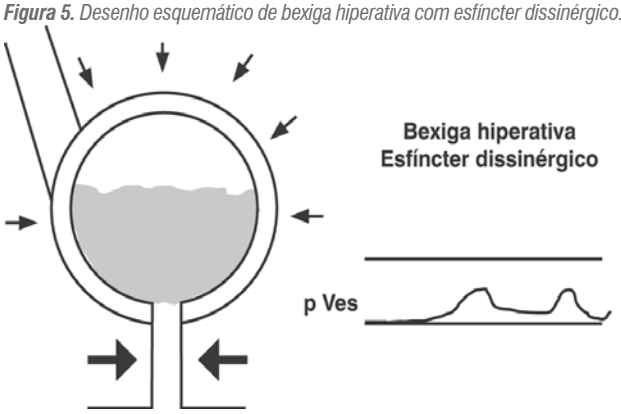


Alto risco para o trato urinário superior

Bexiga hiperativa com esfíncter dissinérgico

As contrações vesicais aumentam a pressão vesical e, como ocorre uma resistência esfincteriana no momento da contração (dissinergia), haverá aumento da pressão intravesical. Quando ocorre perda urinária, é sob alta pressão (Figura 5).

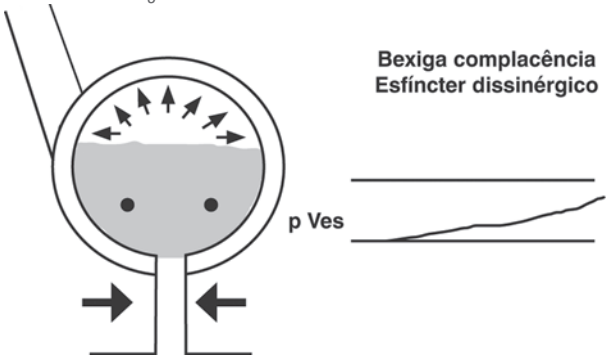
Figura 5. Desenho esquemático de bexiga hiperativa com esfíncter dissinérgico.



Bexiga com baixa complacência e esfíncter dissinérgico

A bexiga não se distende adequadamente durante a fase de enchimento e como o esfíncter está contraído, não ocorre perda urinária, aumentando a pressão intravesical. Quando há perda urinária, é sob alta pressão. O resíduo vesical é elevado (Figura 6).

Figura 6. Desenho esquemático de bexiga pouco complacente e com esfíncter dissinérgico.



Avaliação e diagnóstico

O diagnóstico de bexiga neurogênica, nos casos de mielomeningocele, já é suspeitado no pré-natal ou pós-natal imediato. Em crianças sem lesão neurológica aparente, o diagnóstico só é feito após a confirmação da lesão neurológica por meio de exames de imagem (Ressonância Nuclear Magnética) do sistema nervoso. Nos casos de imperfuração anal, o diagnóstico é clínico, pois a lesão é da inervação periférica e ocorre após a realização da cirurgia pélvica para tratamento da doença.

Do ponto de vista urológico, os principais sintomas clínicos são a infecção urinária de repetição, incontinência urinária, dificuldade de esvaziamento vesical, bexiga distendida e palpável em região suprapúbica e ausência de jato urinário.[1]

A avaliação de crianças com bexiga neurogênica deve conter investigação tanto do trato urinário baixo quanto do superior. E os principais exames que devem ser solicitados são:[1,6,7]

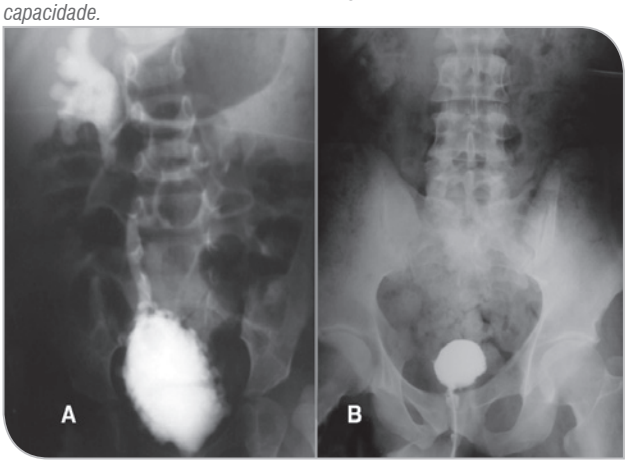
Ultrassonografia do aparelho urinário (USG)

Avalia hidronefrose e aspectos anatômicos do rim, espessura da parede vesical, presença ou não de divertículos e urina residual (melhor método). A USG pode servir como um preditor em pacientes com MMC, pois quando a espessura vesical é superior a 3,3 cm está relacionada com achados urodinâmicos de risco para o trato urinário superior (pressões de enchimento elevadas com DLPP > 40 cmH_2O e dissinergia vesicoesfincteriana)[8] e com maior número de cicatrizes renais na cintilografia com DMSA.[9]

Uretrocistografia miccional (UCM)

Avalia aspectos da bexiga (forma, trabeculações, divertículos), presença ou não de refluxo vesicoureteral e esvaziamento vesical.[1] É um importante instrumento também na programação pré-operatória quando poderemos comparar a capacidade vesical com aquela mensurada no estudo urodinâmico, bem como visualizar a forma da bexiga para melhor programação cirúrgica (Figura 7).

Figura 7. A- UCM demonstrando bexiga trabeculada com divertículos e RVU à direita; B- UCM demonstrando bexiga pouco complacente e de baixa capacidade.



Urodinâmica com eletromiografia do esfíncter urinário:

É muito importante que antes da realização do Estudo Urodinâmico (EUD) seja mostrado à criança e aos pais o equipamento a ser utilizado, e explicar passo a passo o que será realizado a fim de diminuir a ansiedade relacionada ao procedimento. Este exame é primordial para o entendimento da função vesical e avaliação do risco para o trato urinário superior, pois determina parâmetros da função

vesical e esfincteriana tanto durante a fase de enchimento vesical (capacidade, complacência, pressão de perda urinária), quanto durante seu esvaziamento (pressão de micção, dissinergia vsicoesfincteriana, resíduo pós-miccional) (Quadro 1). Os achados desse exame não sofrem influência da posição da criança durante o procedimento.[10] A presença de pressão detrusora elevada durante o enchimento, dissinergia vesicoesfincteriana ou pressão de perda do detrusor (DLPP) > 40 cmH_2O, podem estar associadas a lesões no trato urinário superior em mais de 63% das crianças e autoriza a intervenção precoce com CIL e anticolinérgicos.[11-13]

Cintilografia renal estática (DMSA)

Avalia a função renal e presença de cicatriz renal. Deve ser realizado particularmente quando há hidronefrose e RVU, além de parâmetros de risco para o trato urinário superior no EUD.

Tratamento e recomendações

O objetivo do tratamento de crianças com BN é primeiramente evitar danos ao trato urinário superior, além de promover continência a essas crianças, melhorando sua qualidade de vida.[14] Existem vários procedimentos para atingir estes objetivos que podem ser divididos em duas modalidades principais: o tratamento clínico e o cirúrgico.[15] O tratamento e acompanhamento de crianças com bexiga neurogênica devem ser feitos de maneira individualizada, pois as características clínicas são diversas e a criança e/ou a família aceita as modalidades terapêuticas de formas diferentes.[1]

O tratamento tem início no momento do diagnóstico da doença e a criança deve ser acompanhada periodicamente por toda a sua vida. O ideal é que haja uma equipe multidisciplinar composta por pessoas treinadas no tratamento de crianças, incluindo, além do urologista pediátrico, pediatra, neurologista/neurocirurgião, gastroenterologista, ortopedista, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, enfermeiro e psicólogo.[1]

Pós-natal imediato

O urologista deve iniciar o acompanhamento das crianças com mielomeningocele logo após o fechamento da lesão da coluna. Esse acompanhamento inclui uma investigação do trato urinário com ultrassonografia precoce, UCM após o primeiro mês de vida e a urodinâmica em torno do terceiro mês (após o período de choque medular). Existem basicamente três tipos diferentes de abordagens que podem ser seguidas, dependendo da preferência do urologista que está acompanhando a criança,[16] que são:

1. Iniciar CIL com ou sem anticolinérgicos para todas as crianças independentemente dos exames,
2. Observação com avaliação radiológica periódica reservando anticolinérgicos e CIL para crianças que desenvolvam trabeculações vesicais, refluxo vesicoureteral e/ou hidronefrose e,
3. Manejo com base no estudo urodinâmico usando CIL preferencialmente para crianças com achados adversos (neste caso deve-se iniciar o CIL e mantê-lo até a realização do EUD com 2 a 3 meses de vida).

As vantagens de iniciar o CIL e anticolinérgicos precocemente, quando indicado pelos achados adversos ao EUD, são muitas e incluem a melhor adaptação da criança e da família ao CIL do que se tiver que iniciar numa fase mais tardia da infância. A complacência da bexiga se expande com o crescimento somático e a espessura se mantém aceitável à USG; a continência é atingida em mais da metade dos casos sem necessidade de nenhuma outra intervenção e a necessidade de ampliação vesical cai de 60 para 16% quando comparado com crianças que seguem a abordagem expectante (nº 2).[17-19]

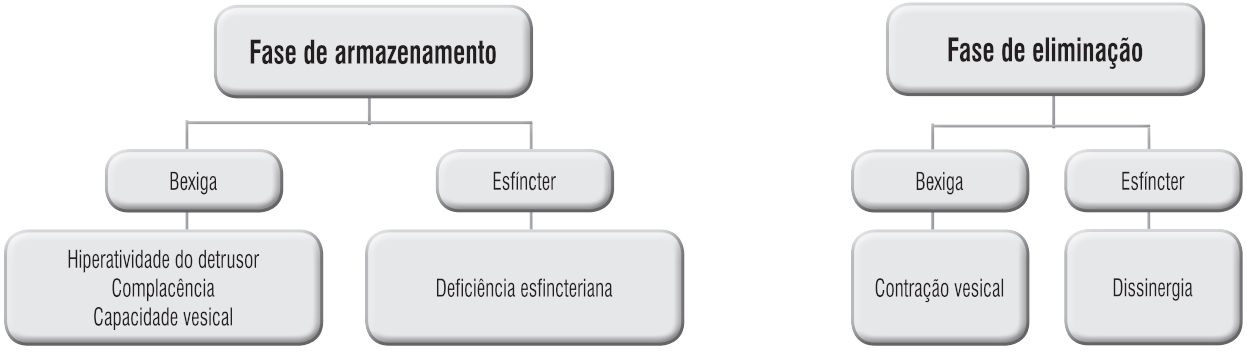
Tratamento clínico (não cirúrgico)

Existem vários tratamentos clínicos para tentar diminuir a pressão intravesical e a hiperatividade detrusora e aumentar a complacência, porém o pilar do tratamento se dá com o uso de anticolinérgicos associados ao CIL. Discutiremos a seguir essas duas principais estratégias.

Anticolinérgicos (oxibutinina ou tolterodina)

Os anticolinérgicos atuam bloqueando os receptores

***Quadro 1**. Parâmetros urodinâmicos avaliados durante a fase de armazenamento e esvaziamento vesical.*



muscarínicos na bexiga. Existem 5 subtipos de receptores muscarínicos denominados M1a M5[20], sendo que os que estão presentes na bexiga são o M2 (66%) e M3 (33%).[21,22] Existem vários anticolinérgicos no mercado, entretanto só a oxibutinina é liberada nos Estados Unidos por seu órgão regulador, o FDA, para uso em crianças. A tolterodina vem sendo utilizada em vários estudos com segurança e eficácia semelhantes à oxibutinina, mas ainda não foi liberada para uso em crianças pelo FDA, embora venha sendo empregada em vários estudos. Os anticolinérgicos possuem nível de evidência 1 para a diminuição da pressão detrusora e da hiperatividade detrusora.[23]

A dose da oxibutinina é de 0,2 mg/Kg/dose de 8/8 h ou simplificadamente 1mg/idade em anos/dose sendo o máximo de 5 mg/dose.

Podem ocorrer vários efeitos colaterais em 6 a 57% das criança[24], como boca seca, constipação, *flushing* facial, desconforto gástrico, etc. Dentre os efeitos colaterais levanta muita preocupação a possível queda de rendimento escolar; entretanto foi demonstrado que nem a oxibutinina nem a tolterodina diminuem a atenção ou memória nessas crianças.[25] Para as crianças com muitos efeitos colaterais pode-se usar a oxibutinina intravesical, pois esta via evita a primeira passagem e a metabolização hepática[26] e com isso os efeitos colaterais caem para 9% em média.[27] Outra alternativa que ainda não tem sua farmacocinética nem eficácia definidas é a oxibutinina transdérmica.

Cateterismo intermitente limpo (CIL)

O tratamento dos pacientes com bexiga neurogênica mudou bastante com o avanço da urologia pediátrica na segunda metade do século 20 e uma das maiores contribuições foi dada por Lapides em 1971 com a introdução do cateterismo intermitente limpo.[28]

O CIL deve ser realizado em intervalos de 3 a 4 horas para o esvaziamento da bexiga. Pode ser utilizado um cateter uretral de 8 a 12 Fr, dependendo da idade da criança e é muito importante que os pais e a criança sejam orientados sobre o procedimento.

Antes da passagem do cateter, a criança ou o cuidador deve lavar as mãos e secá-las em pano limpo. Depois, deve aplicar uma pequena quantidade de gel lubrificante no cateter. Geralmente usamos xilocaína gel ou geleia a 2%. É importante a lubrificação para evitar microtraumas e facilitar a passagem do cateter aumentando a aderência.

Após o uso o cateter deve ser lavado em água corrente, seco e guardado em recipiente limpo. O mesmo cateter pode ser usado várias vezes podendo durar até 5 a 7 dias.

Uma das maiores preocupações dos pais e de alguns médicos é de que a reutilização de cateteres possa aumentar os índices de ITU, mas os estudos realizados até o momento não encontraram vantagem da utilização de técnica estéril em vez da técnica limpa com reutilização dos cateteres[29], nem qualquer outra estratégia postulada para tentar diminuir o índice de ITU com o cateterismo realizado por cuidadores ou utilização de cateteres preparados com lubrificantes.[30]

Outra grande preocupação de muitos médicos e pais é quanto à bacteriúria assintomática que em crianças que fazem CIL pode chegar a até 76%[29]e nos meninos que têm prepúcio até 93%.[30] É, portanto, um achado considerado normal para essas crianças e só deve ser tratada se estiver associada a sintomas, principalmente com associação de febre. Vários estudos mostram que a antibioticoprofilaxia não diminui a incidência de ITU sintomática nessas crianças quando comparado com o placebo[31-33] e que na realidade provocam seleção de bactérias mais virulentas como a *Klebsiela* e *Pseudomonas*.[33]

Outros tratamentos clínicos

Podemos destacar, entre as alternativas para se evitar a cirurgia de ampliação vesical, a aplicação de toxina botulínica do tipo A e as técnicas de neuromodulação.

Quanto à toxina botulínica deve-se saber que ainda não foi aprovada pelo FDA nem pelo EMEA (organismo europeu de controle de medicamentos) para uso em bexiga de crianças e portanto, é considerado um tratamento "*off-label*". A maioria dos estudos com crianças maiores de 2 anos mostra uma melhora nos parâmetros urodinâmicos e na continência; entretanto tem a desvantagem de os efeitos serem passageiros (duram em média 3 a 8 meses)[34] e portanto, há a necessidade de aplicações repetidas. Ainda não se sabe qual o efeito dessa toxina na musculatura vesical com uso contínuo.[15]

Quanto aos tratamentos de neuromodulação destacam-se a eletroestimulação intravesical, a estimulação do nervo sacral e a neuromodulação transcutânea. As três modalidades têm sido usadas com certo sucesso para o tratamento das disfunções não neurogênicas da bexiga em crianças; mas não se mostraram efetivas para o tratamento de bexiga neurogênica, visto que a via de transporte do estímulo elétrico (nervos) está lesada.[15]

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico está indicado aos pacientes que estão apresentando deterioração do trato urinário apesar do tratamento clínico adequado e nos casos de incontinência urinária ou fecal.

Os objetivos do tratamento cirúrgico são: aumentar a capacidade vesical, diminuir as pressões de armazenamento e melhorar a drenagem do trato urinário superior. Além disso, pacientes com pressões de perda inferiores a 20 cmH_2O na urodinâmica devem ser submetidos a um procedimento no colo vesical para garantir a continência.

Essas crianças geralmente têm sensibilidade uretral normal e o cateterismo pode ser doloroso; portanto é adequado realizar um procedimento de derivação urinária associado.

Procedimentos para melhorar a continência

Como relatado acima, estão indicados a pacientes que apresentam pressão de perda inferior a 20 cmH_2O

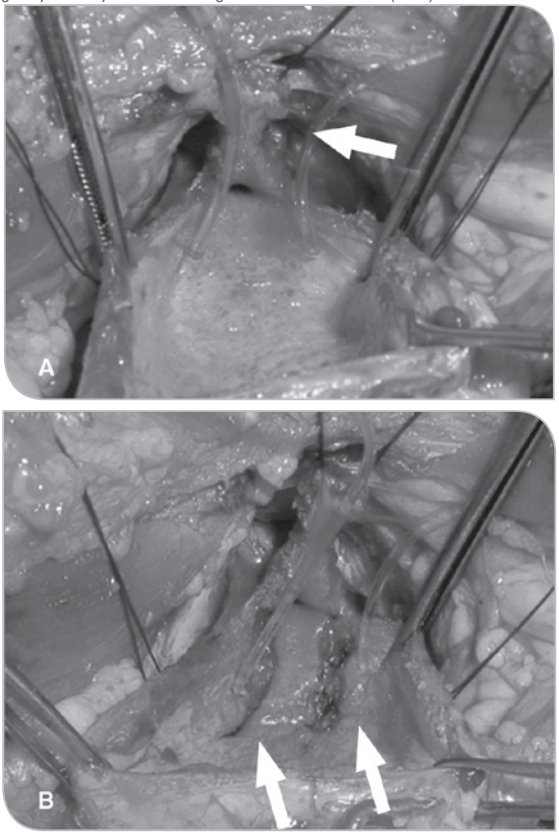
quando está indicada a enterocistoplastia. Vários procedimentos têm sido descritos para aumentar a pressão no colo vesical. Dentre eles destacamos os *slings* e esfíncteres artificiais e os procedimentos do colo vesical.

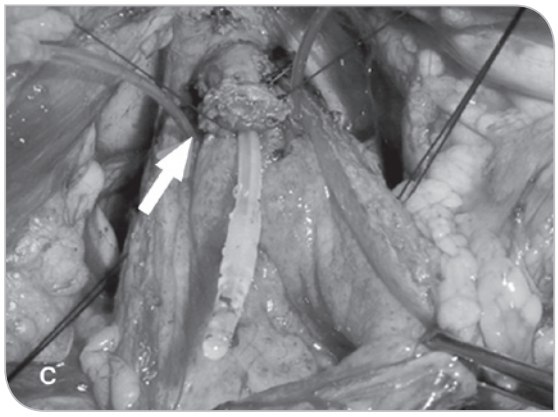
Os *slings* podem ser realizados com fáscia autóloga do paciente ou com material sintético; porém apresentam taxas de sucesso controversas nos estudos publicados,[35] sendo difícil comparar as várias taxas que podem variar de 40 a 100% de continência. De forma geral, não costumamos usá-los na urologia pediátrica.

Os esfíncteres artificiais têm taxa de continência que variam de 70 a 85%[36-38], porém o paciente ideal é aquele que já passou da puberdade e que pode urinar e esvaziar a bexiga[36] e tem sido reservado para o caso de crianças que chegaram à adolescência sem atingir a continência com outros métodos.

Dentre os procedimentos no colo vesical foi demonstrado que o procedimento de Young-Dess-Ledbetter, que tem índices de continência de até 80% para os casos de extrofia, não tem apresentado sucesso no tratamento da incontinência na bexiga neurogênica. Temos utilizado ultimamente o procedimento de Pippi-Salle (Figura 8) para tentar atingir a continência nos casos com pressões de perda inferior a 20 cmH_20.

Figura 8. *Procedimento de Pippi-Salle: A- Isolamento do segmento da parede anterior da bexiga (seta); B- Incisões paralelas até 0,5 a 1,0 cm (setas) acima dos meatos ureterais; C- Sutura do flap da parede anterior da bexiga à parede posterior alongando o colo vesical (seta).*





Imagens gentilmente cedidas por Dr. Antonio Macedo Jr.
Ampliação vesical e derivação urinária.

A enterocistoplastia é eficaz para aumentar a capacidade vesical, diminuir pressões de armazenamento e melhorar a drenagem do trato urinário superior.[39,40] Devemos utilizar sempre que possível o íleo terminal e, na sua impossibilidade, o cólon. A utilização do estômago deve ser evitada em função das conhecidas complicações como síndrome hematúria disúria e desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico na mucosa do reservatório em 3% dos casos.[41,42]

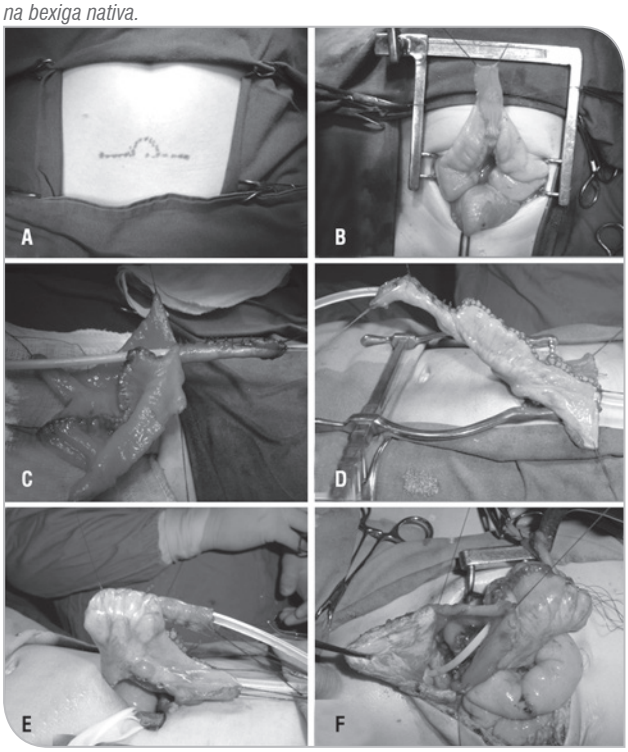
Como relatado anteriormente, a derivação urinária é um procedimento comumente realizado em crianças com bexiga neurogênica que precisam de ampliação vesical. Devemos realizar a derivação para evitar a dor e o desconforto uretral com o cateterismo, uma vez que essas crianças geralmente têm sensibilidade uretral preservada. Outro motivo é que muitas dessas crianças, principalmente meninas, têm dificuldade de se autocateterizar, seja por deformidades na coluna óssea, seja por serem cadeirantes ou outros motivos.

Por isso a colocação de uma derivação urinária para cateterismo no abdômen melhora o desconforto do procedimento, bem como o facilita, melhorando assim a aderência ao CIL por parte da criança. Para realizar o conduto urinário cateterizável deve-se utilizar o princípio de Mitrofanoff com apêndice.[43] Na ausência do apêndice foi desenvolvido em nosso meio, por Monti.[44] uma alternativa de detubularizar um pequeno segmento intestinal de 2 cm e retubularizar verticalmente formando um tubo de aproximadamente 5 cm de comprimento e diâmetro de 12 a 14 Fr.

Na mesma linha, foi desenvolvida também no Brasil, uma outra técnica de derivação, chamada Macedo's Pouch, na qual após a detubularização da alça de intestino para ampliação vesical isola-se na metade da alça, um *flap* na borda antimesentérica de aproximadamente 5 cm de comprimento e depois faz-se sua tubularização. A seguir, a alça é retubularizada para ampliar a bexiga de forma que o conduto já estará acoplado ao segmento, evitando assim, mais uma anastomose. Recente publicação demonstrou os resultados de seguimento de pelo menos 10 anos com

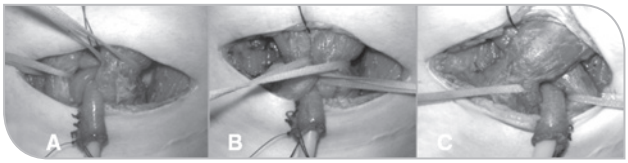
pacientes submetidos a esta técnica e foram evidenciadas taxas de sucesso de 71%[45] (Figura 9). Uma das complicações operatórias mais comuns é a incontinência pelo conduto urinário que pode ser abordada com a passagem do conduto através do músculo reto abdominal cruzado na linha média como descrito por Yachia.[46] Esta abordagem tem demonstrado ser efetiva em diminuir os índices de incontinência pelo conduto na ampliação vesical utilizando a técnica de Macedo's Pouch[47] (Figura 10).

Figura 9. *A- Incisão transversa para realização da ampliação vesical; B- Segmento de íleo terminal com aproximadamente 30 cm e com "flap" para realização do tubo já isolado; C- Alça detubularizada e já reanastomosada na sua porção posterior para formar o reservatório e tubo também já confeccionado; D- Aspecto do reservatório, E- Realização do primeiro mecanismo de continência do tubo; F- Reservatório sendo anastomosado na bexiga nativa.*



Imagens gentilmente cedidas por Dr. Antonio Macedo Jr.

Figura 10. *Segundo mecanismo de continência para o conduto (princípio de Yachia): A- Isolamento de dois feixes de músculo reto abdominal de 1,0 cm de cada lado; B- Cruzamento dos feixes do músculo reto; C- Passagem do conduto pelos feixes de músculo reto cruzados.*



Imagens gentilmente cedidas por Dr. Antonio Macedo Jr.

Complicações das enterocistoplastias

Após a realização da enterocistoplastia devemos estar atentos a possíveis complicações inerentes à ampliação vesical com segmentos intestinais. A formação de muco pela mucosa intestinal, embora diminua com o tempo, pode ser responsável pelo aparecimento de cálculos urinários, que podem se desenvolver em até 15% dos casos.[48] Outro tipo comum de complicação são as alterações metabólicas que podem interferir no crescimento da criança, sendo a mais comum a acidose metabólica hiperclorêmica[49,50], que deve ser investigada de rotina no acompanhamento pós-operatório e prontamente tratada quando identificada por meio de alcalinização da urina. Além disso, a ressecção do intestino pode levar a uma deficiência de absorção de vitamina B12,[50] que deve ser também sempre lembrada e tratada. O risco de malignização utilizando segmentos intestinais é de 0,6% e deve ser lembrado e investigado com citologias urinárias e eventuais cistoscopias após 5 a 10 anos da cirurgia.

Referências

1. Neto JMB. Bexiga Neurogênica. In: Macedo Jr A, Damázio E, Ortiz V, editors. Manual de Urologia Pediátrica 1ª ed. São Paulo Cinetvnet; 2011. p. 100-11.
2. Frimberger D, Cheng E, Kropp BP. The current management of the neurogenic bladder in children with spina bifida. Pediatric clinics of North America. 2012 Aug;59(4):757-67. PubMed PMID: 22857827.
3. MacLellan DL, Bauer SB. Neuropathic Dysfunction of the Lower Urinary Tract. 10th ed. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012. 26 p.
4. Netto JM, Bastos AN, Figueiredo AA, Perez LM. Spinal dysraphism: a neurosurgical review for the urologist. Reviews in urology. 2009 Spring;11(2):71-81. PubMed PMID: 19680528. Pubmed Central PMCID: 2725308.
5. Bauer SB, Labib KB, Dieppa RA, Retik AB. Urodynamic evaluation of boy with myelodysplasia and incontinence. Urology. 1977 Oct;10(4):354-62. PubMed PMID: 919122.
6. Seki N, Akazawa K, Senoh K, Kubo S, Tsunoda T, Kimoto Y, et al. An analysis of risk factors for upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia. BJU international. 1999 Oct;84(6):679-82. PubMed PMID: 10510115.
7. Hopps CV, Kropp KA. Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close followup. The Journal of urology. 2003 Jan;169(1):305-8. PubMed PMID: 12478177.
8. Tanaka H, Matsuda M, Moriya K, Mitsui T, Kitta T, Nonomura K. Ultrasonographic measurement of bladder wall thickness as a risk factor for upper urinary tract deterioration in children with myelodysplasia. The Journal of urology. 2008 Jul;180(1):312-6; discussion 6. PubMed PMID: 18499168.
9. Leonardo CR, Filgueiras MF, Vasconcelos MM, Vasconcelos R, Marino VP, Pires C, et al. Risk factors for renal scarring in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction. Pediatric nephrology. 2007 Nov;22(11):1891-6. PubMed PMID: 17874252.
10. Lorenzo AJ, Wallis MC, Cook A, Buffett-Fairen A, Bozic D, Bagli DJ, et al. What is the variability in urodynamic parameters with position change in children? Analysis of a prospectively enrolled cohort. The Journal of urology. 2007 Dec;178(6):2567-70. PubMed PMID: 17945305.
11. Bauer SB, Hallett M, Khoshbin S, Lebowitz RL, Winston KR, Gibson S, et al. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1984 Aug 3;252(5):650-2. PubMed PMID: 6737668.
12. Sidi AA, Dykstra DD, Gonzalez R. The value of urodynamic testing in the management of neonates with myelodysplasia: a prospective study. The Journal of urology. 1986 Jan;135(1):90-3. PubMed PMID: 3941475.
13. Perez LM, Khoury J, Webster GD. The value of urodynamic studies in infants less than 1 year old with congenital spinal dysraphism. The Journal of urology. 1992 Aug;148(2 Pt 2):584-7. PubMed PMID: 1640527.

14. MacLellan DL. Management of pediatric neurogenic bladder. Current opinion in urology. 2009 Jul;19(4):407-11. PubMed PMID: 19440150.
15. Rawashdeh YF, Austin P, Siggaard C, Bauer SB, Franco I, de Jong TP, et al. International Children's Continence Society's recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. Neurourology and urodynamics. 2012 Jun;31(5):615-20. PubMed PMID: 22532368.
16. Snodgrass WT, Gargollo PC. Urologic care of the neurogenic bladder in children. The Urologic clinics of North America. 2010 May;37(2):207-14. PubMed PMID: 20569799.
17. Edelstein RA, Bauer SB, Kelly MD, Darbey MM, Peters CA, Atala A, et al. The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. The Journal of urology. 1995 Oct;154(4):1500-4. PubMed PMID: 7658577.
18. Wu HY, Baskin LS, Kogan BA. Neurogenic bladder dysfunction due to myelomeningocele: neonatal versus childhood treatment. The Journal of urology. 1997 Jun;157(6):2295-7. PubMed PMID: 9146656.
19. Joseph DB, Bauer SB, Colodny AH, Mandell J, Retik AB. Clean, intermittent catheterization of infants with neurogenic bladder. Pediatrics. 1989 Jul;84(1):78-82. PubMed PMID: 2740179.
20. Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, Chapple C, de Groat WC, Fryer AD, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. British journal of pharmacology. 2006 Jul;148(5):565-78. PubMed PMID: 16751797. Pubmed Central PMCID: 1751864.
21. Eglen RM, Choppin A, Watson N. Therapeutic opportunities from muscarinic receptor research. Trends in pharmacological sciences. 2001 Aug;22(8):409-14. PubMed PMID: 11479003.
22. Hegde SS, Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. Life sciences. 1999;64(6-7):419-28. PubMed PMID: 10069505.
23. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, Cruz F, Hashim H, Michel MC, et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. Current opinion in urology. 2009 Jul;19(4):380-94. PubMed PMID: 19448545.
24. Franco I, Horowitz M, Grady R, Adams RC, de Jong TP, Lindert K, et al. Efficacy and safety of oxybutynin in children with detrusor hyperreflexia secondary to neurogenic bladder dysfunction. The Journal of urology. 2005 Jan;173(1):221-5. PubMed PMID: 15592080.
25. Giramonti KM, Kogan BA, Halpern LF. The effects of anticholinergic drugs on attention span and short-term memory skills in children. Neurourology and urodynamics. 2008;27(4):315-8. PubMed PMID: 17828786.
26. Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C, Bjork H, Casaer P, Andersson KE. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. The Journal of urology. 1998 Sep;160(3 Pt 1):892-6. PubMed PMID: 9720583.
27. Buyse G, Verpoorten C, Vereecken R, Casaer P. Intravesical application of a stable oxybutynin solution improves therapeutic compliance and acceptance in children with neurogenic bladder dysfunction. The Journal of urology. 1998 Sep;160(3 Pt 2):1084-7; discussion 92. PubMed PMID: 9719281.
28. Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. Transactions of the American Association of Genito-Urinary Surgeons. 1971;63:92-6. PubMed PMID: 5137796.
29. Schlager TA, Clark M, Anderson S. Effect of a single-use sterile catheter for each void on the frequency of bacteriuria in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization for bladder emptying. Pediatrics. 2001 Oct;108(4):E71. PubMed PMID: 11581479.
30. Schlager TA, Hendley JO, Wilson RA, Simon V, Whittam TS. Correlation of periurethral bacterial flora with bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1999 Feb;28(2):346-50. PubMed PMID: 10064254.
31. Guidoni EB, Dalpra VA, Figueiredo PM, da Silva Leite D, Mimica LM, Yano T, et al. E. coli virulence factors in children with neurogenic bladder associated with bacteriuria. Pediatric nephrology. 2006 Mar;21(3):376-81. PubMed PMID: 16388392.
32. Mohler JL, Cowen DL, Flanigan RC. Suppression and treatment of urinary tract infection in patients with an intermittently catheterized neurogenic bladder. The Journal of urology. 1987 Aug;138(2):336-40. PubMed PMID: 3496470.
33. Schlager TA, Anderson S, Trudell J, Hendley JO. Nitrofurantoin prophylaxis for bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization. The Journal of pediatrics. 1998 Apr;132(4):704-8. PubMed PMID: 9580774.
34. Game X, Mouracade P, Chartier-Kastler E, Viehweger E, Moog R, Amarenco G, et al. Botulinum toxin-A (Botox) intradetrusor injections in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. Journal of pediatric urology. 2009 Jun;5(3):156-64. PubMed PMID: 19264554.
35. Kryger JV, Gonzalez R, Barthold JS. Surgical management of urinary incontinence in children with neurogenic sphincteric incompetence. The Journal of urology. 2000 Jan;163(1):256-63. PubMed PMID: 10604371.
36. Catti M, Lortat-Jacob S, Morineau M, Lottmann H. Artificial urinary sphincter in children--voiding or emptying? An evaluation of functional results in 44 patients. The Journal of urology. 2008 Aug;180(2):690-3; discussion 3. PubMed PMID: 18554645.
37. Gonzalez R, Merino FG, Vaughn M. Long-term results of the artificial urinary sphincter in male patients with neurogenic bladder. The Journal of urology. 1995 Aug;154(2 Pt 2):769-70. PubMed PMID: 7609175.
38. Kryger JV, Spencer Barthold J, Fleming P, Gonzalez R. The outcome of artificial urinary sphincter placement after a mean 15-year follow-up in a paediatric population. BJU international. 1999 Jun;83(9):1026-31. PubMed PMID: 10368250.
39. Nomura S, Ishido T, Tanaka K, Komiya A. Augmentation ileocystoplasty in patients with neurogenic bladder due to spinal cord injury or spina bifida. Spinal cord. 2002 Jan;40(1):30-3. PubMed PMID: 11821967.
40. Herschorn S, Hewitt RJ. Patient perspective of long-term outcome of augmentation cystoplasty for neurogenic bladder. Urology. 1998 Oct;52(4):672-8. PubMed PMID: 9763092.
41. Castellan M, Gosalbez R, Perez-Brayfield M, Healey P, McDonald R, Labbie A, et al. Tumor in bladder reservoir after gastrocystoplasty. The Journal of urology. 2007 Oct;178(4 Pt 2):1771-4; discussion 4. PubMed PMID: 17707009.
42. Vemulakonda VM, Lendvay TS, Shnorhavorian M, Joyner BD, Kaplan H, Mitchell ME, et al. Metastatic adenocarcinoma after augmentation gastrocystoplasty. The Journal of urology. 2008 Mar;179(3):1094-6; discussion 7. PubMed PMID: 18206936.
43. Mitrofanoff P. [Trans-appendicular continent cystostomy in the management of the neurogenic bladder]. Chirurgie pediatrique. 1980;21(4):297-305. PubMed PMID: 7408090. Cystostomie continente trans-appendiculaire dans le traitement des vessies neurologiques.
44. Monti PR, Lara RC, Dutra MA, de Carvalho JR. New techniques for construction of efferent conduits based on the Mitrofanoff principle. Urology. 1997 Jan;49(1):112-5. PubMed PMID: 9000197.
45. Macedo A, Jr., Damazio E, Bacelar H, Rondon A, Ottoni S, Liguori R, et al. Ten years' minimum follow-up with the ileal continent catheterizable reservoir: A test of time. Journal of pediatric urology. 2012 May 28. PubMed PMID: 22647747.
46. Yachia D. A new continent vesicostomy technique: preliminary report. The Journal of urology. 1997 May;157(5):1633-7. PubMed PMID: 9112493.
47. Macedo A, Jr., Damazio E, Bacelar H, Rondon A, Ottoni S, Liguori R, et al. A neosphincter for continent urinary catheterizable channels made from rectus abdominal muscle (Yachia principle): Preliminary clinical experience in children. Journal of pediatric urology. 2012 Apr 27. PubMed PMID: 22542693.
48. Scales CD, Jr., Wiener JS. Evaluating outcomes of enterocystoplasty in patients with spina bifida: a review of the literature. The Journal of urology. 2008 Dec;180(6):2323-9. PubMed PMID: 18930285.
49. Gros DA, Dodson JL, Lopatin UA, Gearhart JP, Silver RI, Docimo SG. Decreased linear growth associated with intestinal bladder augmentation in children with bladder exstrophy. The Journal of urology. 2000 Sep;164(3 Pt 2):917-20. PubMed PMID: 10958756.
50. Hensle TW, Gilbert SM. A review of metabolic consequences and long-term complications of enterocystoplasty in children. Current urology reports. 2007 Mar;8(2):157-62. PubMed PMID: 17303022.

Capítulo 111

Dr. Antonio Macedo Junior
Dr. Herick Bacelar

Hipospádias

Palavras-chave: hipospádia, uretroplastia, ortofaloplastia, placa uretral, TIP, *snodgrass*, 3 em 1

Introdução

No desenvolvimento normal por volta da 8ª semana, as dobras urogenitais (bordas mediais das dobras da uretra endodérmica) se fundem para formar a uretra peniana e as bordas ectodérmicas do sulco uretral se fundem para dar forma à rafe mediana. Na 12ª semana o sulco coronal separa a glande do corpo do pênis e pela 16ª semana surge a uretra glandar por intermédio de um mecanismo que ainda não está muito bem esclarecido. Existem duas teorias para a formação da uretra glandar: a 1ª ou teoria antiga é de que existe uma invaginação do tecido ectodérmico da glande para formar esta uretra distal[1]; a 2ª ou teoria nova em que a uretra glandar seria desenvolvida por uma diferenciação celular endodérmica por meio do crescimento dorsal da placa uretral no tubérculo genital e pelo crescimento ventral e fusão das dobras uretrais[2], ou seja, por uma tubularização dos tecidos embrionários.

A hipospádia resulta de um desenvolvimento anormal do pênis nessa fase embriológica, que leva à formação incompleta da uretra anterior, corpo cavernoso e prepúcio e é caracterizada pela presença de três alterações:[1] um meato uretral ectópico e proximal à sua posição normal na glande, com localização ventral ao longo do pênis, escroto ou períneo associado ou não à anormalidade[2] do prepúcio (excesso dorsal do prepúcio), o chamado "capuz" e[3] curvatura ventral do pênis o chamado "*chordee*" ou corda[3,4] (Figura 1). Existem outras anomalias que podem acompanhar as hipospádias que são uma rafe mediana lateralizada, uma implantação alta do escroto ou transposição penoescrotal entre outros.

É a segunda malformação urológica mais frequente em recém-natos depois do criptorquidismo, com incidência variando conforme a localização geográfica.[3-5] Nos países oci-

Figura 1. *Principais características presentes nas hipospádias: A- Meato uretral ectópico proximal a sua localização habitual; B- Excesso dorsal do prepúcio (capucho); C- Curvatura peniana (chordee).*

dentais observa-se um aumento na sua incidência, atualmente estimada em 1:300 a 1:150 meninos nascidos vivos.[6] Alguns autores sugerem que esse aumento não esteja relacionado a fatores endócrinos ou exógenos, mas sim a uma notificação mais eficiente. Além disso, a comparação entre a prevalência em diversas localidades é difícil, uma vez que critérios diferentes são utilizados para inclusão dos casos e classificação das hipospádias. Sabemos, por exemplo, que algumas bases de dados nacionais como as do Japão e Austrália não computam as hipospádias distais em seus dados, diminuindo dessa maneira a prevalência nessas localidades.

Está frequentemente associada a outras anomalias congênitas, sendo a criptorquidia a patologia mais associada com uma incidência média concomitante de 7%[7,8], sendo mais frequente esta associação nas formas mais proximais (10%) do que nas distais (3,8%). A ocorrência simultânea de testículos não palpáveis e hipospádia, particularmente nas formas mais proximais aumenta a probabilidade de associação com Desordens do Desenvolvimento Sexual (DDS), que pode chegar até 50% e torna imperativa a realização de um cariótipo para determinação do sexo genético da criança. Embora a maioria das hipospádias ocorra de forma isolada pode haver associação com algumas síndromes genéticas principalmente quando há a presença de outras anomalias, dessa maneira uma investigação genética também deve ser realizada se houver atraso no desenvolvimento da criança, dimorfismo facial, malformações anorretais ou outras anomalias genitais. Outro achado raro associado às hipospádias é a presença de um utrículo prostático alargado, o que por vezes pode dificultar a sondagem nesses pacientes.

Etiologia das hipospádias

A maioria das hipospádias não tem etiologia definida e é provavelmente uma associação entre formas monogênicas e multifatoriais estando implicados tanto fatores genéticos como ambientais. Em recente revisão sistemática da literatura, foi concluído que mutações simples não são a causa da maioria dos casos de hipospádias isoladas, mas que na realidade a maioria dos casos está associada a polimorfismo. Existem vários genes candidatos a estarem implicados a esta condição, mas nenhuma associação foi replicada consistentemente. Os hormônios exógenos e os disruptores químicos endócrinos têm potencial para induzir a formação das hipospádias e foram muito implicados na sua gênese no passado, porém não está claro se a exposição em humanos é suficiente para exercer esse efeito. A única associação consistente encontrada para fatores ambientais foi com baixo peso ao nascer, a hipertensão arterial sistêmica materna e a pré-eclâmpsia, sugerindo que a insuficiência placentária pode ser um fator de risco maior para a gênese das hipospádias.[9]

A distância anogenital (DAG) está reduzida em defeitos genitais masculinos associados a disfunção endócrina em modelos animais e também tem sido estudada em humanos. Para as hipospádias foi encontrada uma diminuição da DAG, porém os achados ainda são preliminares e com nível de evidência baixo, não podendo ainda ser considerado uma verdade.[10] O tamanho do pênis de crianças com hipospádia não é menor do que o tamanho do pênis em crianças sem patologias genitais mesmo naquelas hipospádias mais proximais.[11] Esse dado é importante para orientarmos os pais que, talvez pela presença do *chordee*, sempre têm a impressão de que o pênis da criança é pequeno.

Classificação

Existem diferentes classificações para as hipospádias, geralmente com base na localização do meato uretral. A mais utilizada é a proposta por Duckett que divide as hipospádias em distais (glandar e subcoronal), mediopeniana (peniana distal, mediopeniana e peniana proximal) e proximais (penoescrotal, escrotal e perineal).[3,4] Também se costuma classificar as hipospádias em anteriores (distais e mediopenianas) e posteriores (proximais). Esta classificação baseia-se unicamente na posição do meato sem considerar a curvatura peniana ou transposição escrotal. Recentemente alguns autores vêm experimentando usar a altura em que os corpos esponjosos se dividem em relação ao osso do púbis para tentar classificar as hipospádias de forma mais precisa[12], contudo, independentemente do método utilizado para a classificação a real localização do meato só pode ser definida após o desenluvar do pênis e sua retificação no intraoperatório e isto deve ser considerado na avaliação pré-operatória.[13]

Avaliação clínica do paciente com hipospádia

A hipospádia é confirmada pela presença de um meato uretral ectópico proximal à sua localização habitual na glande. Entretanto, ao nascimento, o que logo chama a atenção do neonatologista é a anomalia do prepúcio. Em raros casos pode haver hipospádia sem anomalias do prepúcio o que leva a um diagnóstico mais tardio, após o relaxamento da fimose fisiológica do recém-nato.

A maioria dos casos de hipospádia é distal e não está associada a nenhuma outra patologia ou anomalia congênita e, portanto uma investigação mais pormenorizada não se faz necessária.

Alguns casos, porém, devem ser investigados principalmente nos pacientes com criptorquidia não palpável associada, nos quais a realização de um cariótipo é obrigatória para determinação do sexo da criança. É importante nesses casos que os pais sejam orientados a não registrar a criança até que seja determinado o sexo para evitar problemas futuros tanto de ordem legal como de ordem psicológica.

Tratamento

O único tratamento possível para a correção das hipospádias é o cirúrgico. O objetivo do tratamento cirúrgico é tanto estético quanto funcional e deve buscar reconstruir um pênis com um meato uretral reposicionado na glande de forma a permitir o intercurso sexual e ejaculação apropriada, bem como um jato urinário adequado e dirigido para frente.[4,14,15]

Existem relatos históricos de tentativas de correção de hipospádias desde a antiguidade por Heliodorus, Antyllus.[3] e Galen, este último era um cirurgião romano que cuidava dos gladiadores e já descrevia a implicação da curvatura na micção e dificuldade para procriar. Naquela época, para o tratamento, era realizada uma penectomia parcial no nível do meato uretral ectópico com uma incisão cônica de forma a preservar o formato da glande e a hemostasia era realizada com vinagre ou curativos compressivos e quando necessário com cauterização. Após a queda do império romano já na Idade Média, a literatura médica foi dominada pelos médicos islâmicos, que além da penectomia introduziram a ideia de que um cateter deveria ser mantido na uretra para evitar estenoses.[16]

Na Renascença começaram a surgir novas técnicas cirúrgicas que avançaram da amputação peniana para técnicas de canalização com cânulas de prata e mais tarde tubularizações e utilização de retalhos. Na era moderna, várias centenas de técnicas ou modificações técnicas foram descritas para o reparo de hipospádias[3,4,16] sendo que existem mais de 300 técnicas ou modificações técnicas descritas.[15] Vários aspectos estão envolvidos na tomada de decisão sobre qual técnica deverá ser utilizada, levando em consideração desde o aspecto cultural e vontade dos pais, passando pela localização e complexidade da hipospádia, até a familiarização do cirurgião com as várias técnicas existentes. Não há, portanto, um padrão e cada caso deve ser individualizado, a fim de se obter o melhor resultado.[3,4,15]

Nas últimas décadas um dos maiores avanços no tratamento das hipospádias foi a caracterização da placa uretral. Até meados da década de 1980 a placa uretral era considerada um tecido displásico ou digenético e estava fortemente implicada na fisiopatologia do "*chordee*".[17] O conceito de placa uretral começou a ganhar força após a publicação de Elder que modificou o retalho de prepúcio de Duckett de tubular para "*onlay*".[18,19]

A placa uretral é definida como a faixa de tecido que vai desde o meato uretral ectópico até a glande do pênis hipospádico.[20] Baskin demonstrou com seus estudos anatômicos que se trata de um tecido bem vascularizado, possui um rico suprimento nervoso e um extensivo tecido conectivo e muscular de suporte.[21,22] A experiência tem mostrado que ela raramente é a causa da curvatura peniana e dessa forma pode servir como parede dorsal da uretra, enquanto a parede ventral pode ser criada por um retalho "*onlay*" vascularizado de tecido do prepúcio interno nos casos das hipospádias proximais.[15,23] No caso das hipospádias distais, a placa pode ser tubularizada sem uma incisão longitudinal na linha média (*Thiersch Duplay*) ou com uma incisão longitudinal (TIP).[24] Assim, é hoje, conduta padrão a preservação da placa uretral sempre que possível[15], o que acontece em cerca de 90% dos casos de hipospádias proximais.[25]

Nos últimos, anos dois trabalhos tentaram mostrar quais são as preferências dos cirurgiões na correção das hipospádias.[26,27] Para correção das formas distais 92% dos 101 urologistas pediátricos entrevistados em um estudo[26] e 52,9 a 71% de 377 urologistas, cirurgiões pediátricos e cirurgiões plásticos em outro[27], preferiam a técnica de TIP (do inglês *Tubularized Incised Plate urethroplasty*). Fato interessante é que em um dos estudos 12% dos entrevistados escolheram por não operar as formas distais.[27]

Para correção das hipospádias proximais, em um dos estudos as duas técnicas mais utilizadas foram o retalho ilhado transverso *onlay* de prepúcio (RITP) e o TIP com 43% cada para os casos sem curvatura e 35 e 24% respectivamente nos casos com curvatura moderada. Já nos casos de curvatura acentuada 37% usam técnicas estagiadas enquanto 40% ainda usam o retalho ilhado transverso tubularizado de prepúcio (Retalho de Duckett) apesar de seus índices elevados de complicações. No outro estudo o reparo estagiado foi preferido por 43 a 76% dos entrevistados enquanto os retalhos *onlay* ou tubularizados eram preferidos por 11 a 29% e apenas 0,9 a 16% preferiam o TIP. Podemos notar que há uma diferença entre as preferências dos cirurgiões do 1º estudo (apenas urologistas pediátricos do continente americano) e do 2º estudo (urologistas, cirurgiões pediátricos e cirurgiões plásticos do continente europeu). Ainda nesses dois estudos, também foi verificado que a maioria dos cirurgiões escolhe a técnica com base em sua experiência pessoal e não pela facilidade ou viabilidade da técnica, ou mesmo por seus resultados na literatura.[26,27] Os autores preferem, nesses casos, a utilização de técnica para correção em tempo único, uma vez que os índices de complicações giram em torno de 30% contra 20% das cirurgias estagiadas, mas tem a vantagem de resolver o problema da criança com apenas 1 cirurgia em 70% dos casos enquanto nas técnicas estagiadas 100% das crianças necessitaram de pelo menos 2 procedimentos cirúrgicos e 20% de pelo menos 3 procedimentos.

Nesses dois estudos percebemos que há uma tendência de aceitação cada vez maior para a realização da técnica de TIP nas formas distais, porém estamos longe de um procedimento que se destaque para as formas proximais[28], até porque nesses casos nos deparamos mais frequentemente com curvaturas penianas mais acentuadas, transposição peno-escrotal, placa uretral com baixa qualidade e glande pequena e rasa, o que nos obriga a lançar mão de várias estratégias para corrigir os defeitos uretrais. Tentaremos, neste capítulo, descrever os tratamentos mais utilizados na atualidade para correção desta patologia, porém ressaltamos que não se tratam de técnicas padrão, mas sim as mais utilizadas para cada tipo de hipospádia.

Aspectos gerais do tratamento das hipospádias

Os pacientes com hipospádia caso não sejam tratados têm necessidade de sentar-se para urinar, e, quando adultos tendem a evitar relacionamentos íntimos por causa dos medos relacionados ao aspecto da genitália.[15] Vários aspectos estão envolvidos na tomada de decisão sobre a técnica a ser utilizada no reparo das hipospádias desde o aspecto cultural e vontade dos pais, passando pela localização e complexidade da hipospádia, até a familiarização do cirurgião com as várias técnicas. Uma grande variedade de retalhos e enxertos vem sendo utilizada[29], principalmente em procedimentos para hipospádia complexa e estenose de uretra. De forma

geral, para atingirmos os objetivos estéticos e funcionais do tratamento das hipospádias, devemos seguir alguns passos que são: a uretroplastia, retificação peniana ou ortofaloplastia, glanduloplastia e meatoplastia, escrotoplastia e a reconstrução estética da pele.

Ortofaloplastia

A ortofaloplastia geralmente é necessária quando há curvaturas maiores do que 30º, uma vez que curvaturas menos intensas geralmente se corrigem apenas com o desenluvamento do pênis. Quando a curvatura é menor do que 50º geralmente a correção é feita com uma plicatura dorsal. Hoje se pratica a plicatura proposta por Baskin[21] na linha média do pênis (Figura 2), pois foi demonstrado que essa região é desprovida de nervos e vasos e, portanto segura para tal procedimento. Esta deve ser feita com fios não absorvíveis. Nas curvaturas maiores que 50º geralmente é necessário além da plicatura a secção da placa uretral (Figura 3A), porém em raros casos mesmo após estas manobras o *chordee* permanece e deve então ser realizada a corporoplastia por meio de uma incisão no corpo cavernoso e o defeito deve ser recoberto por um retalho de túnica vaginal do testículo (Figura 3B e Figura 3C) e na sua ausência ou em crianças maiores com enxerto de derme. Uma vez realizada a corporoplastia é consenso que a cirurgia deva ser feita em dois tempos.

Figura 2. *Ortofaloplastia: Plicatura dorsal à Baskin (na linha média do pênis).*

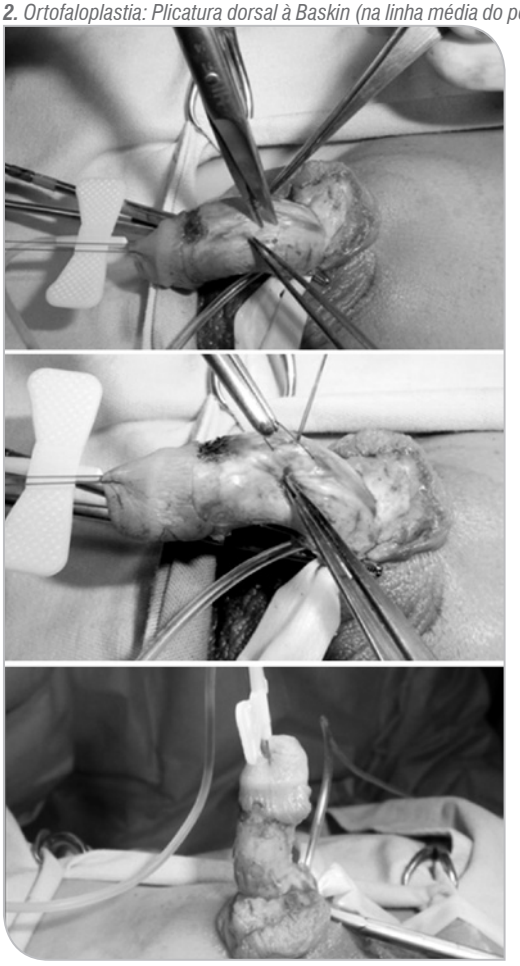
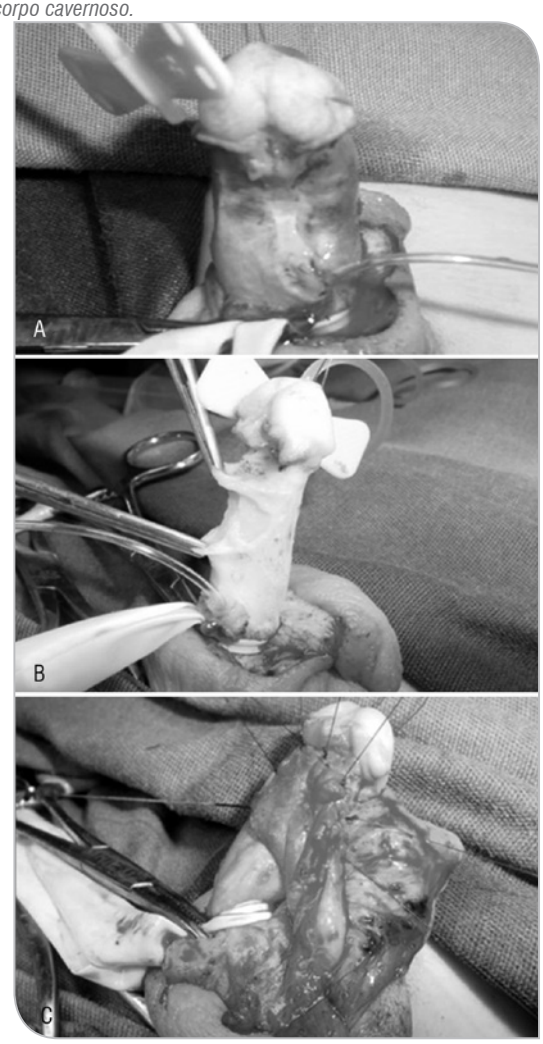


Figura 3. *Ortofaloplastia: A- Placa uretral seccionada; B- Corporoplastia para retificação do pênis; C- Retalho de túnica vaginal recobrindo o defeito do corpo cavernoso.*



Glandoplastia

O aspecto da glande influencia no resultado final do reparo bem como na escolha da técnica que será usada. É importante avaliarmos alguns aspectos da glande como o formato cônico ou achatado, um sulco glandar raso ou profundo, a qualidade da placa uretral e a disponibilidade de prepúcio. Algumas vezes, em função de a glande ser achatada ou o sulco glandar raso, ao realizarmos um reparo cirúrgico devemos proceder uma glandoplastia por meio da liberação das asas laterais da glande e sua reconfiguração (Figura 4A). Além disso, devemos observar outros aspectos do pênis como o comprimento peniano, a presença de transposição penoescrotal, a localização do meato uretral e possível presença de uretra atrófica proximal a este meato (o que pode tornar a hipospádia mais proximal) e o local de divisão dos corpos esponjosos.

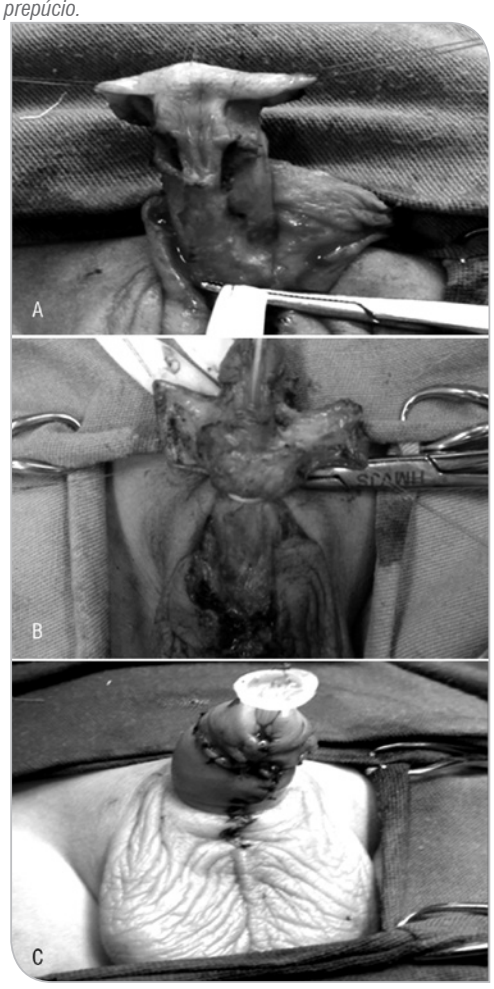
Escrotoplastia

Alguns pacientes portadores de hipospádia apresentam uma implantação alta do escroto e algumas vezes uma trans-

posição penoescrotal, situação que deve ser corrigida com ajuda de escrotoplastia (Figura 4B). Por fim, a pele do pênis e prepúcio dorsal devem ser reconfiguradas de forma a permitir a melhor aparência estética possível (Figura 4C).

As uretroplastias serão vistas a seguir juntamente com cada técnica descrita.

Figura 4. *A- Glandoplastia; B- Escrotoplastia; C- Reconfiguração da pele do pênis e prepúcio.*



Além dos fatores anatômicos, vários outros fatores técnicos podem influenciar no resultado final do tratamento tanto estética como funcionalmente, contribuindo para diminuir as taxas de complicações.

Idade para a cirurgia

Atualmente a idade ideal para a cirurgia é dos 6 aos 18 meses de vida, pois diminui o trauma psicológico para a criança que nessa idade ainda não começou a identificar sua genitália[14] e provém uma melhor recuperação e melhor cicatrização dos tecidos, embora não tenha sido comprovado que os resultados em relação à uretra sejam melhores nessa faixa etária.[30] Alguns autores têm advogado que nos casos distais e em crianças saudáveis o reparo deva ser feito já a partir dos 3 meses de idade, o que por enquanto permanece discutível.

Uso de hormônios no pré-operatório

O uso de hormonioterapia pré-operatória continua controverso mesmo em estudos recentes.[31,32] O estímulo hormonal pode resultar em aumento do tamanho do pênis, diminuição das complicações precoces e melhora no aspecto estético e sugere incremento na neovascularização, embora isto não tenha sido totalmente provado.[31,32] Outros estudos sugerem que apesar do incremento na neovasculização a utilização de hormônios no pré-operatório possas aumentar os índices de complicações como fístulas.[31,32] Portanto, ainda não temos definido na literatura o real papel da hormonioterapia pré-operatória, por isso reservamos esse tratamento para quando nos depararmos com um pênis muito pequeno ou com uma glande hipotrófica.

Há vários esquemas que podem ser utilizados. Destacamos os seguintes:

- Testosterona creme 2 mg/Kg/semana (testosterona a 1% = 1000 mg/100 g) , diariamente, na genitália, por 4 a 6 semanas[33];
- Testosterona IM 2 mg/Kg, 5 e 2 semanas antes da cirurgia.[34,35]

Podem ocorrer efeitos colaterais como crescimento de pelos pubianos e comportamento agressivo. Aceleração do crescimento e da idade óssea não foram documentados.[33,34,36]

Material cirúrgico

É essencial o uso de fios de sutura (PDS® ou Vicryl® 6.0/7.0) e materiais cirúrgicos adequados e delicados, bem como magnificação óptica com lupa de aumento. Sabemos que fios de sutura de rápida absorção (Vicryl®) permitem melhor cicatrização em curto prazo, porém no seguimento não há diferença estatística entre os de rápida e lenta absorção.[37] Também é utilizada cola de fibrina na confecção do curativo, pois esta diminui o risco de complicações como fístulas no pós-operatório.[38]

Técnica cirúrgica

É necessário que o urologista tenha experiência no trato de hipospádias e conheça várias técnicas cirúrgicas, pois pode ter que lançar mão de vários princípios em um mesmo procedimento, uma vez que frequentemente a apresentação intraoperatória é diferente da qual se imaginava no pré-operatório.[14] A utilização de retalhos vascularizados de tecidos adjacentes à neouretra como a túnica dartos do prepúcio ou a túnica vaginal do testículo diminui as taxas de fístulas uretrocutâneas.[3]

A configuração da glande deve ser avaliada uma vez que um sulco glandar profundo e largo é aplicável à tubularização preliminar e uma glande rasa exigirá um procedimento de retalho ou incisão da placa uretral.

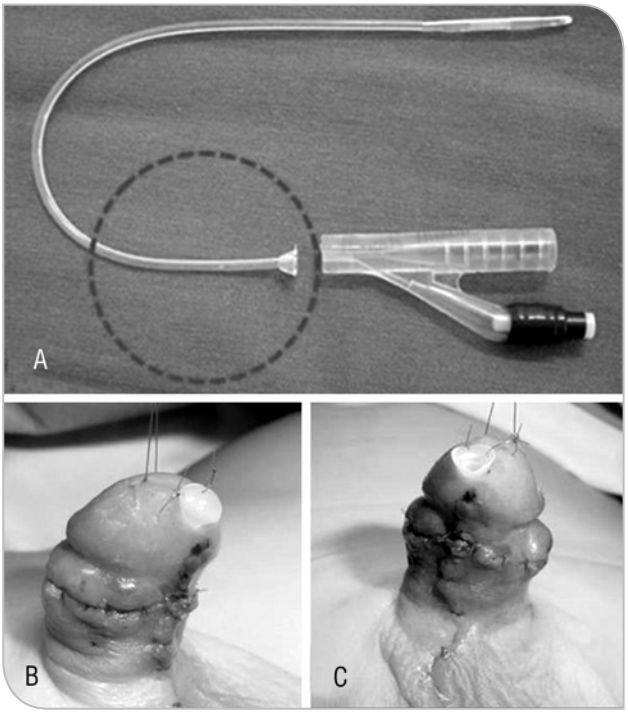
Quanto ao curativo

Os autores têm utilizado ultimamente curativos transparentes autocolantes (Tegaderm®) que nos permitem observar o pênis e detectar hematomas ou outras alterações pós-operatórias. Esses curativos são facilmente retirados pelo paciente (ou pelos pais) durante o banho, após 3 a 5 dias, mesmo quando se usa colas biológicas.

Quanto ao uso de cateteres

Ultimamente temos preferido deixar um cateter para moldar a uretroplastia de forma a manter a continência do paciente. Assim moldamos uma sonda de *Foley* de silicone de maneira que sua extremidade fique após o esfíncter. Isso permite que os pacientes mais velhos que já têm controle urinário, mantenham o cateter independentemente do tempo em que fiquem sondados e naqueles que ainda não têm continência, permite que não fiquem 24 horas molhados. Além disso, o fato de não haver um coletor de urina da sonda diminui o risco de ela pressionar a linha de sutura da uretroplastia contribuindo para melhores resultados. Atentando para esse fato e tentando melhorar ainda mais os resultados fixamos o cateter na parte dorsal da glande com dois pontos de fios inabsorvíveis, evitando mais uma vez a pressão do cateter sobre a linha de sutura da uretroplastia (Figura 5).

Figura 5. *A- Preparo do cateter para moldar a uretra e derivar a urina: geralmente na criança um comprimento de 5 a 10 cm é suficiente (linha tracejada); B e C- Sonda fixada na parte dorsal da glande, evitando tensão na linha de sutura da neouretra.*



Cirurgias para o tratamento das hipospádias

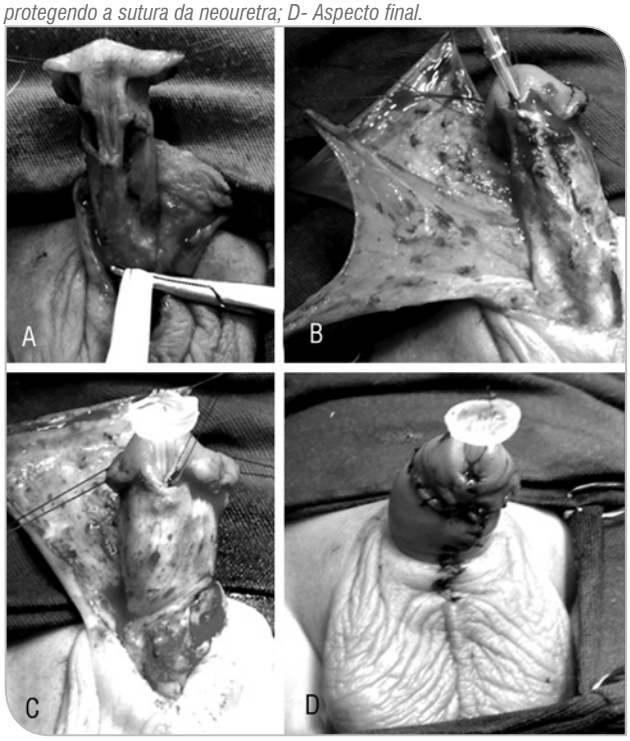
Cirurgia para tratamento das hipospádias anteriores

Muitos pacientes com hipospádias anteriores não têm defeito funcional da curvatura peniana significativo e poderão ter uma micção com um jato reto. Consequentemente, o objetivo de colocar o meato em sua posição normal dentro da glande pode ser essencialmente cosmético. O resultado necessita ser o mais perfeito possível. A técnica escolhida dependerá da anatomia do pênis hipospádico e da familiaridade do urologista com a técnica.[39-41] Na atualidade tem ganhado cada vez mais aceitação a técnica de TIP, para correção das hipospádias distais sem curvatura peniana, entretanto outras técnicas com Thiersch-Duplay, Mathieu e MAGPI ainda são utilizadas por muitos cirurgiões.

Técnica da tubularização distal ao meato (Thiersch-Duplay)

Em 1869 foi descrita por Karl Thiersch um método para correção de epispádias que foi adaptado por Theophile Anger em 1874. Esta adaptação ganhou mais aceitação depois que Duplay delineou três passos em separado para correção das hipospádias que foram a correção do *chordee*, a uretroplastia e a conexão da neouretra ao meato uretral proximal, por isso esta técnica ficou conhecida como Thiersch-Duplay.[16] Consiste no isolamento de uma faixa de tecido através de duas incisões paralelas ao sulco uretral e posterior tubularização para formar a neouretra, ou seja, trata-se de uma tubularização da placa uretral. Na era moderna recobrimos a neouretra com um retalho vascularizado de tecido adjacente, que geralmente é o dartos do prepúcio. A pele exterior é então suturada borda a borda (Figura 6). Este princípio básico da tubularização é simples e ainda utilizado hoje em dia por muitos cirurgiões, inclusive pelos autores. Entretanto, nos casos em que a placa uretral é estreita e o sulco uretral raso deve-se realizar uma incisão longitudinal na placa como veremos a seguir.[42]

Figura 6. *Técnica de Thiersch-Duplay: A – Incisão isolando a placa uretral; B - Tubularização da neouretra; C - Retalho vascularizado recobrindo e protegendo a sutura da neouretra; D- Aspecto final.*

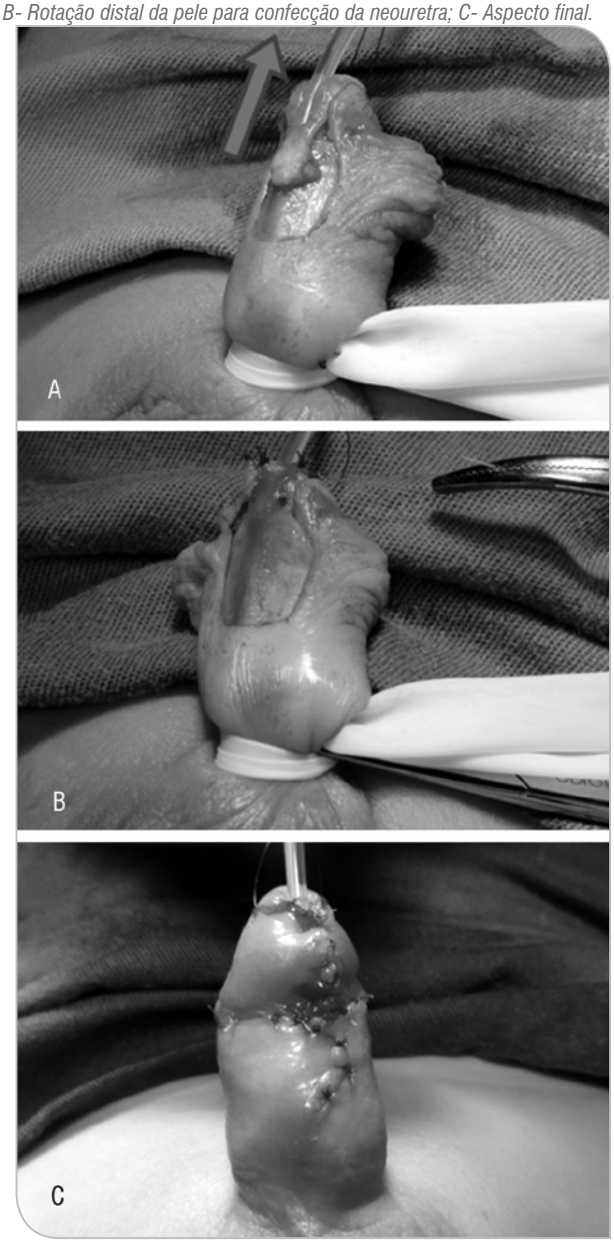


Técnica de retalho perimeatal (Mathieu)

A técnica de mobilização de retalho perimeatal mais comumente empregada é a de Mathieu (1932), embora outras tenham sido descritas (por exemplo a de Barcat).

Esta técnica inicia-se pela mensuração do defeito desde o meato uretral até o topo da glande e a mesma distância é calculada na pele proximal ao meato uretral. Após a ortofaloplastia o segmento de pele previamente delimitado é mobilizado de uma direção proximal para distal e suturado bilateralmente com uma sutura contínua. Atualmente recobrimos a neouretra com um retalho de dartos. Após isso é realizada a glandoplastia e reconstrução estética da pele (Figura 7). Apesar da recente popularização da técnica de Snodgrass (ver a seguir), o procedimento de Mathieu adicionado à cobertura com retalho de dartos, também apresenta excelentes resultados cosméticos e funcionais com taxas de sucesso variando de 96 a 99%.

Figura 7. *Técnica de Mathieu: A- Retalho de pele proximal ao meato uretral; B- Rotação distal da pele para confecção da neouretra; C- Aspecto final.*

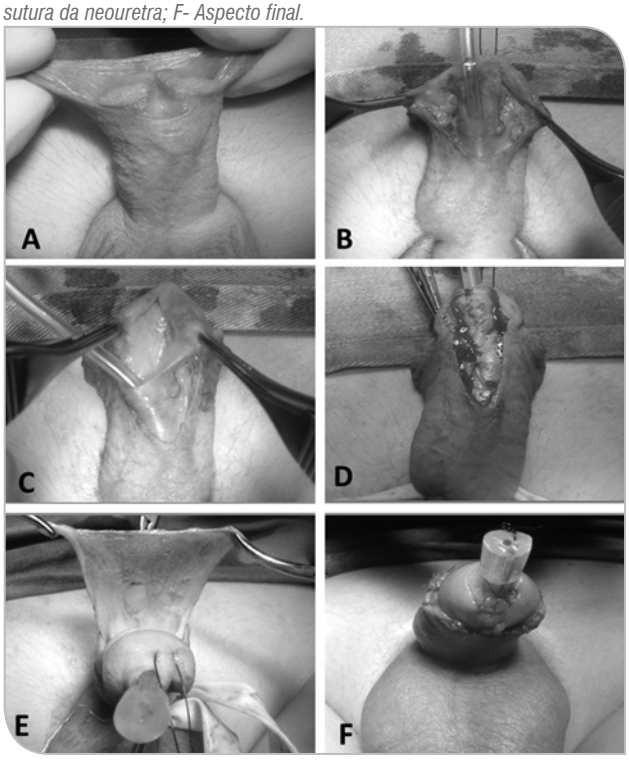


Uretroplastia com base na tubularização de placa incisada (TIP)

Conceito introduzido por Snodgrass em 1994 e que ganhou popularidade em função dos bons resultados iniciais. Atualmente é o reparo mais utilizado para correção de hipospádias distais. Revisões recentes da literatura mostram ótimos resultados desse tipo de uretroplastia para hipospádias distais. Snodgrass apresentou uma revisão de sua série de 669 pacientes com idade variando entre 3 a 144 meses (media 17,1) e concluiu que a idade da cirurgia não influenciou nas taxas de complicações e que ela pode ser feita a qualquer momento a partir dos 3 meses de idade (desde que em crianças a termo e sadias).[30] Eu outro estudo o mesmo autor demonstrou que a deiscência da glande ocorreu em 5% dos casos e que a idade da cirurgia, o uso de testosterona pré-operatória e a glandoplastia não influenciaram no risco de deiscência, que entretanto aumentava quanto mais proximal era a localização do meato uretral hipospádico.[43]

O procedimento de TIP baseia-se numa incisão longitudinal mediana na placa uretral, que deve ser feita desde o meato uretral até o topo da glande, a fim de aumentar o diâmetro final da neouretra e posterior tubularização desta placa incisada (Figura 8). Estudos recentes comprovaram que essa incisão não provoca fibrose na uretra, como é visto nas uretrotomias internas em adultos, provavelmente por ser a placa uretral um tecido ricamente vascularizado e por esta

Figura 8. *Técnica de Snodgrass: A– Hipospádia subcoronal; B- Incisão circunferencial e paralela à placa uretral, C- Incisão na linha média da placa uretral; D- Uretra tubularizada; E- Retalho de dartos para recobrir a linha de sutura da neouretra; F- Aspecto final.*



repousar sobre um tecido conectivo abundante. Entretanto, foi demonstrado em um estudo que acompanhou as crianças por longo período de tempo que até 32% dos pacientes apresentam uma fluxometria de padrão obstrutivo após 7 anos de cirurgia, embora fossem assintomáticos. Este padrão obstrutivo é particularmente mais importante nas hipospádias mais proximais. Conclui-se então que essas crianças devem ser acompanhadas por um período longo a fim de se detectar sintomas obstrutivos e que se assume um risco maior de obstrução ao tentar realizar este procedimento em hipospádias proximais.[44] Um meato amplo deve ser confeccionado e um retalho de dartos dorsal deve recobrir a neouretra. As taxas gerais de sucesso descritas para esta técnica quando utilizadas em hipospádias distais giram em torno de 95%.

Cirurgias para as hipospádias posteriores

O tratamento das hipospádias posteriores (ou complexas) tem sofrido importantes mudanças nas últimas décadas. Historicamente, essas hipospádias eram tratadas com cirurgias estagiadas. Nas décadas de 60 e 70, as técnicas em 2 tempos eram consideradas padrão para a correção das hipospádias proximais[45]; entretanto já naquela época podíamos encontrar relatos de técnicas de correção em um só tempo.[46,47] No início da década de 80, Duckett propôs a correção da hipospádia proximal com retalho tubularizado de prepúcio.[48] Nessa abordagem tratava as hipospádias pela ressecção completa da placa uretral (conceito até então não introduzido na hipospadiologia) e de todo tecido abaixo desta até os corpos cavernosos, e a placa uretral era substituída por um *flap* tubularizado vascularizado do prepúcio interno ou externo. Posteriormente observou-se que esta abordagem apresenta índices de complicações elevadas em torno de 40%[45] podendo chegar até 69%, porém foi esta estratégia que iniciou a era moderna da hipospadiologia.[49]

Elder[23] modificou o retalho de prepúcio de Duckett de tubularizado para *onlay* e contribuiu para a popularização da preservação da placa uretral. Um pequeno grupo de pacientes (10%)[25], portadores de hipospádias proximais mais graves e com curvatura peniana acentuada pode necessitar além de plicatura dorsal, de secção da placa uretral para retificação do pênis.[15] Nesses casos permanece até hoje o grande dilema entre a cirurgia em tempo único ou em dois estágios. Não há entre os urologistas pediátricos uma preferência por uma técnica específica[26], nem mesmo entre *experts*[28], sendo que a maioria dos cirurgiões, nesses casos, prefere a cirurgia em dois tempos[27], embora conforme visto antes, esta preferência seja com base na experiência pessoal e não pela facilidade ou viabilidade da técnica, ou mesmo por seus resultados na literatura.[26,27]

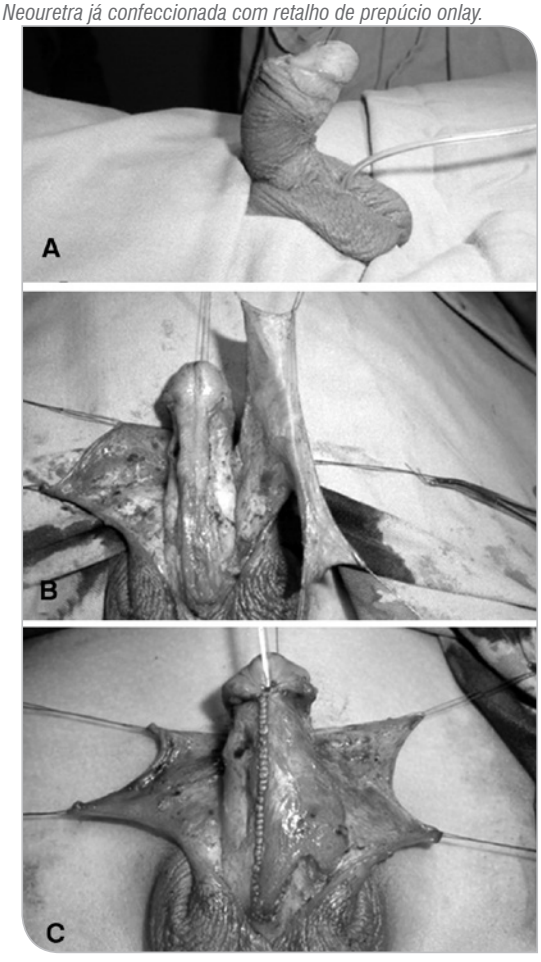
Em nosso meio foi desenvolvida uma técnica para correção desses complexos defeitos em um único tempo: a chamada abordagem 3 em 1[50] e recentemente foram publicados os resultados de acompanhamento de longo tempo deste procedimento mostrando índices de sucesso em torno de 70%[51] o que se compara a outras técnicas de correção em tempo único e um pouco inferior às técnicas em dois tempos que têm índices de complicações em torno de 22%[45], mas com a desvantagem de sempre necessitarem de no mínimo dois procedimentos cirúrgicos.

Com placa uretral preservada

Reparo do retalho ilhado transverso *onlay* de prepúcio

A fonte de sangue do tecido prepucial das hipospádias é confiável e facilmente identificada. A placa uretral intacta evita complicações como a estenose proximal e a fonte excelente de sangue do prepúcio diminuiu a taxa de fístulas em aproximadamente 5% a 10% para todos os casos dos reparos das hipospádias com retalho ilhado *onlay*. Após a correção da curvatura peniana (quando esta é necessária) realiza-se a medida da placa uretral. Feito isto, separa-se o retalho de prepúcio com uma largura aproximada de 1,0 cm. O retalho retangular é então passado para a face ventral e suturado na borda lateral de cada lado da placa. Depois, um segundo plano vascularizado é criado para recobrir a neouretra, seja com dartos do prepúcio remanescente ou com retalho de túnica vaginal do testículo (Figura 9).

Figura 9. *Técnica do retalho ilhado onlay de prepúcio: A- Hipospádia escrotal sem curvatura; B- Retalho de prepúcio com seu pedículo vascularizado C – Neouretra já confeccionada com retalho de prepúcio onlay.*

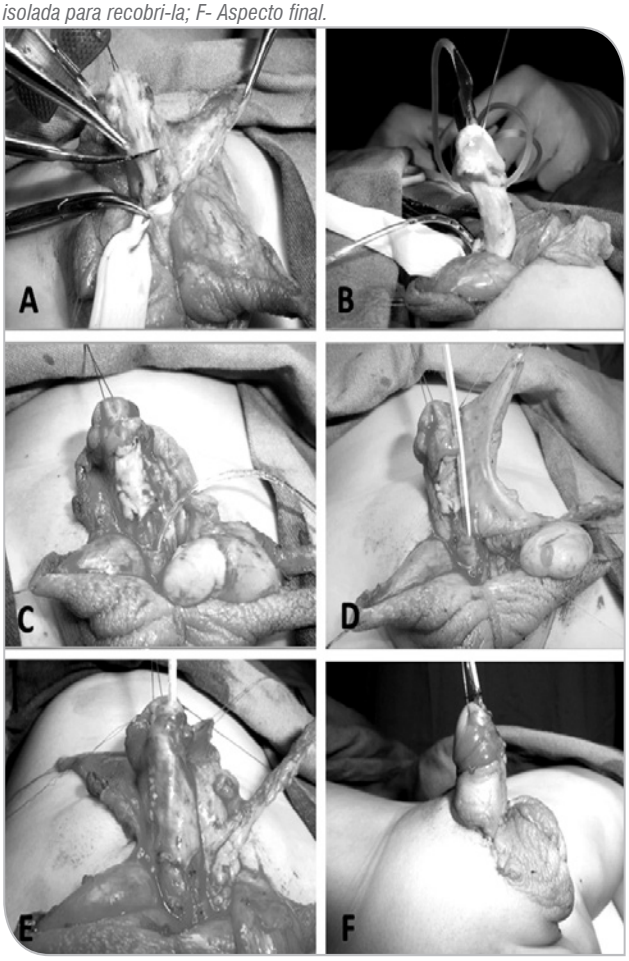


Com necessidade de secção da placa uretral

Correção em tempo único para hipospádias posteriores – técnica 3 em 1

O procedimento em si consiste em, após a secção da placa e correção do *chordee*, recobrir o defeito com um enxerto ventral de mucosa oral (passo 1), seguido da confecção de uma uretra ventral com um retalho *onlay* de prepúcio interno (passo 2). Após a construção da neouretra, esta é protegida e reforçada por um retalho pediculado de túnica vaginal testicular (passo 3) (Figura 10). A aplicação desse procedimento como primeira intervenção em hipospádias proximais, num período apropriado para esta correção (6 meses a 1 ano de vida), tem demonstrado índices de complicações semelhantes aos de outras técnicas para hipospádias distais (30%) e permitiu que cerca de 70% dos pacientes fossem curados com apenas um procedimento, diferentemente das cirurgias estagiadas nas quais 100% dos paciente necessitarão de pelo menos 2 procedimentos.

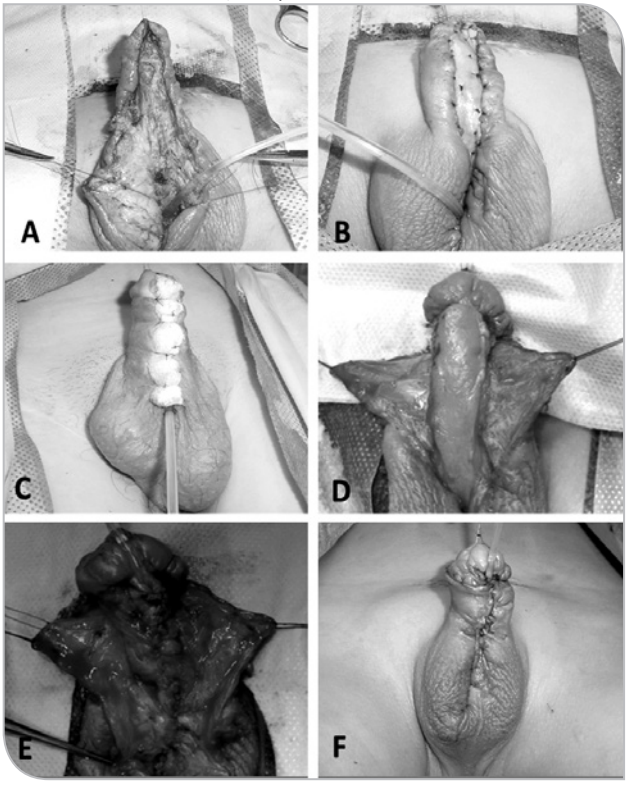
Figura 10. *Técnica 3 em 1 de reparo de hipospádias complexas em tempo único. A- Secção da placa uretral; B- Pênis retificado após secção da placa uretral e plicatura dorsal; C- Mucosa bucal formando a parede posterior da neouretra; D- Retalho de prepúcio sendo anastomosado à placa uretral e mucosa bucal; E- Retalho de prepúcio formando a neouretra e túnica vaginal isolada para recobri-la; F- Aspecto final.*



Reparo de hipospádias em dois estágios - oral de Bracka

Outra alternativa para correção de hipospádias complexas é a realização da estratégia estagiada de Bracka, que também é muito utilizada nos casos de reoperações. Para esses pacientes, Bracka descreveu um reparo em dois estágios substituindo a placa uretral por um enxerto livre de mucosa oral. Deve-se atentar que o enxerto esteja desprovido de tecido adiposo sendo muitas vezes necessário realizar uma cirurgia de banco para "limpar" o enxerto. Além disso, o enxerto deve ser fixado não apenas nas bordas, mas devem ser dados alguns pontos centrais para fixação ao leito de forma a evitar hematomas e consequente perda do enxerto. Um curativo à Denis Brown deve ser confeccionado e fixado por 7 dias para garantir a "pega" do enxerto (Figura 11). Em alguns casos, principalmente nas reoperações a área a ser enxertada pode ser muito extensa, então podemos lançar mão da estratégia de confeccionar o enxerto em forma de "U" conforme descrito por Barroso Jr et al. Experimentalmente também foi demonstrado que é possível fenestrar o enxerto de mucosa oral aumentando em 20% sua área. A uretroplastia, no segundo tempo, é empreendida ao menos seis meses após o primeiro estágio e à semelhança do procedimento de Byars é feito por meio de tubularização da mucosa oral. Bracka relatou bons resultados para o tratamento das complexas reoperações de hipospádias e também de hipospádias previamente graves com a abordagem em dois estágios.

Figura 11. *Reparo de hipospádia em dois estágios de Bracka. Primeiro estágio: A- A placa uretral ou fibrose é incisada; B- Mucosa oral implantada no leito uretral; C- Curativo compressivo. Segundo estágio: D- A mucosa bucal é incisada com dois cortes longitudinais paralelos; E- Tubularização da neouretra sob sonda uretral; F- Aspecto final.*



Outras técnicas

Para correção em tempo único desses pacientes com hipospádia complexa que necessitam de secção da placa uretral, recentemente foi publicada uma nova abordagem[52] na qual a uretroplastia é realizada por meio de um retalho ilhado transverso *onlay* de prepúcio suturado diretamente à túnica albugínea do corpo cavernoso sem interposição de nenhum tecido para substituir a placa uretral e formar a parede posterior da neouretra. Em um seguimento médio de sete meses os autores observaram três complicações em 14 pacientes operados (21%). Não sabemos, entretanto, ao certo, como se dá a cicatrização nesses reparos nem quais serão os índices de complicações após um período mais longo de acompanhamento. Por isso esperamos ainda novos dados para melhor avaliação desta técnica.

Para a correção em dois tempos uma técnica muito utilizada é a de Byars que consiste num primeiro tempo em realizar a retificação do pênis e reconfiguração da pele do pênis e prepúcio, de forma que esta recubra o defeito uretral. Assim, a placa uretral passa a ser formada pela própria pele do pênis e prepúcio. O segundo tempo é realizado após 6 meses por meio de uma tubularização desta nova placa à semelhança da técnica de Thiersch-Duplay.

Referências

1. Glenister TW. The origin and fate of the urethral plate in man. Journal of anatomy. 1954 Jul;88(3):413-25. PubMed PMID: 13192029. Pubmed Central PMCID: 1244688.
2. Kurzrock EA, Baskin LS, Cunha GR. Ontogeny of the male urethra: theory of endodermal differentiation. Differentiation; research in biological diversity. 1999 Jan;64(2):115-22. PubMed PMID: 10234808.
3. Borer JG, Retik AB. Hypospadias. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. 4. 9 th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 3703 - 43.
4. Kraft KH, Shukla AR, Canning DA. Hypospadias. Urol Clin North Am. 2010 May;37(2):167-81. PubMed PMID: 20569796. Epub 2010/06/24. eng.
5. Kalfa N, Sultan C, Baskin LS. Hypospadias: etiology and current research. Urol Clin North Am. 2010 May;37(2):159-66. PubMed PMID: 20569795. Epub 2010/06/24. Eng.
6. Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ. Hypospadias trends in two US surveillance systems. Pediatrics. 1997 Nov;100(5):831-4. PubMed PMID: 9346983. Epub 1997/11/14. Eng.
7. Nassar N, Bower C, Barker A. Increasing prevalence of hypospadias in Western Australia, 1980-2000. Arch Dis Child. 2007 Jul;92(7):580-4. PubMed PMID: 17405856. Pubmed Central PMCID: 2083775. Epub 2007/04/05. Eng.
8. Schnack TH, Poulsen G, Myrup C, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial coaggregation of cryptorchidism, hypospadias, and testicular germ cell cancer: a nationwide cohort study. J Natl Cancer Inst. 2010 Feb 3;102(3):187-92. PubMed PMID: 20026812. Epub 2009/12/23. Eng.
9. van der Zanden LF, van Rooij IA, Feitz WF, Franke B, Knoers NV, Roeleveld N. Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. Hum Reprod Update. 2012 May-Jun;18(3):260-83. PubMed PMID: 22371315. Epub 2012/03/01. Eng.
10. Hsieh MH, Eisenberg ML, Hittelman AB, Wilson JM, Tasian GE, Baskin LS. Caucasian male infants and boys with hypospadias exhibit reduced anogenital distance. Hum Reprod. 2012 Jun;27(6):1577-80. PubMed PMID: 22434852. Pubmed Central PMCID: 3357195. Epub 2012/03/22. Eng.
11. Fievet L, Harper L, Chirpaz E, Michel JL, Sauvat F. Penile length is comparable in boys with and without hypospadias. Journal of pediatric urology. 2011 Oct 25. PubMed PMID: 22030456. Epub 2011/10/28. Eng.
12. Orkiszewski M. A standardized classification of hypospadias. J Pediatr Urol. 2012 Aug;8(4):410-4. PubMed PMID: 21968448. Epub 2011/10/05. eng.
13. Macedo A, Jr., Rondon A, Ortiz V. Hypospadias. Curr Opin Urol. 2012 Nov;22(6):447-52. PubMed PMID: 23026892.
14. Manzoni G, Bracka A, Palminteri E, Marrocco G. Hypospadias surgery: when, what and by whom? BJU Int. 2004 Nov;94(8):1188-95. PubMed PMID: 15613162. Epub 2004/12/23. Eng.
15. Baskin LS, Ebbers MB. Hypospadias: anatomy, etiology, and technique. J Pediatr Surg. 2006 Mar;41(3):463-72. PubMed PMID: 16516617. Epub 2006/03/07. Eng.
16. Lambert SM, Snyder HM, 3rd, Canning DA. The history of hypospadias and hypospadias repairs. Urology. 2011 Jun;77(6):1277-83. PubMed PMID: 21497381. Epub 2011/04/19. Eng.
17. Bologna RA, Noah TA, Nasrallah PF, McMahon DR. Chordee: varied opinions and treatments as documented in a survey of the American Academy of Pediatrics, Section of Urology. Urology. 1999 Mar;53(3):608-12. PubMed PMID: 10096392. Epub 1999/03/30. Eng.
18. Baskin LS, Duckett JW, Ueoka K, Seibold J, Snyder HM, 3rd. Changing concepts of hypospadias curvature lead to more onlay island flap procedures. J Urol. 1994 Jan;151(1):191-6. PubMed PMID: 8254812. Epub 1994/01/01. eng.
19. Duckett JW. The current hype in hypospadiology. Br J Urol. 1995 Dec;76 Suppl 3:1-7. PubMed PMID: 8535766. Epub 1995/12/01. Eng.
20. Snodgrass W, Patterson K, Plaire JC, Grady R, Mitchell ME. Histology of the urethral plate: implications for hypospadias repair. J Urol. 2000 Sep;164(3 Pt 2):988-9; discussion 9-90. PubMed PMID: 10958724. Epub 2000/08/25. eng.
21. Baskin LS, Erol A, Li YW, Cunha GR. Anatomical studies of hypospadias. J Urol. 1998 Sep;160(3 Pt 2):1108-15; discussion 37. PubMed PMID: 9719287. Epub 1998/08/27. Eng.
22. Erol A, Baskin LS, Li YW, Liu WH. Anatomical studies of the urethral plate: why preservation of the urethral plate is important in hypospadias repair. BJU Int. 2000 Apr;85(6):728-34. PubMed PMID: 10759675. Epub 2000/04/12. Eng.
23. Elder JS, Duckett JW, Snyder HM. Onlay island flap in the repair of mid and distal penile hypospadias without chordee. J Urol. 1987 Aug;138(2):376-9. PubMed PMID: 3599258. Epub 1987/08/01. Eng.
24. Snodgrass W. Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias. J Urol. 1994 Feb;151(2):464-5. PubMed PMID: 8283561. Epub 1994/02/01. Eng.
25. Hollowell JG, Keating MA, Snyder HM, 3rd, Duckett JW. Preservation of the urethral plate in hypospadias repair: extended applications and further experience with the onlay island flap urethroplasty. J Urol. 1990 Jan;143(1):98-100; discussion -1. PubMed PMID: 2294275. Epub 1990/01/01. Eng.
26. Cook A, Khoury AE, Neville C, Bagli DJ, Farhat WA, Pippi Salle JL. A multicenter evaluation of technical preferences for primary hypospadias repair. J Urol. 2005 Dec;174(6):2354-7, discussion 7. PubMed PMID: 16280842. Epub 2005/11/11. Eng.
27. Springer A, Krois W, Horcher E. Trends in hypospadias surgery: results of a worldwide survey. Eur Urol. 2011 Dec;60(6):1184-9. PubMed PMID: 21871708. Epub 2011/08/30. Eng.
28. Snodgrass W, Macedo A, Hoebeke P, Mouriquand PD. Hypospadias dilemmas: a round table. J Pediatr Urol. 2011 Apr;7(2):145-57. PubMed PMID: 21236734. Epub 2011/01/18. Eng.
29. Smith ED. The history of hypospadias. Pediatr Surg Int. 1997 Mar 21;12(2/3):81-5. PubMed PMID: 9069203. Epub 1997/03/21. Eng.
30. Bush NC, Holzer M, Zhang S, Snodgrass W. Age does not impact risk for urethroplasty complications after tubularized incised plate repair of hypospadias in prepubertal boys. J Pediatr Urol. 2012 Apr 25. PubMed PMID: 22542204. Epub 2012/05/01. Eng.
31. Bastos AN, Oliveira LR, Ferrarez CE, de Figueiredo AA, Favorito

LA, Bastos Netto JM. Structural study of prepuce in hypospadias--does topical treatment with testosterone produce alterations in prepuce vascularization? J Urol. 2011 Jun;185(6 Suppl):2474-8. PubMed PMID: 21527202. Epub 2011/04/30. Eng.

32. Gorduza DB, Gay CL, de Mattos ESE, Demede D, Hameury F, Berthiller J, et al. Does androgen stimulation prior to hypospadias surgery increase the rate of healing complications? - A preliminary report. J Pediatr Urol. 2011 Apr;7(2):158-61. PubMed PMID: 20570565. Epub 2010/06/24. Eng.
33. Chalapathi G, Rao KL, Chowdhary SK, Narasimhan KL, Samujh R, Mahajan JK. Testosterone therapy in microphallic hypospadias: topical or parenteral? J Pediatr Surg. 2003 Feb;38(2):221-3. PubMed PMID: 12596107.
34. Gearhart JP, Jeffs RD. The use of parenteral testosterone therapy in genital reconstructive surgery. J Urol. 1987 Oct;138(4 Pt 2):1077-8. PubMed PMID: 3656564.
35. Luo CC, Lin JN, Chiu CH, Lo FS. Use of parenteral testosterone prior to hypospadias surgery. Pediatr Surg Int. 2003 Apr;19(1-2):82-4. PubMed PMID: 12721732.
36. Davits RJ, van den Aker ES, Scholtmeijer RJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, Nijman RJ. Effect of parenteral testosterone therapy on penile development in boys with hypospadias. Br J Urol. 1993 May;71(5):593-5. PubMed PMID: 8518868.
37. Guarino N, Vallasciani SA, Marrocco G. A new suture material for hypospadias surgery: a comparative study. J Urol. 2009 Mar;181(3):1318-22; discussion 22-3. PubMed PMID: 19157423. Epub 2009/01/23. Eng.
38. Gopal SC, Gangopadhyay AN, Mohan TV, Upadhyaya VD, Pandey A, Upadhyaya A, et al. Use of fibrin glue in preventing urethrocutaneous fistula after hypospadias repair. J Pediatr Surg. 2008 Oct;43(10):1869-72. PubMed PMID: 18926223. Epub 2008/10/18. Eng.
39. Baskin LS. Hipospádias. In: Jr AM, Lima SVC, Streit D, Jr UB, editors. Urologia Pediátrica. 1. 1 ª ed. São Paulo 2004. p. 193 - 214.
40. Upadhyay J, Shekarriz B, Khoury AE. Midshaft hypospadias. Urol Clin North Am. 2002 May;29(2):299-310. PubMed PMID: 12371222. Epub 2002/10/10. Eng.
41. Zaontz MR, Dean GE. Glandular hypospadias repair. Urol Clin North Am. 2002 May;29(2):291-8, v-vi. PubMed PMID: 12371221. Epub 2002/10/10. eng.
42. Snodgrass WT. Hypospadias. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. 4. 10 th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p. 3503 - 36.
43. Snodgrass W, Cost N, Nakonezny PA, Bush N. Analysis of risk factors for glans dehiscence after tubularized incised plate hypospadias repair. The Journal of urology. 2011 May;185(5):1845-9. PubMed PMID: 21420110. Epub 2011/03/23. Eng.
44. Andersson M, Doroszkiewicz M, Arfwidsson C, Abrahamsson K, Holmdahl G. Hypospadias repair with tubularized incised plate: Does the obstructive flow pattern resolve spontaneously? Journal of pediatric urology. 2011 Aug;7(4):441-5. PubMed PMID: 20630805. Epub 2010/07/16. Eng.
45. Castagnetti M, El-Ghoneimi A. Surgical management of primary severe hypospadias in children: systematic 20-year review. J Urol. 2010 Oct;184(4):1469-74. PubMed PMID: 20727541. Epub 2010/08/24. Eng.
46. Devine CJ, Jr., Horton CE. A one stage hypospadias repair. J Urol. 1961 Feb;85:166-72. PubMed PMID: 13722372. Epub 1961/02/01. eng.
47. Hodgson NB. A one-stage hypospadias repair. J Urol. 1970 Aug;104(2):281-3. PubMed PMID: 5448902. Epub 1970/08/01. Eng.
48. Duckett JW, Jr. Transverse preputial island flap technique for repair of severe hypospadias. Urol Clin NORTH Am. 1980 Jun;7(2):423-30. PubMed PMID: 7404875. Epub 1980/06/01. Eng.
49. Snodgrass WT. The island flap technique for hypospadias repair. 1981, Editorial Comment. J Urol. 2002 May;167(5):discussion 2157-8. PubMed PMID: 11956467. Epub 2002/04/17. Eng.
50. Macedo A, Jr., Srougi M. Onlay urethroplasty after sectioning of the urethral plate: early clinical experience with a new approach - the 'three-in-one' technique. BJU Int. 2004 May;93(7):1107-9. PubMed PMID: 15142173. Epub 2004/05/15. Eng.
51. Macedo A, Jr., Liguori R, Ottoni SL, Garrone G, Damazio E, Mattos RM, et al. Long-term results with a one-stage complex primary hypospadias repair strategy (the three-in-one technique). J Pediatr Urol. 2011 Jun;7(3):299-304. PubMed PMID: 21527215. Epub 2011/04/30. Eng.
52. Rigamonti W, Castagnetti M. Onlay on albuginea: modified onlay preputial island flap urethroplasty for single-stage repair of primary severe hypospadias requiring urethral plate division. Urology. 2011 Jun;77(6):1498-502. PubMed PMID: 21185590. Epub 2010/12/28. Eng.

Capítulo 112

Dr. Atila Victal Rondon
Dr. Eloísio Alexsandro da Silva

Distúrbios de diferenciação sexual

Palavras-chave: distúrbios de diferenciação sexual, anomalias genitais, genitália ambígua, hiperplasia adrenal congênita, síndrome de insensibilidade androgênica, disgenesia gonadal, genitoplastia, deficiência de 5-alfa-redutase, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter

Introdução

Os distúrbios de diferenciação sexual (DDS) estão entre as mais complexas condições com as quais lida o urologista. Sob este nome está englobada uma grande variedade de diagnósticos e condições clínicas cujo diagnóstico e tratamento são igualmente variáveis e em muitos casos permanecem controversos.

Estima-se que os DDS ocorram em 1 a cada 4.500 nascimentos[1] e a maioria dos pacientes apresenta ao nascimento um aspecto de genitália ambígua, gerando grande ansiedade na equipe de saúde e nos pais.

Recentemente houve uma tentativa de padronizar a nomenclatura e o tratamento por meio da publicação de um conjunto de diretrizes, em 2006[2], da qual participaram especialistas e pacientes, e a partir da qual tais condições foram definidas como anomalias ou distúrbios de diferenciação sexual (DSD - *disorders of sex development*). A adoção de novos termos tem como objetivo facilitar a comunicação entre os profissionais de saúde, ajudar no entendimento por parte dos responsáveis e ser mais aceitável entre os indivíduos acometidos, acabando com termos de gênero intermediário como intersexo e hermafroditismo.

No Brasil, uma Resolução do Conselho Federal de Medicina[3] de 2003 define as normas técnicas para o tratamento de pacientes portadores de DDS. Apesar de ser anterior às últimas diretrizes e ainda utilizar termos antigos, a resolução reconhece a importância da abordagem multidisciplinar e sugere alguns passos na investigação de um caso de DDS, além do posicionamento frente às questões éticas.

Outra referência essencial é o novo Código de Ética Médica, que apresenta a autonomia da vontade dos pacientes como um dos itens de maior destaque. Essa dimensão também deve ser seriamente incluída nas bases do tratamento dos casos de DDS, fazendo com que pais, responsáveis e, quando possível, o próprio paciente, participem ativamente das decisões, após amplamente esclarecidos.

Os avanços nas pesquisas de biologia molecular e genética têm revelado os mecanismos responsáveis pela diferenciação sexual e seus distúrbios. Porém, a discussão sobre gênero precisa ser aprofundada e para isso é imprescindível a participação multiprofissional. A observação científica de casos de DSS ensina que sexo genético, sexo anatômico e identidade de gênero são características independentes e o paciente precisa ser observado nesta integralidade.

Desenvolvimento genital

A genitália externa permanece indiferenciada até cerca de 6 a 7 semanas de gestação e os dutos de Wolff e Müller estão presentes. De acordo com as características genéticas, as gônadas se diferenciam em testículos ou ovários e as células germinativas em oócitos e espermatócitos.

A região SRY do cromossoma Y é o principal fator que induz uma cascata de expressões gênicas que promovem a diferenciação da gônada em testículo. As células de Sertoli passam a secretar o hormônio anti-Mülleriano (AMH - anti-müllerian hormone), que promove uma inibição do desenvolvimento das estruturas Müllerianas (terço superior da vagina, útero e tubas uterinas).[4]

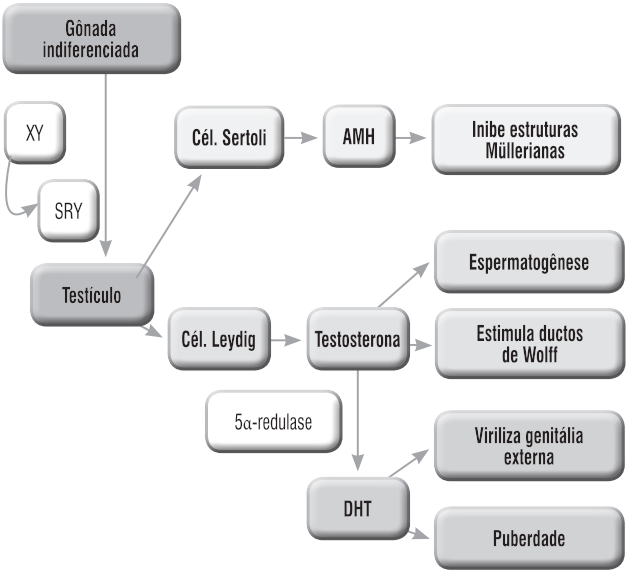
As células de Leydig produzem testosterona, com cer-

ca de 9 semanas de gestação, o que promove a virilização da genitália interna, com o desenvolvimento dos dutos de Wolff. Quando convertida em dihidrotestosterna, um andrógeno mais potente, pela 5-alfa-redutase intracelular, liga-se ao receptor de androgênio e estimula a diferenciação da genitália externa masculina[5] (Figura 1).

Na ausência da região SRY, a organogênese ocorre no sentido de desenvolvimento de ovários e genitália feminina, sem a necessidade da ação de estrógenos. A presença de dois cromossomas X parece ser importante, mas o controle genético do processo é pouco conhecido.

A maioria dos DDS resulta da ação inadequada da testosterona (excesso ou insuficiência) ou da disfunção da gônada, causando virilização na genitália feminina ou subvirilização da genitália masculina.

Figura 1. *Esquema do mecanismo de virilização genital normal. A coluna da direita apresenta a ação final dos hormônios. AMH – hormônio anti-mülleriano. DHT – dehidrotestosterona.*



Classificação dos DDS

Os DDS representam condições em que o desenvolvimento cromossômico, gonadal ou do sexo anatômico é atípico. Uma terminologia confusa era utilizada e termos que sugeriam a ideia de um terceiro gênero ou de um gênero intermediário, como intersexo, hermafroditismo, pseudo -hermafroditismo e sexo reverso, foram reconhecidos como potencialmente pejorativos e estigmatizantes.[6] Além disso, não identificava as condições genéticas e etiológicas. Uma mudança na terminologia foi então proposta (Figura 2).

Figura 2. *Nova terminologia proposta. A coluna da esquerda representa a nova nomenclatura e a coluna da direita apresenta a antiga, considerada potencialmente pejorativa.*

Distúrbios de diferenciação sexual	Intersexo
DDS 46,XY	Pseudo-hermafrodita masculino
DDS 46,XX	Pseudo-hermafrodita feminino
DDS ovotesticular	Hermafrodita verdadeiro
DDS 46,XX testicular	XX masculino XX sexo reverso
46,XY Disgenesia gonadal completa	XY sexo reverso

Hughes, 2006.

A nova terminologia[2] tem sido bem aceita pelas equipes de saúde e comunidades de pacientes.[7-9] Nas recomendações, os DDS foram então classificados de acordo com o cariótipo, em três grandes grupos: DDS 46 XX; DDS 46 XY; e DDS por anomalias do cromossoma sexual. A seguir, a etiologia é identificada: distúrbios do desenvolvimento gonadal ou distúrbios relacionados à síntese ou ação de androgênios. Um resumo dos principais DDS e a proposta de classificação é demonstrado na figura 3.

Figura 3. *Classificação dos DDS baseada no cariótipo e etiologia.*

DDS por anomalias do cromossoma sexual	DDS 46,XY	DDS 46XX
(A) 45,X (Turner e variantes)	(A) Distúrbios do desenvolvimento gonodal (testicular)	(A) Distúrbios do desenvolvimento gonodal (ovariano)
(B) 47,XXY (Klinefelter e variantes)	1. Disgenesia gonadal completa (Sd Swyer) 2. Disgenesia gonadal parcial 3. Regressão gonadal 4. Regressão ovotesticular	1. DDS ovotesticular 2. DDS testicular (ex.: SRY+) 3. Disgenesia gonadal
(C) 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mista, DDS ovotesticular)	(B) Distúrbios da síntese ou ação androgênica	(B) Excesso androgênico
(D) 46,XX/46,XY (DDS ovotesticular)	1. Defeitos da biossíntese de androgênios (ex.: def. 5-α redutase) 2. Defeitos na ação androgênica (ex.: CAIS, PAIS) 3. Defeitos no receptor de LH 4. Distúrbios na produção ou receptor de AMH	1. Fetal (ex.: Def. 21-Hidroxilase, def. 11-Hidroxilase) 2. Fetoplacentário (ex.: def. aromatase) 3. Materno (ex.: luteoma, andrógeno externo, etc.)
	(C) Outros	(C) Outros
	Hipospádia severe, extrofia de cloaca.	Extrofia de cloaca, atresia vaginal, etc.

Hughes, 2006.

Desenvolvimento psicossocial de gênero e designação de gênero

O desenvolvimento psicossocial é tradicionalmente dividido em três componentes: identidade de gênero, papel de gênero e orientação sexual. A identidade de gênero refere-se ao autorreconhecimento do indivíduo como masculino ou feminino, podendo não ser exclusivo de um ou outro grupo. O papel de gênero descreve as características psicossociais de comportamento típico de um gênero na população em geral, preferências e atitudes. E a orientação sexual refere-se ao interesse sexual e inclui comportamentos, fantasias e atrações (heterossexual, homossexual, bissexual, etc.).

Estas características de gênero não são determinadas isoladamente por órgãos genitais, nem por cromossomos. É impossível, por exemplo, prever com total confiança a futura identidade de gênero de uma criança com DDS. A insatisfação com o gênero ocorre mais frequentemente nesses indivíduos do que na população em geral e é difícil predizê-la com base nos fatores conhecidos como cariótipo, exposição pré-natal a androgênios, grau de virilização e gênero designado. Observa-se que um número pequeno, mas significativo de pacientes com DDS desenvolverá uma identidade de gênero em desacordo com o gênero designado inicialmente.[10,11]

A identificação das características de gênero são especialmente importantes nessa avaliação de longo prazo, para padronizar termos e comparar resultados nas condutas controversas. Em última análise, são essas características do indivíduo no futuro que deveriam indicar o gênero a ser designado no momento.

Múltiplos fatores são referidos como integrantes na decisão de designação de gênero, incluindo o próprio diagnóstico, aparência genital, potencial de fertilidade, opções cirúrgicas, necessidade de terapia de reposição hormonal prolongada, a posição da família e, se possível, a opinião do paciente. A exposição pré-natal a androgênios tem efeitos claros no comportamento sexual, mais especificamente no papel de gênero, porém não está clara sua determinação na identidade de gênero, que é, na análise de congruência com a designação inicial, o fator mais importante.[10,12,13]

A incerteza na definição de gênero é extremamente desgastante para a família e após uma avaliação completa, a maioria dos autores concorda que uma decisão sobre o gênero é necessária.[2] Entretanto, a sugestão de que nenhuma cirurgia genital seja realizada em crianças até que elas possam participar do processo decisório também é encontrada na literatura.[14,15]

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é indispensável na prática médica atual, em especial nesses casos de condutas controversas, mesmo se for optado por conduta não-cirúrgica. Informações sobre as outras possibilidades terapêuticas, riscos e benefícios, e o registro das decisões da equipe multiprofissional, devem constar nos documentos apresentados aos responsáveis. Portanto, TCLEs genéricos não são adequados nesses casos.

Abordagem da criança com genitália ambígua

A maioria dos pacientes com DDS apresentam ambiguidade genital no período neonatal. Cerca de 10-20% surgem tardiamente na própria infância ou na idade adulta e as causas mais comuns de encaminhamento incluem: genitália ambígua não reconhecida previamente; hérnia inguinal em meninas, que pode representar uma gônada palpável na região inguinal ou grandes lábios; puberdade tardia ou incompleta; virilização em uma menina; amenorreia primária; ginecomastia em um menino; hematúria cíclica em um menino.[16]

O neonato pode apresentar um aspecto de genitália ambígua evidente, genitália feminina virilizada (clitóris aumentado, fusão labial posterior e massa inguinal ou labial) ou genitália masculina hipovirilizada (micropênis, criptorquia bilateral, associação de hipospádia proximal com criptorquia). Ao verificar-se um desses quadros, um especialista em DDS deve ser consultado antes de estabelecer o gênero com base na genitália externa.[17]

Os pacientes devem ser avaliados em um local com estrutura mínima para a realização dos exames complementares e deve existir obrigatoriamente uma equipe multiprofissional, englobando várias especialidades, com o objetivo de não apenas descobrir a etiologia, mas também obter uma definição racional sobre o sexo de criação.[3]

A equipe deve incluir idealmente subespecialidades pediátricas como endocrinologia, cirurgia ou urologia, ou os dois, saúde mental (psicologia/psiquiatria), ginecologia, genética, neonatologia, serviço social, enfermagem especializada e grupo de ética médica. Essa equipe tem a função de educar os outros profissionais na abordagem inicial, dar suporte à família e desenvolver um plano de diagnóstico, designação de gênero e opções de tratamento, antes de fazer qualquer recomendação.

A avaliação clínica inclui uma história detalhada familiar e pré-natal incluindo: consanguinidade dos pais; história de DDS; ingestão de drogas durante a gravidez como estrogênios ou esteroides; aborto ou morte infantil anterior; uso de reprodução assistida; virilização materna durante a gestação, etc.[18,19]

Exame físico

O exame físico inicial é realizado com atenção para anomalias associadas e estados que levem a risco imediato para a criança, como o diagnóstico de desidratação grave associada a perda de sal na hiperplasia adrenal congênita (HAC). Registra-se a presença de dismorfismos associados e uma análise da anatomia genital comparada a

dados antropométricos de referência.[2,20]

Os critérios que sugerem DDS são: genitália ambígua evidente, como extrofia de cloaca; genitália feminina aparente, mas com aumento de clitóris, fusão labial posterior ou massa inguinal/labial; genitália masculina aparente com criptorquia bilateral, micropênis (< 2,0/2,5 cm), hipospádia proximal associada a criptorquia; discordância entre a aparência genital e o cariótipo pré-natal.[2]

O exame da genitália, portanto, deve incluir a descrição genital detalhada, tamanho do falo, número, calibre e posição dos meatos (uretral, vaginal ou do seio urogenital), grau de fusão, rugosidade e pigmentação das pregas lábio-escrotais, simetria, palpação gonadal (gônada palpável/não palpável), localização, forma, volume e mobilidade da gônada. Observa-se ainda a posição e perviedade anal.[16,18,21]

Dependendo do grau de virilização, a genitália feminina pode apresentar apenas uma abertura perineal visível além do ânus, associada a graus variados de aumento do clitóris, representando um seio urogenital (SUG). A classificação de Prader descreve os graus de virilização e a correspondência com a anatomia interna, numa escala de 1 a 5, em que o grau menor é representado por clitoromegalia discreta e o grau maior por uma virilização completa com a abertura do SUG na ponta do falo (Figura 4).

Testes diagnósticos

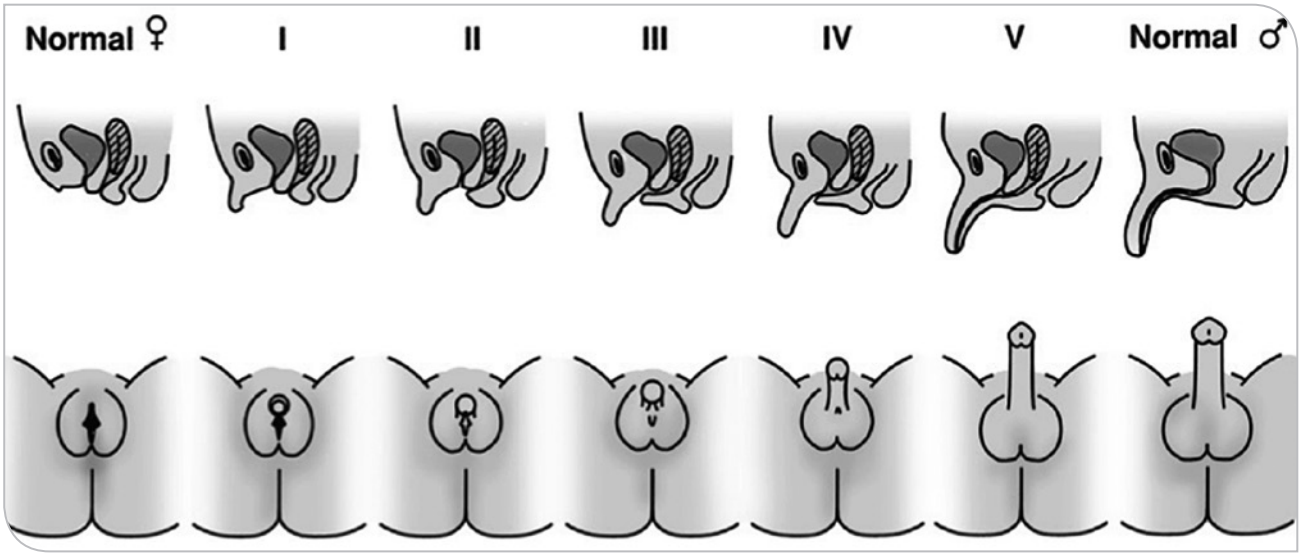
Grande progresso no entendimento das bases genéticas do desenvolvimento sexual tem sido obtido. Porém, o diagnóstico molecular específico é identificado em apenas cerca de 20% dos casos de DDS. A maioria dos DDS 46,XX são diagnosticados como HAC, enquanto em 50% dos DDS 46,XY não se encontra o diagnóstico definitivo.[22] Algoritmos diagnósticos foram desenvolvidos, mas com a grande variedade de achados e diagnósticos nenhum protocolo isoladamente se aplica a todas as condições.[23]

Os exames iniciais mais importantes incluem cariótipo, ultrassonografia (USG) pélvica para identificação de possíveis estruturas müllerianas e dosagem de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), sódio e potássio após 3 dias de vida. O cariótipo é necessário mesmo se o cariótipo pré-natal estiver disponível. Outras dosagens também são utilizadas como androgênios (testosterona, dehidrotestosterona, androstenediona), gonadotrofinas, cortisol, hormônio antimülleriano (AMH), testes de estímulo com hCG e ACTH, para avaliar a função testicular e adrenal, em crianças com mais de 3-6 meses ou se há suspeita de um defeito na produção de androgênios.[3]

A análise de biópsia ou gônada removida, realizada por patologista experiente, capaz de identificar disgenesias gonadais e a estrutura básica da gônada, são úteis na formulação de diagnósticos mais completos, porém raramente realizada na abordagem inicial.

Exames de imagem podem ser necessários como genitograma contrastado e procedimentos endoscópicos (genitoscopia, laparoscopia), que facilitam o entendimento da anatomia e a programação da correção cirúrgica. Além da classificação de Prader, foram propostas outras classificações, com base também na anatomia interna, para tentar abranger o grande espectro de anomalias. A descrição ideal de uma genitália ambígua e do

Figura 4. *Classificação de Prader de virilização da genitália. Prader 1 corresponde a clitoromegalia discreta. De Prader 2 a 4 observa-se a progressão da virilização com aumento do falo e do comprimento do seio urogenital. Prader 5 representa o estado mais avançado de virilização, com o seio urogenital alongado e terminando na ponta do falo aumentado, externamente com aspecto de genitália masculina normal.*



Prader A. Die Haufigkeit der kongenitalen androgenitalen Syndroms. Helv Pediatr Acta 1958;13:426.

seio urogenital deve incluir, além do grau de virilização, a exata localização da confluência vaginal em relação ao colo vesical e ao orifício perineal.[24]

Análise genética para diagnóstico molecular é limitada por custo e acessibilidade e seu benefício na abordagem inicial é discutível.[25,26] No entanto, o desenvolvimento de tal tecnologia poderá no futuro auxiliar no diagnóstico dos casos e no aconselhamento genético das famílias.

DDS 46,XX

Hiperplasia adrenal congênita (HAC)

A HAC é no geral o DDS mais comum e dentro do grupo DDS 46,XX é sem dúvida a mais frequente. É transmitida de forma autossômica recessiva e tem incidência estimada em 1 caso para cada 15.000 nascimentos.[16,19,27,28]

Um defeito enzimático na biossíntese do cortisol adrenal leva a um acúmulo de precursores metabólicos e ao excesso na produção de androgênios (Figura 5).

O defeito enzimático mais comum é o da 21-hidroxilase (95%) seguido da 11-beta-hidroxilase (5%), enquanto o envolvimento de outras enzimas é muito raro.[29]

A HAC é classificada em forma clássica, que pode ser perdedora de sal ou não perdedora de sal, também chamada de virilizante simples, ou forma não clássica, que tem início tardio.

Cerca de 60-75% dos casos apresentarão a HAC forma perdedora de sal, que pode cursar com crises de perda de sal, desidratação hiponatrêmica grave e risco de morte, na primeira ou segunda semana de vida.[18,30]

A genitália externa apresenta graus de virilização variados e gônadas não palpáveis.

A USG demonstra a presença de estruturas müllerianas e nos testes laboratoriais, observa-se a elevação da 17-OHP, na forma mais comum de defeito enzimático, que envolve a enzima 21-hidroxilase. Essa dosagem faz parte do "teste do pezinho" como forma de rastreamento neonatal.

Tratamento inicial

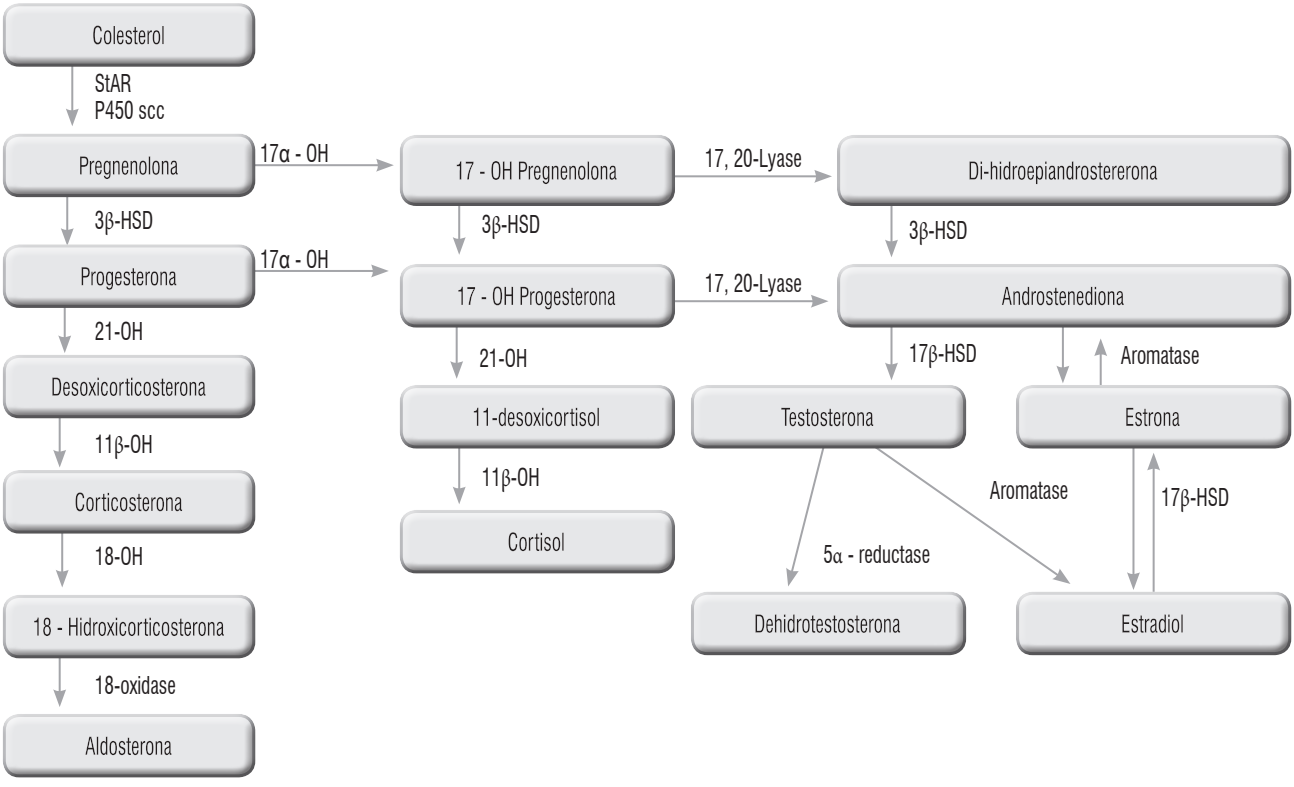
O tratamento da HAC baseia-se na reposição de glicocorticoides com o objetivo de repor o cortisol e de exercer um *feedback* negativo no eixo e suprimir desta forma o excesso de produção de androgênios.

Em crianças, a droga de escolha é a hidrocortisona em função da meia-vida curta, com doses entre 10 a 15 mg/m²/d. Em adultos, drogas mais potentes e de meia-vida mais longa podem ser utilizadas, como prednisona e dexametasona. O uso de mineralocorticoides (fludocortisona) é necessário em casos de HAC forma clássica perdedora de sal.[30,31]

A adrenalectomia bilateral não faz parte do tratamento habitual, mas deve ser considerada em casos refratários ao tratamento clínico, especialmente em mulheres com HAC forma perdedora de sal e infertilidade.[30]

O tratamento é acompanhado com dosagens matinais

Figura 5. *Principais etapas da esteroidogênese adrenal, com a formação de mineralocorticoide, glicocorticoide e hormônios esteroides sexuais.*



de 17-OHP e androstenediona e, nos casos de perda de sal, sódio, potássio e renina. Na criança, peso, altura e idade óssea são avaliados evolutivamente, pois o uso de cortisol em doses acima do necessário são também prejudiciais e essa relação é titulada por meio das dosagens de 17-OHP.

Uma dose extra de esteroides deve ser utilizada em caso de febre, cirurgia ou trauma.[30]

O tratamento pré-natal em HAC ainda é experimental. Apesar de os dados demonstrarem redução da virilização sem efeitos colaterais significativos, parece haver alterações de comportamento em crianças expostas a dexametasona durante a gravidez.[32] A maioria dos estudos, entretanto, é observacional e de baixa qualidade e o assunto ainda é controverso.[33]

Designação de gênero

As diretrizes de 2006 recomendam a designação de gênero feminino nos casos de DDS 46,XX por HAC, com base em dados que demonstram que 90% dos pacientes se identificam dessa forma, mesmo em casos com alto grau de virilização (Prader 4 e 5).[19] Além disso, a incidência de disforia grave nesses casos fica em torno de 5%, o que foi considerado aceitável para designação de gênero feminino de forma rotineira.[34]

Entretanto, o assunto é controverso. Os casos de disforia grave são de difícil manejo psicológico e cirúrgico, e talvez fossem menos frequentes se uma designação correta fosse inicialmente realizada ou se as expressões de gênero pudessem ser observadas, com uma cirurgia mais tardia. Grupos de pacientes e especialistas em ética sugerem que nenhuma cirurgia genital seja realizada em crianças até que elas possam participar do processo decisório.[14,15] Trabalhos recentes têm questionado ainda a designação de gênero feminino nos casos de virilização Prader 5 e alguns casos de Prader 4, sugerindo que a designação de gênero masculino deva ser considerada nessas situações.[35,36]

Atualmente, o que se pode afirmar é que a maioria dos pacientes DDS 46,XX por HAC necessitarão de uma designação de gênero feminino. Há necessidade de uma avaliação multidisciplinar na qual todos os aspectos sejam discutidos e analisados, para que a possibilidade de insatisfação seja mínima. No entanto, a decisão final sobre o momento da cirurgia deve ser da família, após esclarecimentos amplos, com tempo e oportunidades de rever as informações fornecidas.

Tratamento cirúrgico

A designação feminina para meninas com HAC é chamada de genitoplastia feminilizante e envolve a clitoroplastia redutora, com preservação do feixe neurovascular, labioplastia e vaginoplastia, com o objetivo de exteriorizar a vagina e criar dois orifícios separados para a uretra e a vagina.[37,38]

A vaginoplastia pode ser realizada de forma precoce, no mesmo tempo cirúrgico da clitoroplastia e labioplastia, com a vantagem de poder utilizar tecidos do SUG na correção de uma confluência vaginal alta. Além disso, trabalhos mostram que a qualidade de vida em pacientes adultos submetidos à cirurgia precoce não é diferente de outros pacientes com doenças crônicas[39,40] e pesquisas sugerem que a maioria das mulheres prefere cirurgia antes da adolescência.[41,42] Outros autores, no entanto, sugerem a realização tardia da vaginoplastia, em um segundo tempo, próximo à puberdade, o que se atribui ao número significativo de pacientes que necessitam de dilatações vaginais nessa faixa etária, com pior resultado estético e funcional quando a cirurgia é realizada precocemente[43] e com necessidade de reoperações na idade adulta.[40]

A técnica cirúrgica utilizada depende da altura da confluência da vagina com a uretra e, consequentemente, do comprimento do SUG. As opções de mobilização total ou parcial do SUG[44,45] e o acesso sagital anterior transretal ("*anterior sagittal transrectal approach*" - ASTRA)[46,47] como variação da técnica de Passerini-Glazel, tem fornecido resultados promissores.

XX testicular

O DDS 46,XX testicular é definido pelo sexo fenotípico diferente do esperado com base no cariótipo. É caracterizado pelo desenvolvimento testicular em indivíduos com dois cromossomas X. A maioria desses pacientes tem genitália externa masculina, porém alguns apresentam hipospádia e todos são inférteis.[48]

O pacientes apresentam sinais de hipogonadismo, ginecomastia e azoospermia. Muitas vezes o diagnóstico é feito em meninos em idade puberal e com queixa de ginecomastia.

A maioria dos pacientes (90%) apresenta um SRY positivo, demonstrando uma translocação de uma região gênica do cromossoma Y, contendo o SRY, para o cromossoma X.

Alguns pacientes apresentam benefício com a reposição de testosterona e a mamoplastia redutora, principalmente pelo risco aumentado de carcinoma de mama e tumor de testículo, semelhante aos pacientes com síndrome de Klinefelter.[49,50]

DDS 46,XY

Síndrome de insensibilidade androgênica parcial (PAIS – *Partial Androgen Insensitivity Syndrome)*

O DDS 46,XY por PAIS resulta da resposta parcial da célula ao estímulo androgênico, resultando em virilização parcial da genitália fetal e não desenvolvimento adequado dos caracteres sexuais secundários na puberdade.

A síndrome é definida por graus variados de subvirilização com produção normal de androgênios, histologia testicular normal e ausência de estruturas müllerianas (produção normal de AMH). A identificação da mutação do receptor androgênico, entretanto, ocorre apenas em 50% dos casos.[26]

Muitas mutações têm sido descritas associadas às síndromes de insensibilidade androgênica e uma grande va-

riedade de fenótipos são encontrados.[51] Porém, mais pesquisas são necessárias para estabelecer novas mutações e sua relação com fatores ambientais até que se possa estabelecer critérios prognósticos.[38]

Os pacientes apresentam um espectro de subvirilização desde uma genitália masculina até genitália de aspecto feminino, passando por variados fenótipos de genitália ambígua ao nascimento.

Entre os pacientes com PAIS, 25% apresentam insatisfação com o gênero designado, independentemente de ser masculino ou feminino (Migeon, 2002).

Mulheres XY parcialmente virilizadas apresentam as maiores taxas de disforia de gênero e redesignação entre os pacientes com DDS, além de insatisfação com o resultado cirúrgico.[52] Dessa forma, a tendência atual é designação masculina para pacientes XY com pelo menos um testículo funcional e pênis de tamanho razoável.[35,38,53]

A maioria dos pacientes subvirilizados necessitará de correção da hipospádia e/ou da criptorquia.

Os critérios para escolha da técnica cirúrgica para correção da hipospádia seguem os mesmos critérios de casos sem PAIS, e dependem das preferências e experiência de cada cirurgião.

A criptorquia no caso de pacientes designados masculinos deve ser corrigida seguindo os mesmos padrões de pacientes sem insensibilidade androgênica, preferencialmente corrigida entre os 6-12 meses de vida.

Nos casos em que o paciente foi designado como sexo feminino, as gônadas devem ser removidas pelo risco de neoplasia.[54] Entretanto, a determinação do grau de subvirilização que indica uma designação de gênero feminino ainda é assunto controverso.

Síndrome de insensibilidade androgênica completa (CAIS - *Complete Androgen Insensitivity Syndrome*)

O DDS 46, XY por CAIS resulta da ausência de resposta da célula ao estímulo androgênico, por um defeito em seu receptor, transmitido por herança ligada ao X, resultando em ausência de virilização da genitália fetal. Os pacientes, portanto, não apresentam genitália ambígua ao nascimento.

Os pacientes são fenotipicamente do sexo feminino e podem ser diagnosticados na infância, com testículos palpáveis, na região inguinal ou grandes lábios, ou achados durante uma cirurgia de correção de hérnia inguinal. Os testículos são formados por um processo independente do estímulo androgênico sob a influência do gene SRY no cromossoma Y. Outros apresentam-se durante a puberdade, com amenorreia primária.

O perfil hormonal é tipicamente masculino, sem estruturas müllerianas nos exames de imagem.

Existe consenso em manter a designação de gênero feminino, com excelentes resultados em termos de congruência de identidade de gênero.[55] Raríssimos relatos de redesignação na idade adulta para o sexo masculino são descritos.[56,57]

A gonadectomia é classicamente indicada após o diagnóstico pelo risco aumentado de malignidade, mantendo-se a reposição hormonal para garantir a puberdade e os caracteres sexuais secundários femininos. Entretanto, relatos recentes consideram a manutenção da gônada com o objetivo de obter uma puberdade espontânea, reduzir os riscos da reposição hormonal prolongada e manter células germinativas que no futuro poderão ser utilizadas em técnicas de fertilização.[58]

A profundidade da vagina é variável, porém tipicamente menor que as de mulheres não acometidas[59], causando dificuldade para a penetração vaginal e dispareunia. Os métodos para correção variam desde dilatação não cirúrgica até procedimentos mais complexos, como o uso de segmentos intestinais (sigmoide).[60]

Disgenesia gonadal completa ou parcial

No DDS 46,XY por disgenesia gonadal completa (ou pura), síndrome de Swyer, não ocorre a diferenciação correta da gônada em testículo e portanto não há produção adequada de testosterona e AMH. Dessa forma, a genitália externa não viriliza, resultando em aspecto feminino, e os dutos de Müller se diferenciam em órgãos internos femininos. Nesse caso, identifica-se um indivíduo fenotipicamente feminino, porém com gônadas em fita, disfuncionais e portanto incapazes de produzir hormônios e promover o surgimento de caracteres sexuais secundários. Esses pacientes normalmente são encaminhados na adolescência, com queixa de amenorreia primária.

O fenótipo na disgenesia gonadal parcial varia de acordo com a capacidade da gônada de produzir testosterona e/ou AMH, podendo haver a diferenciação incongruente da genitália interna e externa. Portanto, pacientes com genitália externa masculina e estruturas Müllerianas internas podem ser observados.[18]

Uma variedade de genes estão associados a disgenesia gonadal, como GATA4, DAX1, SOX9 e as mutações no gene WT1, também associado ao tumor de Wilms (síndrome de Denys-Drash e Frasier). No entanto, na maioria dos casos não se identifica a causa genética.[61]

Nos casos de disgenesia gonadal completa, o consenso é manter a designação de gênero feminino.

Entretanto, os casos de disgenesia gonadal parcial são extremamente variados e a conduta deve ser individualizada, de acordo com múltiplos fatores, apresentação clínica e perfil hormonal.

Pacientes com o diagnóstico de disgenesia gonadal completa devem ter as gônadas retiradas precocemente, em função do risco aumentado de malignidade.[61]

HAC em XY/def. de 5-alfa-redutase/ defeitos de síntese androgênica

Os pacientes do sexo masculino com HAC por defeito da enzima 21-hidroxilase não apresentam genitália ambí-

gua e a preocupação nesses casos é a presença de tumor de restos adrenais testiculares, promovendo infertilidade.[30] Os outros defeitos enzimáticos causam graus variados de subvirilização, mais evidente na puberdade.

Pacientes com deficiência de 5-alfa-redutase apresentam aumento da relação testosterona/5-alfa-di-hidrotestosterona.[62]

Outros defeitos na síntese de androgênios, como a deficiência de 17-beta-hidroxisteoide desidrogenase, frequentemente causam subvirilização importante, alguns com fenótipo feminino. Entretanto, mais de 50% desses pacientes quando adultos se identificam como homens, o que em conjunto com a possibilidade de fertilidade, justificaria a recomendação de designação de gênero masculino, exceto em casos com fenótipo completamente feminino.[21]

DDS por anomalias do cromossoma sexual

Nesta categoria estão incluídos os pacientes com cariótipos em mosaico, síndrome de Turner (45X), Klinefelter (47XXY) e suas variantes. Os cariótipos em mosaico representam condições com uma variedade de arranjos cromossômicos tão grande que se torna difícil agrupá-los ou recomendar condutas gerais. Comentaremos aqui os diagnósticos mais comuns. Entretanto, a conduta deve ser individualizada.

45,X (síndrome de Turner)

A DDS 45,X, ou síndrome de Turner, é caracterizada pela presença de apenas um cromossoma X funcionante. O outro cromossoma sexual pode ser ausente, anormal ou apresentar mosaico. O cariótipo em mosaico mais comum é o 45X/46XY.[16]

As características clássicas são o fenótipo feminino, baixa estatura, não desenvolvimento de caracteres sexuais secundários e uma variedade de alterações somáticas. Normalmente o diagnóstico é feito em meninas de baixa estatura e amenorreia primária ou crianças com linfedema.

Os pacientes apresentam ovários em fita, e uma série de anomalias congênitas associadas podem estar presentes, incluindo renais, e devem ser pesquisadas ativamente em conjunto com a identificação do cromossoma Y.

A presença do cromossoma Y no mosaicismo é importante pela predisposição a virilização e desenvolvimento de gonadoblastoma.[63] Dessa forma, caso se identifique a presença do cromossoma Y, a retirada da gônada em fita é indicada.

47,XXY (síndrome de Klinefelter)

A síndrome de Klinefelter é definida pela presença de pelo menos um cromossoma Y e pelo menos dois cromossomas X. Nesses pacientes ocorre a degeneração dos túbulos seminíferos e sua substituição por hialina. O resultado é a presença de testículos pequenos e firmes e o fenótipo hipogonádico. Os pacientes apresentam distribuição de gordura ginecoide, ginecomastia, pelos da face rarefeitos, azoospermia, níveis de testosterona abaixo do normal e gonadotrofinas elevadas.

Existe o risco elevado de carcinoma de mama, comparado com homens normais[49], e uma predisposição para o desenvolvimento de tumores de células germinativas extragonadais e tumores de células de Leydig e Sertoli.[50]

O tratamento consiste na reposição de androgênio e mamoplastia redutora se necessário.

Disgenesia gonadal mista

A disgenesia gonadal mista é o diagnóstico mais comum associado às DDS do cromossoma sexual e o segundo mais comum dentre as DDS, atrás apenas da HAC.

Os pacientes geralmente apresentam genitália ambígua, assimetria da genitália externa e frequentemente hérnia inguinal. De um lado normalmente encontra-se uma gônada em fita e do outro um testículo disgenético e, não raro, observa-se virilização apenas no lado do testículo, enquanto estruturas müllerianas estão presentes no lado da gônada em fita.[16]

O grau de virilização é variável e depende da capacidade de o testículo disgenético produzir testosterona.

O risco de desenvolver um tumor gonadal é aumentado, sendo o gonadoblastoma o subtipo mais comum, porém também há associação com tumor de Wilms, principalmente na síndrome de Denys-Drash.[64]

O tratamento inclui a designação de gênero, gonadectomia e pesquisa de tumor de Wilms.

Na designação de gênero, a exposição ao androgênio e o fenótipo masculino podem servir como guia. Porém, a abordagem sistemática para designação de gênero e o momento de realizar a cirurgia genital são assuntos ainda controversos. Se for optado pelo gênero masculino, será preciso avaliar se a gônada poderá ser posicionada no escroto, para melhor acompanhamento, em função de risco de gonadoblastoma, ou se a gonadectomia profilática e a reposição hormonal serão necessárias.

DDS ovotesticular

A DDS ovotesticular é rara e é definida pela presença de tecido testicular normal com túbulos e tecido ovariano normal contendo folículos em um mesmo indivíduo. Os tecidos podem estar numa mesma gônada (ovotestis) ou independentes em um ovário e um testículo.[16]

O cariótipo mais comum é 46,XX, em 60% dos casos, seguido de mosaicismo com a presença do cromossoma Y, 25% dos casos, e XY em 15%.[65]

De forma semelhante aos casos de disgenesia gonadal mista, os pacientes apresentam genitália ambígua, assimetria da genitália externa e comumente hérnia inguinal.

A designação de gênero deve ser individualizada, baseada no perfil hormonal, aparência da genitália externa

e resposta ao hCG. Não há maior tendência para designação para um ou outro gênero.[65]

O tratamento cirúrgico consiste na retirada dos tecidos gonadais e estruturas discordantes com o gênero designado. O momento de se realizar a cirurgia, entretanto, permanece controverso.

Abordagem multiprofissional e multidisciplinar

Uma das mais importantes contribuições das diretrizes de 2006 e da resolução do CFM é o reconhecimento da importância do grupo multiprofissional e multidisciplinar, e da participação dos responsáveis e, quando possível, do próprio paciente no processo decisório. O objetivo do grupo precisa ser essencialmente a defesa dos interesses do paciente, sob uma visão integral, sem que o aspecto biológico, genético e anatômico, tenha mais peso que o psicossocial.[66]

A equipe deve incluir idealmente subespecialidades pediátricas como endocrinologia, cirurgia ou urologia, ou os dois, saúde mental (psicologia/psiquiatria), ginecologia, genética, neonatologia, serviço social, enfermagem especializada e grupo de ética médica. Essa equipe tem a função de educar os outros profissionais na abordagem inicial, dar suporte à família e desenvolver um plano de diagnóstico, designação de gênero e opções de tratamento, antes de fazer qualquer recomendação.

Uma dimensão ainda pouco abordada da equipe multiprofissional, mas de caráter essencial é a da necessidade de uma assessoria jurídica aos pais. Nossa sociedade é estruturada baseando-se numa dicotomia de gênero, que obriga a uma definição entre masculino e feminino, para que se tenha direitos sociais garantidos. A assessoria jurídica orienta quanto às opções que permitem que os direitos de cidadão sejam garantidos sem que se prejudique a abordagem da equipe de saúde, dos casos que não se encaixam nessa dicotomia. As condutas devem se orientar em evidências científicas e nas reflexões do grupo multiprofissional e multidisciplinar, e não na estrutura social que ainda não considera a complexidade da diversidade humana, natural ou patológica.

A equipe de saúde mental, incluindo psicólogos e psiquiatras, ajuda a construir uma relação positiva entre os pais e a equipe médica. Dessa forma, observa-se maior fortalecimento emocional e enfrentamento à angústia que a situação provoca.[3] A equipe de genética participa do aconselhamento e dá suporte ao processo diagnóstico e ao entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Os endocrinologistas e cirurgiões/urologistas pediátricos atuam no tratamento das DDS colocando em prática as decisões tomadas idealmente nos grupos de discussão. A equipe de Serviço Social tem papel fundamental no suporte às famílias em questões que estão além do ambiente hospitalar.[36]

Referências

1. Sax L: How common is intersex? a response to Anne Fausto-Sterling. J Sex Res. 2002;39:174-178.
2. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA: Consensus statement on management of intersex disorders. J Pediatr Urol. 2006;2:148-162.
3. Andrade EO: RESOLUÇÃO CFM No 1.664/2003. DOU 13 Maio. 2003;Seção I:101.
4. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, et al.: Isolation of the bovine and human genes for Mullerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. Cell. 1986;45:685-698.
5. Jost A: Becoming a male. Adv Biosci. 1973;10:3-13.
6. Conn J, Gillam L, Conway GS: Revealing the diagnosis of androgen insensitivity syndrome in adulthood. BMJ. 2005;331:628-630.
7. Pasterski V, Prentice P, Hughes IA: Consequences of the Chicago consensus on disorders of sex development (DSD): current practices in Europe. Arch Dis Child. 2010;95:618-623.
8. Hughes IA, Nihoul-Fekete C, Thomas B, Cohen-Kettenis PT: Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007;21:351-365.
9. Davies JH, Knight EJ, Savage A, Brown J, Malone PS: Evaluation of terminology used to describe disorders of sex development. J Pediatr Urol. 2011;7:412-415.
10. Meyer-Bahlburg HF: Introduction: gender dysphoria and gender change in persons with intersexuality. Arch Sex Behav. 2005;34:371-373.
11. Gorduza D, Vidal I, Birraux J, Gay CL, Demede D, Mure PY, et al.: The surgical challenges of disorders of sex development (DSD). Arch Esp Urol. 2010;63:495-504.
12. Cohen-Bendahan CC, van de Beek C, Berenbaum SA: Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: methods and findings. Neurosci Biobehav Rev. 2005;29:353-384.
13. Nordenstrom A, Servin A, Bohlin G, Larsson A, Wedell A: Sex-typed toy play behavior correlates with the degree of prenatal androgen exposure assessed by CYP21 genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:5119-5124.
14. Daaboul J, Frader J: Ethics and the management of the patient with intersex: a middle way. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14:1575-1583.
15. D'Alberton F: Disclosing disorders of sex development and opening the doors. Sex Dev. 2010;4:304-309.
16. Parisi MA, Ramsdell LA, Burns MW, Carr MC, Grady RE, Gunther DF, et al.: A Gender Assessment Team: experience with 250 patients over a period of 25 years. Genet Med. 2007;9:348-357.
17. Frader J, Alderson P, Asch A, Aspinall C, Davis D, Dreger A, et al.: Health care professionals and intersex conditions. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:426-428.
18. Ahmed SF, Rodie M: Investigation and initial management of ambiguous genitalia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010;24:197-218.
19. Hughes IA: Disorders of sex development: a new definition and classification. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008;22:119-134.
20. Gabrich PN, Vasconcelos JS, Damiao R, Silva EA: Penile anthropometry in Brazilian children and adolescents. J Pediatr (Rio J). 2007;83:441-446.
21. Mieszczak J, Houk CP, Lee PA: Assignment of the sex of rearing in the neonate with a disorder of sex development. Curr Opin Pediatr. 2009;21:541-547.
22. Morel Y, Rey R, Teinturier C, Nicolino M, Michel-Calemard L, Mowszowicz I, et al.: Aetiological diagnosis of male sex ambiguity: a collaborative study. Eur J Pediatr. 2002;161:49-59.
23. Ogilvy-Stuart AL, Brain CE: Early assessment of ambiguous genitalia. Arch Dis Child. 2004;89:401-407.
24. Rink RC, Adams MC, Misseri R: A new classification for genital ambiguity and urogenital sinus anomalies. BJU Int. 2005;95:638-642.
25. Quillin JM, Jackson-Cook C, Bodurtha J: The link between providers

and patients: how laboratories can ensure quality results with genetic testing. Clin Leadersh Manag Rev. 2003;17:351-357.

26. Houk CP, Lee PA: Update on disorders of sex development. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012;19:28-32.
27. Gollu G, Yildiz RV, Bingol-Kologlu M, Yagmurlu A, Senyucel MF, Aktug T, et al.: Ambiguous genitalia: an overview of 17 years' experience. J Pediatr Surg. 2007;42:840-844.
28. Ocal G, Berberoglu M, Siklar Z, Bilir P, Uslu R, Yagmurlu A, et al.: Disorders of sexual development: an overview of 18 years experience in the pediatric Endocrinology Department of Ankara University. J Pediatr Endocrinol Metab. 2010;23:1123-1132.
29. Merke DP, Bornstein SR: Congenital adrenal hyperplasia. Lancet. 2005;365:2125-2136.
30. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al.: Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4133-4160.
31. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Hermus AR: Congenital adrenal hyperplasia--pharmacologic interventions from the prenatal phase to adulthood. Pharmacol Ther. 2011;132:1-14.
32. Lajic S, Nordenstrom A, Hirvikoski T: Long-term outcome of prenatal dexamethasone treatment of 21-hydroxylase deficiency. Endocr Dev. 2011;20:96-105.
33. Merce Fernandez-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, Lampropulos JF, Elamin MB, Abu Elnour NO, et al.: Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;73:436-444.
34. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL: Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. Arch Sex Behav. 2005;34:389-397.
35. Houk CP, Lee PA: Approach to assigning gender in 46,XX congenital adrenal hyperplasia with male external genitalia: replacing dogmatism with pragmatism. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4501-4508.
36. Lee PA, Houk CP: The role of support groups, advocacy groups, and other interested parties in improving the care of patients with congenital adrenal hyperplasia: pleas and warnings. Int J Pediatr Endocrinol. 2010;2010:563640.
37. Kogan SJ, Smey P, Levitt SB: Subtunical total reduction clitoroplasty: a safe modification of existing techniques. J Urol. 1983;130:746-748.
38. Romao RL, Salle JL, Wherrett DK: Update on the management of disorders of sex development. Pediatr Clin North Am. 2012;59:853-869.
39. Warne G, Grover S, Hutson J, Sinclair A, Metcalfe S, Northam E, et al.: A long-term outcome study of intersex conditions. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005;18:555-567.
40. Stikkelbroeck NM, Beerendonk CC, Willemsen WN, Schreuders -Bais CA, Feitz WF, Rieu PN, et al.: The long term outcome of feminizing genital surgery for congenital adrenal hyperplasia: anatomical, functional and cosmetic outcomes, psychosexual development, and satisfaction in adult female patients. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2003;16:289-296.
41. Wisniewski AB, Migeon CJ, Malouf MA, Gearhart JP: Psychosexual outcome in women affected by congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Urol. 2004;171:2497-2501.
42. Nordenskjold A, Holmdahl G, Frisen L, Falhammar H, Filipsson H, Thoren M, et al.: Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:380-386.
43. Creighton SM, Minto CL, Steele SJ: Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminising surgery for ambiguous genitalia done in childhood. Lancet. 2001;358:124-125.
44. Ludwikowski B, Oesch Hayward I, Gonzalez R: Total urogenital sinus mobilization: expanded applications. BJU Int. 1999;83:820-822.
45. Rink RC, Metcalfe PD, Kaefer MA, Casale AJ, Meldrum KK, Cain MP: Partial urogenital mobilization: a limited proximal dissection. J Pediatr Urol. 2006;2:351-356.
46. Di Benedetto V, Di Benedetto A: [Introduction of the anterior sagittal trans-ano-rectal approach (ASTRA) as a technical variation of the Passerini-Glazel clitoro-vaginoplasty: preliminary results]. Pediatr Med Chir. 1997;19:273-276.
47. Salle JL, Lorenzo AJ, Jesus LE, Leslie B, AlSaid A, Macedo FN, et al.: Surgical treatment of high urogenital sinuses using the anterior sagittal transrectal approach: a useful strategy to optimize exposure and outcomes. J Urol. 2012;187:1024-1031.
48. Van Dyke DC, Hanson JW, Moore JW, Patil SR, Hawtrey CE, Hansen JR: Clinical management issues in males with sex chromosomal mosaicism and discordant phenotype/sex chromosomal patterns. Clin Pediatr (Phila). 1991;30:15-21.
49. Harnden DG, Maclean N, Langlands AO: Carcinoma of the breast and Klinefelter's syndrome. J Med Genet. 1971;8:460-461.
50. Volkl TM, Langer T, Aigner T, Greess H, Beck JD, Rauch AM, et al.: Klinefelter syndrome and mediastinal germ cell tumors. Am J Med Genet A. 2006;140:471-481.
51. Fernandez-Cancio M, Audi L, Andaluz P, Toran N, Piro C, Albisu M, et al.: SRD5A2 gene mutations and polymorphisms in Spanish 46,XY patients with a disorder of sex differentiation. Int J Androl. 2011;34:e526-535.
52. Kohler B, Kleinemeier E, Lux A, Hiort O, Gruters A, Thyen U: Satisfaction with genital surgery and sexual life of adults with XY disorders of sex development: results from the German clinical evaluation study. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:577-588.
53. Barthold JS: Disorders of sex differentiation: a pediatric urologist's perspective of new terminology and recommendations. J Urol. 2011;185:393-400.
54. Hutson JM, Clarke MC: Current management of the undescended testicle. Semin Pediatr Surg. 2007;16:64-70.
55. Mazur T: Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis. Arch Sex Behav. 2005;34:411-421.
56. Kulshreshtha B, Philibert P, Eunice M, Khandelwal SK, Mehta M, Audran F, et al.: Apparent male gender identity in a patient with complete androgen insensitivity syndrome. Arch Sex Behav. 2009;38:873-875.
57. T'Sjoen G, De Cuypere G, Monstrey S, Hoebeke P, Freedman FK, Appari M, et al.: Male gender identity in complete androgen insensitivity syndrome. Arch Sex Behav. 2011;40:635-638.
58. Deans R, Creighton SM, Liao LM, Conway GS: Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): patient preferences and clinical evidence. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76:894-898.
59. Hughes IA, Deeb A: Androgen resistance. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2006;20:577-598.
60. Munoz JA, Swan KG: Disorders of sexual differentiation: surgical challenges of vaginal reconstruction in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS). Am Surg. 2010;76:188-192.
61. Capito C, Leclair MD, Arnaud A, David A, Baron S, Corradini N, et al.: 46,XY pure gonadal dysgenesis: clinical presentations and management of the tumor risk. J Pediatr Urol. 2011;7:72-75.
62. Maimoun L, Philibert P, Cammas B, Audran F, Bouchard P, Fenichel P, et al.: Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5alpha-reductase deficiency: an extensive international experience of 55 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:296-307.
63. Zinn AR, Page DC, Fisher EM: Turner syndrome: the case of the missing sex chromosome. Trends Genet. 1993;9:90-93.
64. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA: Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics. 2006;118:e488-500.
65. Matsui F, Shimada K, Matsumoto F, Itesako T, Nara K, Ida S, et al.: Long-term outcome of ovotesticular disorder of sex development: a single center experience. Int J Urol. 2011;18:231-236.
66. Brain CE, Creighton SM, Mushtaq I, Carmichael PA, Barnicoat A, Honour JW, et al.: Holistic management of DSD. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010;24:335-354.

Capítulo 113

Dr. Amilcar Martins Giron

Complexo extrofia-epispádia

Palavras-chave: anomalias extroficas, membrana cloacal, folheto mesodérmico, reconstrução em única etapa, sucesso na reconstrução

Introdução

A extrofia vesical é parte integrante do largo espectro de anomalias extróficas que se estendem desde a epispádia glandar à extrofia de cloaca, correspondendo a diferentes graus do mesmo defeito embriológico. O complexo extrofia-epispádia (CEE) é a forma mais grave de malformações da linha média abdominal. Os defeitos característicos da CEE envolvem o sistema urinário, sistema musculoesquelético, pélvis, assoalho pélvico, parede abdominal, genitália e às vezes a coluna vertebral e o ânus.[1] A CEE abrange um espectro que vai desde epispádia (E) que representa a forma mais branda, para um quadro completo da extrofia vesical clássica (CEB) e OEIS (onfalocele, extrofia, ânus imperfurado e defeitos da coluna vertebral) até extrofia da cloaca (CE) como a forma mais grave. CEE pode se apresentar de formas atípicas: extrofia duplicada, pseudoextrofia e extrofia com alças intestinais exclusas na parede abdominal.

Do ponto de vista embriológico acredita-se que o defeito básico seja a falha na penetração do folheto mesodérmico entre os folhetos ectodérmico e endodérmico da membrana cloacal, anormalmente ampla e fraca, facilitando a deiscência precoce e exteriorização das estruturas que estão abaixo da parede abdominal, como acontece com a extrofia vesical. A falha na fusão dos tubérculos genitais pode determinar epispádia e/ou duplicação no genital masculino ou feminino.

Extrofia vesical pode ser detectada após a 20ª semana gestacional, por meio da avaliação ultrassonográfica fetal rotineira com equipamentos de alta resolução. Trata-se do feto com parâmetros biométricos normais, trato urinário superior e líquido amniótico também sem anormalidades. A análise acurada pode revelar massa sólida com protrusão baixa e intacta do cordão umbilical; não se visibiliza bexiga com conteúdo líquido. A inserção do pênis não necessariamente é identificada na porção abdominal inferior do feto entre os dois vasos arteriais umbilicais; o diagnóstico diferencial inclui extrofia cloacal, onfalocele e gastrosquise.[2]

Além de vislumbrar uma anomalia complexa do aparelho geniturinário, o diagnóstico antenatal, quando elaborado, deverá se constituir em explanações muito concisas e claras aos pais, envolvendo desde a futura qualidade de vida do neonato, discussões sobre abordagens cirúrgicas terapêuticas e sobre prognósticos relacionados a continência urinária, reconstrução de genitais, sexualidade, entre outras. A literatura médica pertinente relata casos de interrupção voluntária da gestação, dentro dos limites das leis de determinados países.[3,4]

Evolução histórica

A partir do século passado, várias técnicas foram descritas, sendo classificadas em três categorias:

a) Retalhos autoplásticos, objetivando cobrir a face anterior da bexiga protegendo-a de irritações externas. Insucessos cirúrgicos eram quase que universais, consequentes a infecções, a desvitalização dos tecidos e aos inadequados recursos antissépticos que existiam na época.[5]
b) Fechamento anatômico da bexiga. Trendelemburg[6], no

final do último século, com base em estudos realizados em cadáveres, tentou aproximar os ossos pubianos e corrigir a diástase no ato da reconstrução vesical. Propôs a artrotomia da articulação sacrilíaca e rotação medial dos ossos do púbis. A aproximação pubiana estabeleceu um marco no tratamento da extrofia vesical, criando a osteotomia ilíaca.

c) Derivação urinária, com ou sem reconstrução vesical. Até 1950, a ureterossigmoidostomia era a derivação urinária universal para tratar extrofia de bexiga; complicações tardias como estenose da anastomose ureterossigmoideana, pielonefrite, acidose hiperclorêmica e possibilidade de neoplasia justificaram a não aceitação geral dessa técnica.[7,8] Neobexiga retal e conduto ileal foram desenvolvidos tentando evitar tais complicações.

Paralelamente às derivações urinárias, Young[9], em 1922, publicou uma técnica para tratamento de epispádias incontinentes, que consistia em estreitar o colo vesical e uretra posterior. Dees e Duran[10], em 1942, confeccionaram tubo uretral envolvendo o colo vesical. Essa técnica, também conhecida como Young-Dees, foi por longo tempo usada como tratamento de incontinência urinária na extrofia, epispádia, anomalias do seio urogenital e bexiga neurogênica.[11,12] Em 1964, Leadbetter propôs alongar ainda mais o tubo uretral avançando no trígono vesical na tentativa de melhorar a continência urinária.[13]

A reconstrução primária da extrofia vesical, por constrição do colo vesical e cistorrafia evidenciou refluxo vesicoureteral em aproximadamente 90% dos casos seguida de uretero-hidronefrose e lesão renal. Em artigo de revisão, publicado em 1974, Johnston e Kogan[14] analisaram a reconstrução de extrofia vesical primária pela técnica de Young-Dees, associada à osteotomia, e relacionaram 21,9% de continência urinária e percentuais elevados de uretero-hidronefrose.

Em nossa instituição, no período de 1959 a 1971, a reconstrução de extrofia vesical primária mostrou resultados desalentadores. De 23 pacientes, obteve-se continência urinária completa com preservação da função renal em apenas um caso. Os 22 pacientes restantes mostraram complicações, como capacidade vesical reduzida, refluxo vesicoureteral com uretero-hidronefrose, alta incidência de fístula urinária e recidiva da extrofia.[15,16]

Extrofia vesical

Extrofia vesical, epispádia são malformações raras e complexas; constituem um defeito de linha média que envolve a parede abdominal infraumbilical, incluindo pelve, trato urinário e genitália externa; com muita frequência compromete estruturas esqueléticas da parede abdominal inferior e ocasionalmente afeta o aparelho gastrointestinal terminal. Em diferentes comunidades, a incidência da extrofia vesical varia entre 1/30.000 e 1/50.000 nascimentos e são 2,3: 1 até 5:1, mais comuns no sexo masculino do que no feminino. O risco de recorrência familiar é 1:100; é extremamente rara e probabilidade de recorrência.[17,18]

Com relação à participação genética, existem várias citações na literatura pertinente, principalmente enfocando questionários aos familiares. Assim, com o objetivo de identificar fatores genéticos e não genéticos que poderiam contribuir para o risco de extrofia-epispádia, 232 famílias fizeram análise molecular. Houve associação significativa com idade avançada dos pais e sem nenhuma evidência relacionada com idade gestacional, tabaco, álcool ou drogas e detectadas somente duas anormalidades cromossômicas e nenhuma alteração molecular.[19] Outro estudo parecido envolvendo 214 famílias recrutadas, 2 famílias mostraram recorrência da patologia; interessante nesse estudo europeu, somente 16,4% de mulheres seguiram recomendação de suplementação periconcepcional de ácido fólico.

O tamanho e características da bexiga exposta são variáveis, podendo ela ser elástica e facilmente invertida com manobra digital ou, ao contrário, ser rígida e fibrótica e não permitir a inversão ou reconstrução (Figura 1A-1B).

Figura 1. *A- Extrofia vesical no sexo feminino; exposição da placa vesical e clitóris fendido, uretra ampla.*

Figura 1. *B- Extrofia vesical no sexo masculino; o trato urinário inferior fica exposto desde a cicatriz umbilical até a extremidade da uretra.*

A mucosa vesical pode ser lisa, delgada, com parede muscular elástica ao nascer ou se apresentar com alterações congênitas e/ou adquiridas, como metaplasia escamosa, glandular ou polipoide. Processos inflamatórios associados podem infiltrar a camada muscular e, assim, a placa vesical perde progressivamente sua elasticidade, tornando-se fibrótica e rígida. A maioria das alterações patológicas pode ser evitada por meio do fechamento precoce da extrofia vesical.[20,21] O umbigo é ligado cranialmente à extrofia.

O trato urinário superior geralmente é normal, mesmo em pacientes não tratados; poucos pacientes podem apresentar agenesia renal ou uropatia obstrutiva. A diástase pubiana é o marco do complexo extrofia-epispádia; ela é menor na epispádia e maior na extrofia vesical e cloacal e está sempre associada à rotação lateral do fêmur e acetábulo. O defeito da parede abdominal que permanece após o fechamento da bexiga é triangular e está limitado lateralmente pelo músculo reto abdominal e inferiormente pela banda fibrótica intersinfiseal, na qual se inclui o esfíncter externo urinário. O assoalho perineal está comprometido pela malformação, explicando o frequente prolapso retal. O ânus é anteriorizado com relação a sua posição original, em ambos os sexos.

Os meninos apresentam-se com pênis epispádico, curto, largo na sua base e com curvatura dorsal. A uretra é representada por mucosa dorsal exposta. O tamanho do pênis é variável, mas é frequentemente pequeno, impondo sérias dificuldades na obtenção de falo adequado mesmo após reconstrução. O escroto é fendido e os testículos habitualmente são palpáveis. A criptorquidia é uma anomalia raramente associada e mais comumente os testículos estão localizados no anel inguinal externo e podem ser levados à bolsa testicular. Hérnias inguinais, provavelmente relacionadas à fragilidade da face lateral do abdômen, são comuns.

Tipicamente, a menina tem um clitóris bífido; a genitália interna é normal, podendo ocorrer anomalias vaginal e uterina. A uretra também é epispádica e extremamente curta.

Epispádia

É a segunda anomalia extrófica em frequência, podendo ser classificada de acordo com a posição do meato uretral: balânica, peniana e penopubiana no sexo masculino. É uma forma menor das anomalias extróficas, representando uma anomalia rara, com uma incidência de 1: 117.600 em meninos e 1: 481.000 em nascimentos femininos, sendo que neste o diagnóstico pode passar despercebido. A característica da genitália externa – clitóris bífido – é visível apenas ao exame mais minucioso da genitália. Epispádias representam 30% de todas as anomalias extróficas (Figuras 2A-2B).

Figura 2. *A- Epispádia penopubiana no sexo masculino.*

Figura 2. *B- Epispádia no sexo feminino; uretra aberta e clitóris duplicado.*

Extrofia da cloaca

Embriologicamente ocorre quando a deiscência da membrana cloacal precede a formação do septo urorretal. A placa medial extrófica é representada pela exposição da mucosa intestinal, na transição ileocecal. Dois orifícios são vistos na placa intestinal, um superior (íleo) e um inferior (remanescente do intestino grosso), que termina em fundo cego na pélvis. A porção lateral da placa extrófica é formada por duas hemibexigas, cada uma com seu orifício ureteral. Prolapso ileal e ânus imperfurado estão quase sempre presentes e o apêndice abre-se no intestino extrofiado (Figura 3). A genitália externa mostra formas bizarras, como duplicação fálica e ectopia escrotal, tornando difícil definir o fenótipo sexual.[22, 23]

Figura 3. Extrofia de cloaca clássica, duas hemibexigas separadas por segmento intestinal (ceco).

Extrofia x câncer vesical

A associação entre risco de câncer de bexiga e extrofia vesical permanece indefinida, principalmente quando relacionada à extrofia que não foi reconstruída na infância. A incidência de câncer relatada varia de 4 a 7%, com maior frequência entre a quarta e sexta década de vida no sexo masculino. Na extrofia vesical, o tipo histológico predominante é o adenocarcinoma em 95% dos casos. Quanto à etiologia existem várias teorias, dentre elas a teoria embrionária, que tenta explicar o aparecimento de tecido glandular sobre o urotélio; destaca que durante o processo de septação da cloaca pelo septo urorretal, ilhotas de células intestinais permaneceriam na mucosa vesical; mediante processo de ectopia, produzir-se-ia epitélio glandular e a partir dele, desenvolver-se-ia o adenocarcinoma. Atualmente, a metaplasia do urotélio é a teoria mais aceita; a partir de fatores irritativos e agentes carcinogênicos em contato com a mucosa vesical exposta se desenvolveriam cistite glandular e cística e a próxima etapa seria o adenocarcinoma. De forma semelhante combinando com o mesmo processo de metaplasia, ocorrem em porcentagem menor de casos a relação extrofia e carcinoma epidermoide de bexiga. Existem propostas de reconstrução precoce da extrofia vesical como profilaxia do adenocarcinoma de bexiga. Muitos autores preconizam a cistectomia e derivação urinária (externa ou interna) apesar de que a ureterossigmoidostomia – embora amplamente utilizada – possa desenvolver tumores intestinais em 11% dos casos.[24]

Anomalias associadas

Anomalias urológicas

Malformações urológicas: obstrução da junção pielocalicial, rim ectópico pélvico, rim em ferradura, agenesia renal, megaureter, estão presentes em cerca de um terço dos casos de extrofia de cloaca.[1] Existe uma prevalência de 100% de refluxo vesicoureteral bilateral decorrente de uma falha no desenvolvimento da junção ureterovesical em todo o espectro de extrofia-epispádia.

Anomalias espinhais e ortopédicas

A incidência de anomalias da coluna vertebral varia amplamente dentro do espectro CEE. Em crianças nascidas com extrofia, anomalias vertebrais ocorrem em cerca de 7% dos casos; pacientes recém-nascidos com extrofia de cloaca devem ter ultrassom e radiografia de coluna para definir as alterações individuais que variam desde hemivértebra a mielomeningocele (deformidades do pé torto, ausência de pés, deformidade da tíbia ou da fíbula e luxações do quadril). A ressonância magnética é mais recomendada para identificar anormalidades espinhais com acurácia em quase 100% dos pacientes com extrofia de cloaca.[25,26]

Além do exame clínico, uma avaliação radiográfica das articulações do quadril é de importância fundamental para todos os pacientes CEE. Apesar disso, ainda não há relatórios extraordinários sobre a displasia do quadril em longo prazo de acompanhamento da CEE. Observação deve ser mantida em mente ao planejar a reconstrução operatória da pelve; raios X da pelve pode ser útil para estimar a dimensão da diástase pubiana.

Anomalias gastrointestinais

Anomalias do trato gastrointestinal são predominantemente associadas com extrofia de cloaca: cólon atrésico de tamanho variável, é encontrado em 88-100% da extrofia de cloaca e onfalocele. Má rotação gastrointestinal ou duplicação, bem como síndrome do intestino curto, podem ser vistos em até 46% dos casos.[26]

Anomalias ginecológicas

Além de órgãos genitais femininos externos, como descritos acima a anatomia e função do útero e dos anexos são normais.[1,27] No entanto, o assoalho pélvico e fragilidade dos músculos elevadores, juntamente com a ausência dos ligamentos cardinais, predispõem mulheres para o prolapso vaginal ou uterino elevando em 50% dos casos. Anomalias de Müller são bastante comuns em extrofia de cloaca, respectivamente, de duplicação da vagina e útero, bem como agenesia vaginal.[1]

Reconstrução cirúrgica

Os objetivos da reconstrução cirúrgica da extrofia vesical visam a obtenção de continência urinária, manutenção da função renal normal e do trato urinário superior, reconstrução da genitália externa/parede abdominal com possibilidades de vida social e sexual normais.

O tratamento deve ser individualizado para cada paciente, com base em parâmetros clínicos, radiológicos e urodinâmicos. Pacientes cuja capacidade vesical (volume e complacência) não foi obtida, exige-se ampliação vesical/reservatórios continentes que em nosso meio é realizada com segmentos de alça intestinal às vezes com esfíncter artificial.[28,29]

A reconstrução cirúrgica da extrofia vesical, no momento atual pode ser feita em uma etapa ou em estágios:

Reconstrução em estágios

É o método de eleição por meio do qual nós reconstruímos a extrofia vesical. A reconstrução funcional da extrofia vesical em estágios foi proposta em 1952 por Sweetser e cols.[30] e difundida para centros referenciais que cuidam dessa patologia, incluindo três etapas cirúrgicas:[31-34]

1ª Cistorrafia e abdominoplastia;

2ª Reconstrução do colo vesical – para obtenção de continência urinária;

3ª Uretroplastia ou clitoroplastia.

Aspectos cirúrgicos

Primeiro estágio

Cistorrafia e abdominoplastia: nesse estágio o fechamento da bexiga é feito sem nenhuma tentativa de obter continência urinária; a bexiga extrófica é então transformada em epispádia incontinente. O objetivo do procedimento é permitir, simultaneamente, o desenvolvimento da capacidade volumétrica e funcional da bexiga e proteção da mucosa vesical de infecções, alterações metaplásicas e consequente fibrose muscular. Esse procedimento é realizado na idade de apresentação do paciente e preferencialmente no período neonatal.

Nessa mesma etapa realiza-se a abdominoplastia que consiste no fechamento do defeito parietal por meio da rotação medial de retalhos do hipogástrico, demarcados bilateralmente ao lado do defeito deixado pela extrofia, incluindo pele e aponeuroses dos músculos retos e oblíquos externos. Não realizamos osteotomia e a rotação de retalhos oferece vantagens promovendo a reconstrução do monte de Vênus com deslocamento medial de pele pilificada. A reconstrução torna a parede relativamente sólida e não retrai o pênis como na osteotomia; nesse ato são realizados herniorrafia, orquidopexia e onfaloplastia, quando necessário.[35,36]

Segundo estágio

Consiste na reconstrução do colo vesical (tubulização uretrotrigonal) para obtenção da continência urinária. A média de idade das crianças operadas situou-se ao redor de três anos e meio com capacidade vesical mínima superior a 80 cm^3.

A bexiga é distendida com soro fisiológico para facilitar a dissecção e por meio de incisão mediana longitudinal hipogástrica; dissecam-se amplamente as faces anteriores e laterais da bexiga junto ao colo; a bexiga é aberta por incisão longitudinal até o colo vesical, expondo-se o trígono vesical. Os ureteres são reimplantados bilateralmente ou com trajeto submucoso cranial, liberando o trígono vesical para tubulização. São feitas duas incisões longitudinais e laterais ao trígono vesical, desde o meato uretral, estendendo-se cranialmente na base da bexiga, até ultrapassar os meatos ureterais originais. Delimita-se assim retângulo na parede posterior da bexiga de 2 x 4 cm; lateralmente resseca-se a mucosa permanecendo uma faixa de mucosa central de 1 cm de largura por 4 cm de comprimento; a mucosa é tubulizada ao redor de sonda uretral nº 6 ou 8. O músculo é fechado sobre o tubo de mucosa, com pontos separados; o objetivo é construir um tubo muscular com "função esfincteriana". Completa-se o fechamento da bexiga com pontos separados e cistostomia como drenagem urinária. Depois de retirada da sonda uretral, a cistostomia permanece fechada estimulando a micção; a micção se inicia por gotejamento. O resíduo urinário continua sendo medido e, quando adequado, retira-se cistostomia.

Terceiro estágio

A neouretroplastia e clitoroplastia são realizadas quando a continência urinária é estabelecida. Em determinados pacientes nos quais a bexiga permanece com pequena capacidade após cistorrafia, realiza-se neouretroplastia ou constrição do colo vesical antes da cirurgia de Leadbetter com o objetivo de aumentar a resistência e promover aumento da capacidade vesical.

A partir de 1980, 81 pacientes com extrofia vesical clássica foram tratados por meio da reconstrução em estágios na Unidade de Urologia Pediátrica do Hospital das Clínicas de São Paulo. A faixa etária variou de 1 a 17 anos, sendo 63 do sexo masculino e 18 do sexo feminino; três pacientes perderam o seguimento ambulatorial.[37]

A cistorrafia neonatal foi feita em 12 recém-nascidos e nesse período o fechamento da parede abdominal foi realizada pela simples aproximação da sínfise pubiana, dada a maleabilidade óssea, dispensando a rotação dos retalhos hipogástricos de pele e aponeuroses.

A reconstrução do colo vesical foi utilizada no tratamento da incontinência urinária em 41 pacientes (35 masculinos e 6 femininos); cuja capacidade vesical variava de 50 mL até 160 mL (Tabela 1).

Trinta e nove por cento dos pacientes são continentes por mais de 4 horas; permanecem secos, sem uso de qualquer protetor urinário diurno e à noite a maioria tem perdas urinárias; 34,1% são continentes por períodos de 2 a 3 horas, não usam proteção (fraldas) ou a utilizam durante esportes ou esforços. Os incontinentes foram retubulizados e/ou submetidos a ampliação vesical (sete pacientes); três pacientes incontinentes se submeteram a ureterossigmoidostomia.

***Tabela 1**. Complicações precoces da reconstrução do colo vesical.*

Retenção urinária temporária	35,3%
Fístula vesicocutânea	7,3%
Anúria obstrutiva	2,4%
Pielonefrite aguda	4,8%

A retenção urinária aguda consiste em parâmetro de bom prognóstico para continência urinária; todos os pacientes com tal complicação temporária ficaram continentes. A cistostomia permanece por tempo prolongado, abrindo e fechando, estimulando a micção. As complicações tardias: 11,2% de unidades ureterais com refluxo vesicoureteral, 7,5% de unidades evidenciaram obstrução ureterovesical; 12,1% de pacientes desenvolveram obstrução do tubo uretrotrigonal e 17% litíase vesical. Esses dados são igualmente citados nos centros de referência de tratamento de extrofia vesical.

A avaliação urodinâmica tardia realizada somente em 25 pacientes, pela dificuldade de sondagem uretral; evidenciaram perfil pressórico uretral com amplitude média de 89,3 cmH_2O e uretral com extensão de 2,6 cm. A complacência vesical estava comprometida em todos os pacientes, em graus variáveis; sete deles submeteram-se a enterocistoplastia por alterações importantes da complacência vesical.[38,39]

Epispádia

O tratamento cirúrgico inicial depende da apresentação clínica do paciente; assim, quando a criança se apresenta no primeiro ano de vida, recomendamos que a abordagem inicial seja a reconstrução peniana, que consiste na uretroplastia (técnica de Cantwell-Ransley).[40] A placa uretral dorsal é separada lateralmente dos corpos cavernosos mantendo sua inserção glandar; os corpos cavernosos são desinseridos dos ramos descendentes do púbis até sua base. A placa uretral é fechada e fica em posição ventral. A curvatura dorsal é corrigida por meio de caverno-cavernostomia, suturando um corpo contra o outro acima da uretra que permanece em posição ventral. Quando necessário corrigir a incontinência urinária, o que ocorre em 80% das epispádias, a técnica utilizada é a mesma descrita no capítulo da extrofia vesical; a continência urinária satisfatória é alcançada em 70% dos pacientes.

Extrofia de cloaca

A estratégia cirúrgica consiste em três etapas, quando possível:

1) separar as 2 hemibexigas do trato intestinal e juntar as duas metades da bexiga, transformando em extrofia vesical clássica. O pequeno segmento de colo é tubulizado (colorrafia) e exteriorizado no flanco esquerdo – colostomia fecal. O fechamento da parede abdominal além dos retalhos hipogástricos descritos acima utilizou osteotomia ilíaca e fixador externo para retirar a tensão nas linhas de sutura.

2) O segundo estágio inclui ampliação vesical após 5 a 6 anos de idade.

3) No terceiro estágio procede-se a genitoplastia. Nossa casuística soma sete pacientes: 4 pacientes tornaram-se continentes, 3 submeteram-se a ampliação com fechamento de colo vesical e cateterismo do reservatório (procedimento de Mitrofanoff). Uma paciente com colostomia perineal foi a óbito por septicemia. A parede abdominal com osteotomia e fixador externo foi satisfatória em 100% dos casos.

Reconstrução da extrofia em única etapa

A reconstrução primária da extrofia vesical no recém-nascido, proposta por Grady[41] está alicerçada no conceito de que o defeito primário da extrofia de bexiga e cloaca é simplesmente uma herniação anterior da bexiga. Entretanto, o defeito não é somente essa "herniação", mas são conhecidas as alterações musculares da bexiga, tipo de colágeno, inervação neural, anormalidades envolvendo o assoalho pélvico, diástase pubiana, encurtamento dos ossos da pélvis. Nessa proposta cirúrgica, nenhuma tentativa é feita para reconstruir o colo vesical; os autores reforçam que a dissecção ampla da bexiga e uretra, como unidade única e colocação desse segmento, profundamente na cavidade pélvica, contribuem para a obtenção da continência urinária. Justificam que não há necessidade de reimplante ureteral, embora o refluxo vesicoureteral esteja presente em quase todos os pacientes; nessa idade a bexiga é imatura e o refluxo pode ser avaliado tardiamente.

Técnica cirúrgica

Bexiga

No sexo masculino a bexiga extrofiada é dissecada circunferencialmente dos planos de pele, aponeuroses e musculares; o peritônio deve ser amplamente liberado na cúpula para facilitar a interiorização da bexiga dentro da cavidade pélvica; cateteres de nelaton fino são inseridos nos ureteres. A dissecção prossegue de cada lado da bexiga, liberando-a profundamente dos ligamentos intersinfisiários, na diástase pubiana (Figuras 4 A a 4 F).

Placa uretral

Após demarcação com corante na placa uretral, são feitas duas incisões paralelas ao longo da placa, em direção à glande. Na base do pênis, as incisões dão continuidade à incisão circunferencial na bexiga.

Figura 4. *A – Extrofia vesical.*

A placa uretral é separada dos corpos cavernosos; a dissecção deve se iniciar na parte ventral dos corpos onde é mais fácil identificar e prosseguir em direção ao dorso do pênis. Modificamos a confecção da uretra, mantendo fixa a placa uretral na extremidade da glande. Dessa forma, seguimos os princípios propostos por Cantwell-Ransley-Lottmann[40] (Figura 4 B).

Figura 4. *B – Após dissecção circunferencial e cistorrafia; na uretra está sendo realizada a cirurgia de Cantwell-Ransley.*

O tecido esponjoso deve permanecer junto à placa uretral para preservar a irrigação sanguínea; os feixes neurovasculares são identificados lateralmente na fáscia de Buck, sobre os corpos cavernosos. A separação da placa uretral dos corpos cavernosos prossegue em direção ao tecido prostático permitindo mobilização posterior da próstata; os corpos cavernosos são liberados dos ramos descendentes do osso ísquio, permitindo o alongamento peniano e rotação medial dos corpos cavernosos sobre a futura neouretra.

A placa uretral é tubulizada com suturas interrompidas para evitar encurtamento; sobre cateter os corpos cavernosos suturados entre si medialmente, permitem que a uretra adquira posição ventral no pênis. A glandoplastia confere o efeito cosmético final do pênis; é feita ressecando-se o excesso de mucosa lateral à placa e a glande adquire sua forma cônica por meio de dois ou três planos de sutura com fios finos de PDS.

A tubulização uretral tem continuidade com a cistorrafia e a unidade bexiga-uretra é colocada profundamente na cavidade pélvica e abaixo da sínfise pubiana.

Essa manobra é que pode estabelecer a continência urinária. O pênis é recoberto por pele adjacente; entretanto pode ser necessário o uso de retalho pediculado de prepúcio para cobrir dorsalmente o pênis. A drenagem urinária é feita por meio de cateter uretral multiperfurado de silicone, por um período de 10 a 12 dias.

Figura 4. *C – Cistorrafia e neouretroplastia.*

Figura 4. *D – Abdominoplastia.*

Figura 4. *E – Períodos de continência com jatos urinários aos esforços.*

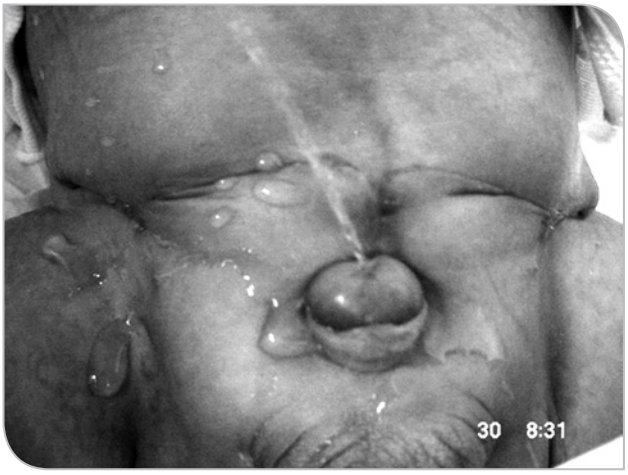
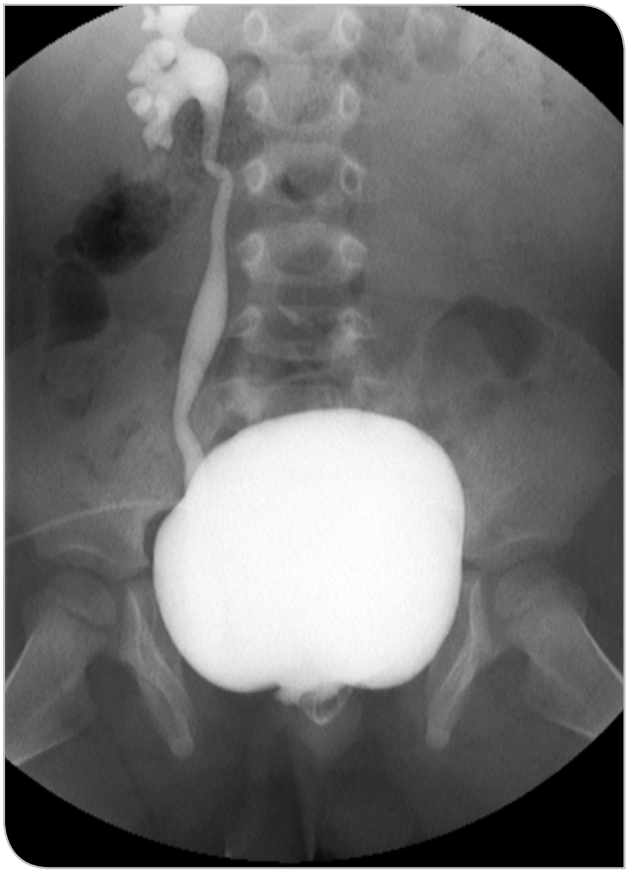


Figura 4. *F – Cistografia tardia mostrando desenvolvimento de capacidade.*



Para o fechamento da parede abdominal, em recém-nascido até 48h é possível aproximar a sínfise pubiana sem muita tensão e sem osteotomia; essa aproximação e mantida utilizando além da sutura interpubiana, faixas de contensão elástica ao nível da bacia e fêmur. Em crianças maiores utilizamos abdominoplastia com retalhos hipogástricos (Figura 5 A a 5 D). Nas reconstruções em etapa única, úteis no sexo masculino; podem ocorrer complicações: reextrofia completa, fístulas vesicouretrocutâneas. Extrofias virgens de tratamento, independentemente da idade podem ser reconstruídas em única etapa.

Até o momento realizamos 14 reconstruções no sexo masculino em etapa única, com tempo de seguimento de 5 anos, idade variando de 1 mês a 23 anos. Um caso evoluiu com reextrofia completa (em recém-nascido) e seis meses após foi igualmente refeita a reconstrução em única etapa. Duas crianças referenciadas, com idade acima de 2 anos, após reextrofia foram reconstruídas em tempo único, sem dificuldades e o fechamento da parede abdominal feito com rotação de retalhos de pele e aponeuroses. Outro caso que vale comentar, tratava-se de paciente com 23 anos sem nenhum tratamento anterior o qual foi reconstruído em única etapa, adicionando cirurgia de Young-Dees no colo vesical e hoje permanece continente entre 1 a 2 horas.

Figura 5. *A – Os retalhos hipogástricos são demarcados lateralmente ao defeito parietal após cistorrafia.*

Figura 5. *B – A pele é totalmente dissecada no plano aponevrótico mantendo inferiormente sua base fixa por onde entra a irrigação (aa. pudendas e circunflexas ilíacas superficiais).*

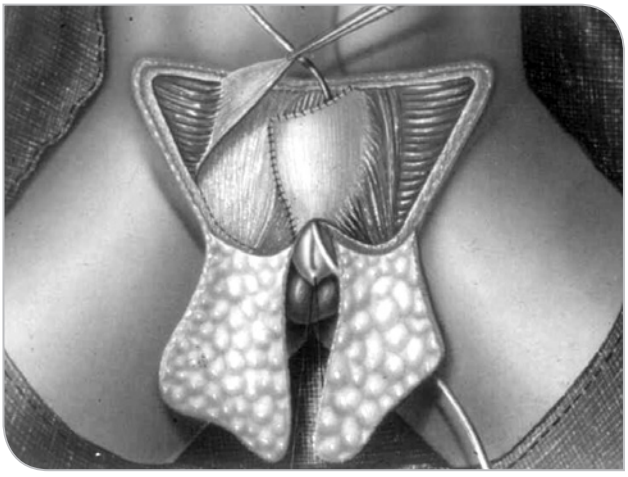


Figura 5. *C - São demarcados 2 retalhos de aponevrose dos mm. retos e oblíquos externos, mantendo a fixação nas bordas internas dos mm. retos. As aponevroses são dobradas medialmente entre si, configurando uma parede sólida.*

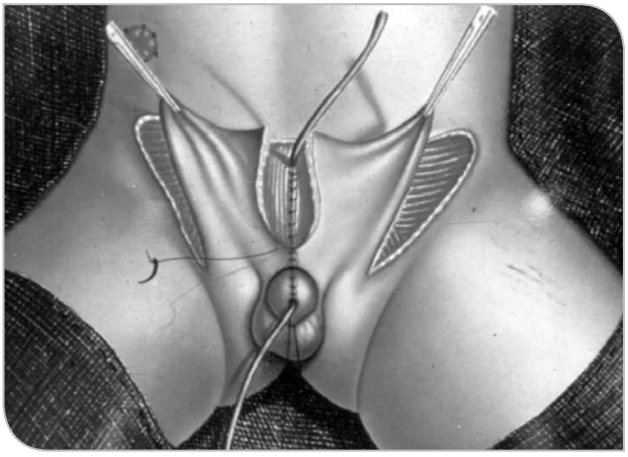
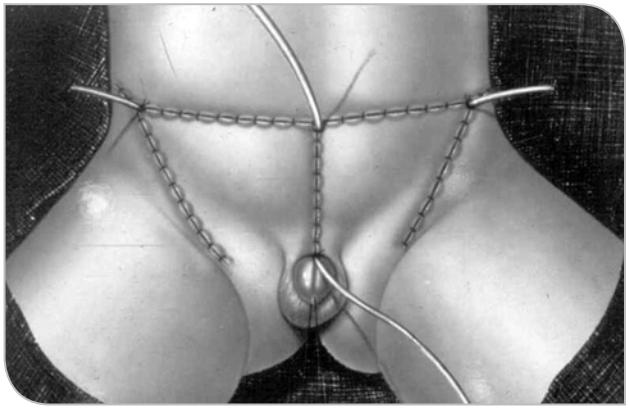


Figura 5. *D – Os retalhos de pele são deslizados medialmente e suturados entre si com sutura intradérmica.*



Conclusões

O tratamento da extrofia vesical representa um exemplo de como persistência e habilidade cirúrgica podem melhorar os resultados da cirurgia urinária reconstrutiva.

Cada paciente deve receber seguimento individualizado e personalizado, com cuidadosa avaliação dos dados radiológicos, clínicos e urodinâmicos para planejar as etapas da reconstrução.

Deve ser enfatizado que o sucesso na reconstrução está diretamente relacionado à experiência cirúrgica: esses pacientes devem ser operados em centros com cirurgiões experientes e disponíveis.

Urologistas e cirurgiões que recebem apenas um caso a cada dois a três anos devem encaminhá-los a centros especializados, oferecendo melhores possibilidades à criança de obter resultados funcionais mais adequados, uma vida psicológica e social normais.

A percentagem de sucessos é maior em casos primariamente virgens do que naqueles em que cirurgias prévias tenham sido realizadas.[42]

Referências

1. Gearhart JP.The bladder-epispadias- cloacal exstrophy complex.. In: Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE, ed . Urologia Pediátrica chap 32. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001. pp 511-546.
2. Jaffe, R.: Schoenfeld, A. And Oyadia, J. – Sonographic findings in the prenatal diagnosis of bladder exstrophy. Am. J. Obstet Gynecol, 1980, 162, 3 (675-78).
3. Cacciari, A; Pilu, G.L.; Mordenti, M; Ceccarelli, P.L. and Ruggeri, G. – Prenatal diagnosis of bladder exstrophy with transitional, squamous and muçus-producing differentiation. Br J Urol. 1998, (81), 173 – 174.
4. Gearhart, J.P. – The exstrophy - epispadias complex in the new millenium – Science, practice and policy. J. Urol. 1999;162, 1421-1423.
5. Orlow, L. Traitement operatoire de l'extrophie de la vessie: transplantation des uretères par le procédé de Maydl. *Rev Gynéc, 7*:795, 1903.
6. Trendelemburg, F. The treatment of ectopia vesicae. *Ann Surg, 44*:281, 1906.
7. Lasser, A, Acosta, AE. Colonic neoplasms complicating ureterosigmoidostomy. *Cancer, 35*:1218, 1975.
8. Arap , S. Ureterosigmoidostomy. In GLENN, JF (ed.). *Urologic Surgery.* 4. ed. Philadélphia: J. B. Lippincott, 1991, p. 1031.
9. Young, HH. A new operation for the cure of the incontinence associated with epispadias. *J Urol, 7*:1, 1922.
10. Dees, JE, Durhan, NC. Epispadias with incontinence in the male. *Surgery, 12*:621, 1942.
11. Golwasser, R, Barret, DM, Wein, AJ. Surgery of the neuropathic bladder. In LIBERTINO, JA. *Pediatric and adult reconstructive urologic surgery.* 2. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987, p. 419.
12. Young, HH. Exstrophy of the bladder. The first case in which a normal bladder and urinary control have been obtained by plastic operations. *Surg Gynecol Obstet, 74*:729, 1942.
13. Leadbetter , G. W.Jr. – Surgical correction of total urinary incontinence. J.Urol. 1964; 91, 261-266.
14. Johnston, JH, Kogan, SJ. The exstrophic anomalies and their surgical reconstruction. In Johnston, JH, Kogan, SJ (eds.). Current problems in surgery. Chicago: Year Book Medical, 1974, p. 1-39.
15. Arap, S, Gonçalves, ES, Gutierrez, EG, Goes, GM. Tratamento da extrofia de bexiga. I. Reconstrução plástica. Rev Ass Med Bras, *22*:61, 1976.
16. Merguerian, PA, MCLorie, GA, MCMullin, ND et al. Continence in bladder exstrophy: determinants of success. J Urol, 145:350, 1991.
17. Ives, E; Coffey, R and Carter, C. O . A family study of bladder exstrophy. J. Med. Genet., 17, 139-141, 1980.
18. Rickman, P.P.-The incidence and tretment of ectopia vesicae. Proc. Roy. Soc.Med. 54: 3 – 392, 1962.
19. Boyadjiev AS, Dodson JL, Radford CL, Ashrafi GH, Beaty TH, Mathews RI, Broman KW, Gearhart JP. Clinical and molecular characterization of the bladder exstrophy – epispadias complex: analysis of 232 families. BJU Int. 2004 Dec; 94(9): 1337 – 43.
20. Rudin, L, Tannenbaum, M, Latimmer, JK. Histologic analysis of the exstrophied bladder after anatomical closure. *J Urol, 108*:802, 1972.
21. Johnston, JH, Kogan, SJ. The exstrophic anomalies and their surgical reconstruction. In Johnston, JH, Kogan, SJ (eds.). *Current Problems in Surgery*. Chicago: Year Book Medical, 1974, p. 1.
22. Muecke, EC. Exstrophy, epispadias and other anomalies of the bladder. In Walsh, PC, Guittes, RF, Perlmutter, AD, et al. (eds.). *Campbell's urology.* 5. ed. Philadelfia: Saunders, 1986, p. 1856.
23. Johnston, JH. The exstrophic anomalies. In WILLIAMS, DI, JOHNSTON, JH (ed.). Paediatric urology. 2. ed. Londres: Butterworth, 1982, p. 299.
24. Vik, V.; Vigerharz, V.E.W. and Woodhouse, C.R.J. Invasive carcinoma in bladder exstrophy with transitional, , squamous and muçus-producing differentiation. Br J Urol. 1998, (81), 173 – 174.
25. Rösch WH, Hanisch And Hagemann M, Neuhuber W.L.. The innervation pattern of Characteristic in Bladder Exstrophy-epispadias private forms-complex. BJU. 2001; 87: 30.
26. Schober JM, Carmichael PA, Hines M, Ransley PG. the ultimate challenge of cloacal Exstrophy. J Urol 2002;. 167: 300-304.
27. Woodhouse CR, Hinsch R. The anatomy and reconstruction of the adult female genitalia in classical exstrophy Institute of Urology, London, UK. Br J Urol. 1997 Apr;79(4):618-22.
28. Arap S. Giron, A.M. Bladder exstrophy. *In* RETIK, AB, CUKIER(ed.) International perspectives in urology: pediatric urology.1ª ed., Cap.16. Baltimore: Willians & Wilkins, 1987, p. 282.
29. Arap, S.; Giron, AM – Bladder exstrophy: resconstrutive alternatives. AUA Update Series, Lesson 25, 1991; (10): 194.
30. Sweetser, T. H.;Chisholm, T.C. and Thompson, W.H. Exstrophy of the urinary bladder: discussion of the anatomic principles aplicable to its repair with a preliminary report of a case. Minn. Med., 1952; 35: 654-657.
31. Jeefs, R. D.;Guide, S.L,Oesch I. – The factors of succesfull exstrophy closure. J. Urol. 1972;127: 974-979.
32. Gearhart JP, Canning, D. A.; JEFFS, R.D.- Failed bladder neck reconstruction: options for management. J. Urol. 1991;146: 1082-1085.
33. Gearhart, J.P. – The exstrophy - epispadias complex in the new millenium – Science, practice and policy. J. Urol. 1999;162, 1421-1423.
34. Baird AD, Nelson CP, Gearhart JP. Modern staged repair of bladder exstrophy: A contemporary series. J Pediatr Urol. 2007;3(4):311-315.
35. Meyer KF, Freitas Filho LG, Martins DM, Vaccari M, Carnevale J. The exstrophy-epispadias complex: is aesthetic appearance important? BJU Int. 2004;93(7):1062-8.
36. Purves JT, Gearhart JP. Paraexstrophy skin flaps for the primary closure of exstrophy in boys: outmoded or updated? J Urol. 2008 Oct;180(4 Suppl):1675-8.
37. Giron, A . M. – Reconstrução da extrofia vesical em estágios: tratamento da incontinência urinária por meio da tubulização uretrotrigonal. Tese (Livre-Docência), Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo, 1990.
38. Hernandez DJ, Purves T, Gearhart JP. Complications of surgical reconstruction of the exstrophy-epispadias complex. J Pediatr Urol. 2008; 4(6): 460-6. Review.
39. Bhatnagar V, Dave S, Agarwala S, Mitra DK. Augmentation colocystoplasty in bladder exstrophy. Pediatr Surg Int. 2002; 18 (1): 43-49.
40. Lotttmann, H.B.; Yaqout and Melin.Y.: male epispadias repair: surgical and functional results with the Cantwell-Ransley procedure in 40 patients. J.Urol. 1999;162,1176-1180.
41. Grady, R.W.;Mitchell, M.E. – Complete primary repair of exstrophy. J. Urol. 1999;162, 1415-1425.
42. Merguerian, PA, McLorie , GA, McMullin, ND et al. Continence in bladder exstrophy: determinants of success. J Urol, *145*:350, 1991.

Capítulo 114

Dr. Francisco Tibor Dénes
Dra. Lílian Maria Cristofani
Dr. Ricardo Jordão Duarte
Dr. Roberto Iglesias Lopes

Uro-oncologia pediátrica

Palavras-chave: tumor de Wilms, rabdomiossarcoma, tumores testiculares

Introdução

Neste capítulo reservado às neoplasias geniturinárias serão abordados aqueles mais importantes na faixa etária pediátrica, especificamente os tumores renais, os rabdomiossarcomas geniturinários, os tumores testiculares e da adrenal.

Tumores renais

Entre os tumores renais da infância, o tumor de Wilms é o mais frequente, seguido pelo nefroma mesoblástico e outros, conforme demonstra a tabela 1.[1,2]

Tabela 1. *Tumores renais da infância: tipos histológicos e frequência.*[2]

Neoplasia renal	Frequência
Tumor de Wilms	85%
Nefroma mesoblástico	5%
Sarcoma de células claras	4%
Tumor rabdoide	2%
Miscelânea (carcinoma de células claras, adenoma, lipoma, linfoma, nefroma cístico, angiomiolipoma)	4%

Tumor de Wilms

O tumor de Wilms ou nefroblastoma é a neoplasia maligna geniturinária mais comum na infância. A incidência nos Estados Unidos é de 7 casos por milhão de crianças abaixo de 15 anos, e no Brasil varia de 4 a 15 casos por milhão, dependendo da região. O pico de incidência ocorre entre dois e três anos de idade.[3,4]

Algumas síndromes correlacionam-se com maior risco de desenvolvimento desse tumor, como a de Beckwith-Wiedemann, Denys-Drash, WAGR (Wilms, aniridia, malformações geniturinárias e retardo mental) e a hemi-hipertrofia corporal.[5] Mutações nos genes WT1 no cromossomo 11p13 e WT2 no cromossomo 11p15.5 estão presentes numa minoria dos tumores de Wilms. O gene WTX apresenta mutação em 29% dos pacientes. A perda da heterozigozidade (LOH) do cromossomo 1p e/ou 16q é um fator adverso de prognóstico.[6]

A maioria dos tumores de Wilms caracteriza-se por ter histologia trifásica, com um componente blastematoso, um componente epitelial e um componente estromal. A predominância epitelial é mais frequente em lactentes com doença localizada e tem bom prognóstico. O fator histológico mais importante no prognóstico é a presença de anaplasia, encontrada em 5% dos casos e caracterizada pela presença de múltiplas figuras mitóticas, aumento de tamanho e hipercromasia do núcleo. Sua presença, tanto focal quanto difusa, indica maior agressividade do tumor, mesmo quando localizados (estádios I e II).[7]

O tumor de Wilms se apresenta como massa abdominal assintomática, palpada pelos familiares em 90% dos casos. Hematúria macroscópica ocorre em 25% dos casos. Dor abdominal é descrita em 30% e hipertensão arterial em 60% dos pacientes. A ultrassonografia abdominal é o exame inicial, que confirma a presença de massa renal, mas é a tomografia computadorizada que fornece informações mais precisas para o diagnóstico e estadiamento desse tumor [Figura 1- tumor de Wilms antes (A) e após quimioterapia (B)]. A ultrassonografia com Doppler per-

mite a pesquisa trombo na veia renal ou cava. A tomografia de tórax é necessária para a detecção de metástases pulmonares. O diagnóstico diferencial inclui neuroblastoma, que acomete crianças na mesma faixa etária. A tabela 2 mostra o sistema de estadiamento utilizado nos tumores de Wilms.

Figura 1. *Tomografia computadorizada de abdômen demonstrando tumor de Wilms antes (A) e após (B) tratamento com quimioterapia neoadjuvante.*

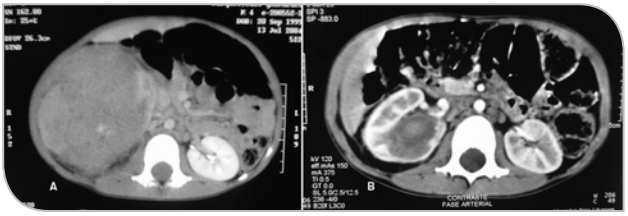


Tabela 2. *Sistema de estadiamento para o tumor de Wilms.*[8]

I - Tumor restrito ao rim
II - Tumor estendido além do rim acometendo a cápsula renal, mas sem ultrapassá-la, seio renal, e trombo na veia cava, mas completamente removido
III - Tumor residual local, incluindo margens positivas, linfonodos intra-abdominais com sinais de infiltração pela neoplasia, implantes peritoneais ou ruptura tumoral
IV - Metástases hematogênicas (pulmão, fígado, etc) ou linfonodos extra- abdominais
V - Tumor bilateral

Duas estratégias de abordagem inicial do tratamento do tumor de Wilms são mundialmente utilizadas: o sistema americano do "*National Wilms Tumor Study*" (NWTS) e o protocolo europeu da "*Société Internationale d'Oncologie Pediatrique*" (SIOP). A SIOP preconiza a quimioterapia pré-operatória, enquanto o NWTS advoga para os tumores unilaterais a abordagem cirúrgica inicial e a seguir quimioterapia. O argumento da SIOP é que a avaliação inicial por meio de imagens permite o diagnóstico e o estadiamento bastante acurados e a quimioterapia pré-operatória facilita a cirurgia, pois torna o tumor menos friável, de menores dimensões e com uma pseudocápsula que diminui o risco de ruptura tumoral. Em contrapartida, o NWTS ressalta que a cirurgia primária permite uma avaliação histológica precisa, sem influência das drogas antineoplásicas e um estadiamento detalhado, informações estas que orientam as etapas terapêuticas seguintes, além de uma acurada análise citogenética da neoplasia. Em longo prazo, os resultados de sobrevida de ambas estratégias são equivalentes com mais de 90% dos pacientes curados, reflexo da associação de quimioterapia, radioterapia e cirurgia.[8,9] No Brasil, o Grupo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms (GBTTW) segue o programa da SIOP.

A biópsia percutânea antes da quimioterapia não está indicada nos pacientes de idade compatível com tumor de Wilms, pois os recursos atuais de imagem apresentam uma margem de erro diagnóstico de menos de 5%. A biópsia está indicada quando as imagens tomográficas não permitem o diagnóstico seguro ou em crianças menores de seis meses ou maiores do que seis anos, faixas etárias em que outros tumores renais são mais frequentes.

A cirurgia clássica para o tumor de Wilms é a nefrectomia radical aberta, por acesso transperitoneal, sendo a opção terapêutica primária no protocolo do NWTS. Também é recomendada para tumores de grandes dimensões, particularmente para aqueles que não regridem satisfatoriamente com quimioterapia pré-operatória, bem como tumores bilaterais ou com trombos venosos, e ainda em lactentes menores de seis meses.[8,10] Amostras de linfonodos perihilares e interaortocavais devem ser obtidas em todos os casos, pois são imprescindíveis para o estadiamento correto e a orientação da conduta pós-operatória. Não há necessidade de linfadenectomia total.

Seguindo a experiência consolidada no tratamento dos tumores renais em adultos, estendemos os benefícios da técnica laparoscópica a pacientes selecionados portadores do tumor de Wilms. Aplicamos essa técnica em pacientes com tumores unilaterais e que apresentam uma redução significativa do tumor após a quimioterapia pré-operatória, com resultados muito animadores.[11,12] Os benefícios dessa técnica são o menor tempo de internação e uso de analgésicos, menor tempo de recuperação pós-operatória e melhores resultados estéticos.

Em 5 a 7% dos casos, o tumor de Wilms se apresenta como doença bilateral. Nessa situação, além da remoção e a cura da neoplasia, o objetivo do tratamento é a preservação da maior quantidade de tecido renal sadio possível ("*nephron sparing surgery*").[13] Inicialmente, realiza-se uma biópsia do tumor e após a quimioterapia pré-operatória por seis a oito semanas. Depois disso, o paciente é reavaliado por meio de imagens para planejar a cirurgia definitiva, que poderá ser uma nefrectomia total, parcial ou tumorectomia, sempre com o objetivo de remover totalmente a neoplasia, preservando o máximo possível de parênquima renal funcionante. Raramente há necessidade de nefrectomia radical bilateral, o que exigiria a pronta instalação de diálise e programação de transplante renal.

O tumor de Wilms pode se apresentar com trombo em veia renal, veia cava ou átrio em 4 a 10% dos casos, os quais são identificados por meio da ultrassonografia com doppler, tomografia computadorizada ou ressonância magnética.[8,10] Nesta situação, recomenda-se o uso de quimioterapia pré-operatória para uma eventual redução de tamanho tumoral e do trombo venoso. Os trombos nos vasos do hilo renal ou na cava inferior devem ser removidos por meio da abertura dos vasos abaixo do diafragma e remoção do trombo. Nos trombos acima do diafragma há necessidade de circulação extracorpórea, eventualmente com toracotomia e cardiotomia.

O tratamento pós-operatório depende do estadiamen-

to e também da análise histopatológica do espécimen e dos linfonodos removidos na cirurgia. Via de regra, os pacientes recebem quimioterapia adjuvante em todos os estágios, sendo que a radioterapia está indicada nos casos que apresentam metástases em linfonodos ou peritônio e nos casos em que ocorre rotura do tumor pré ou intraoperatória.[8,9]

Nefroma mesoblástico

É o tumor sólido mais comum no recém-nascido, também denominado hamartoma renal ou hamartoma leiomiomatoso. Geralmente esse tumor surge nos primeiros três meses de vida, com discreta predominância em meninos. Caracteriza-se por massa abdominal palpável e assintomática. Em alguns casos, o tumor já é detectado na ultrassonografia pré-natal, acompanhado de polihidrâminio, hidropsia e parto prematuro. Os exames de imagem demonstram massa intrarrenal, sólida, grande e envolvendo o seio renal, que pode conter áreas císticas, hemorrágicas e necróticas.[2] O tratamento baseia-se na nefrectomia com margens amplas em função da tendência infiltrativa do tumor. O prognóstico é bom, especialmente nos casos operados antes do sexto mês de vida.[14]

Tumor rabdoide do rim

Esse tumor é raro, com cerca de 80% dos casos ocorrendo em crianças menores de dois anos de idade. Há predominância do sexo masculino 1,5/1.[2,8] Lesões cerebrais concomitantes que ocorrem em poucos pacientes se assemelham a tumores neuroectodérmicos primitivos, que possuem a mesma mutação genética HSNF5/INI-1 encontrada no tumor rabdoide renal.[14]

Hematúria é um sintoma comum que faz pesquisar a origem. Frequentemente o diagnóstico se faz à custa dos sinais e sintomas causados pelas metástases, presentes em até 80% das crianças na fase do diagnóstico: pulmão, fígado e cérebro.[2,14] Exérese do tumor ou biópsia são necessárias para a definição do diagnóstico anatomopatológico. Este é um tumor agressivo, resistente a agentes quimioterápicos, e entre as drogas mais usadas destaca-se a VCR, ACTD, DOXO, CBDCA, ETO e radioterapia. A sobrevida em quatro anos varia de 20 a 36%.[8,15]

Sarcoma renal de células claras

Este tumor tem pico de incidência entre um a quatro anos de idade, predominando nos meninos (2:1). Não se conhece associação sindrômica ou familiar. Não há descrição de casos bilaterais.[2,14] Massa abdominal palpável é o principal sinal a ser investigado. Cerca de 15% a 60% dos casos apresentam metástases ósseas ao diagnóstico, razão pela qual a dor pode ser o sintoma inicial. Os métodos de imagem não permitem a diferenciação com o tumor de Wilms. O tratamento é nefrectomia radical associada a quimioterapia. Esse tumor é sensível aos agentes quimioterápicos e os índices de sobrevida atingem até 60% em cinco anos.[15]

Carcinoma renal

O carcinoma renal corresponde a 2 a 5% dos tumores renais pediátricos. De 0,5 a 2% de todos os carcinomas renais ocorrem em pacientes menores de 21 anos. A idade média do diagnóstico varia de 9 a 15 anos.[2,8,14] Pode estar associado à síndrome de von Hippel-Lindau, na qual os tumores tendem a ser múltiplos e de manifestação mais precoce.[2] Via de regra o carcinoma renal é de tamanho menor que o tumor de Wilms. A incidência dos diferentes tipos histológicos é distinta daquela dos adultos. A forma papilar ocorre em 20% a 50% dos casos de crianças e o restante é representado por carcinoma de células claras clássico.[8,14] Translocações genéticas são encontradas em 30% dos carcinomas renais na infância, a maioria envolvendo o cromossomo X p 11.2, resultando em fusões de *TFE 3*. Morfologicamente esses carcinomas parecem o tumor de células claras convencional, mas possuem áreas de arquitetura papilar. Atualmente formam classe distinta de carcinoma na classificação da OMS.[2,8]

As manifestações clínicas são similares às dos adultos: hematúria macroscópica indolor, dor no flanco, e massa palpável. Metástases para pulmões, fígado ou cérebro estão presentes em 20% dos pacientes ao diagnóstico.[2] O diagnóstico se realiza por métodos de imagem como a ultrassonografia, inicialmente, e tomografia computadorizada, que mostram lesão sólida intrarrenal pouco contrastada, com áreas de hemorragia, necrose e às vezes calcificações (Figura 2).

***Figura 2**. Tomografia computadorizada de abdômen em criança com carcinoma renal.*

O tratamento consiste em remoção cirúrgica completa do tumor pela nefrectomia radical, podendo ser realizada pela via aberta ou laparoscópica. A exérese dos linfonodos está indicada para estadiamento. A preservação da adrenal pode ser considerada nos tumores de polo inferior. O tumor é resistente à quimioterapia e radioterapia, sendo o tratamento das metástases um desafio. Novas drogas inibidoras da angiogênese e terapia imune (vacinas, interferon, interleucina II, sorafenibe, sirolimus) são alternativas, com limitados resultados

temporários. Estudos recentes indicam que a sobrevida em crianças com tumores metastáticos somente em linfonodos é mais provável (adultos 20% *versus* 72% em crianças por cinco anos).[8,15]

Carcinoma medular renal

É um tumor descrito recentemente, em 1995, que afeta adultos jovens da raça negra portadores de estigma falciforme. Esse tumor é agressivo com índices de metástase elevados, acarretando uma taxa de mortalidade próxima a 100%. O carcinoma medular renal é raro e o tratamento consiste em nefrectomia radical, por ser pouco responsivo a quimioterapia e radioterapia.[15]

Rabdomiossarcomas

Os rabdomiossarcomas (RMS) são tumores malignos originários da célula mesenquimal embrionária, que dá origem à musculatura estriada. Podem surgir em vários locais do corpo, mesmo naqueles em que o músculo estriado não é usualmente encontrado. No trato geniturinário, os rabdomiossarcomas acometem principalmente a bexiga, próstata, região paratesticular e a vagina.[16]

Os RMS compõem 4 a 8% das neoplasias malignas em paciente menores do que 15 anos e cerca de 21% deles acometem o trato geniturinário. A incidência anual nos Estados Unidos é de 4,5 casos/milhão de crianças abaixo de 15 anos. O pico de incidência é entre 2 e 5 anos de idade e mais da metade dos casos ocorre na primeira década de vida. A etiologia é desconhecida, mas alguns fatores ambientais são associados ao aumento do risco de desenvolver RMS, como hábito paterno de fumar, idade materna avançada, exposição intrauterina a raio X e uso de drogas ilícitas pela mãe. Malformações congênitas são descritas em até 32% das crianças portadoras de RMS, quando comparadas à população geral, cuja frequência é de 3%.[17]

Este é um grupo heterogêneo de tumores, que apresentam duas variáveis histológicas principais: embrionária (predominante) e a alveolar (Tabela 3). Os RMS de trato geniturinário podem apresentar histologia fusiforme e botrioide, são comuns em crianças menores de 10 anos, e têm prognóstico favorável. A histologia alveolar é mais frequente em adolescentes e confere uma menor chance de cura.[17] O subtipo alveolar de RMS é associado a duas translocações genéticas recíprocas, o que confere um prognóstico desfavorável a esta variedade histológica. A expressão difusa de miogenina no tumor pode ser um fator adverso na sobrevida. A ativação da via AKt-mTOR parece contribuir de modo favorável à sobrevida. Outras tirosina quinases, como EGFR, PDGFR-α/β, Bcl-2 e Bax também são expressas nos RMS e podem ser úteis para o futuro emprego de terapias-alvo no tratamento desses tumores.[18,19]

O quadro clínico depende da localização do tumor. Tumores paratesticulares se apresentam como massa escrotal não dolorosa, geralmente palpada ao acaso (Figura 3). Cerca de 40% dos pacientes com tumores paratesticulares têm envolvimento de linfonodos retroperitoneais. Tumores que surgem na bexiga e na próstata causam sintomas urinários, e o mais frequente é a retenção urinária (Figura 4). Em meninas, quando o tumor se origina da vagina ou colo uterino, pode ocorrer sangramento vaginal e exteriorização de massa pela vulva.[17]

Figura 3. *Rabdomiossarcoma paratesticular D em paciente de 12 anos. Aumento de volume escrotal com nódulo palpável (A), Orquiectomia radical por inguinotomia (B).*

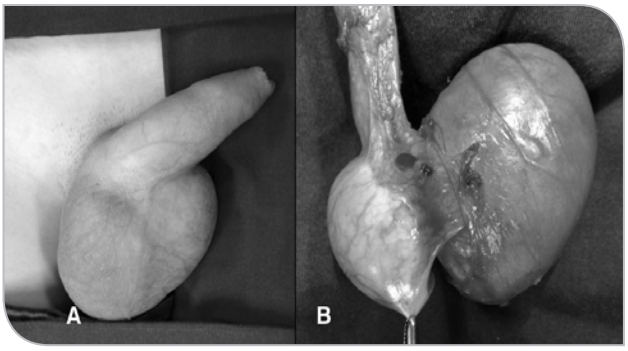
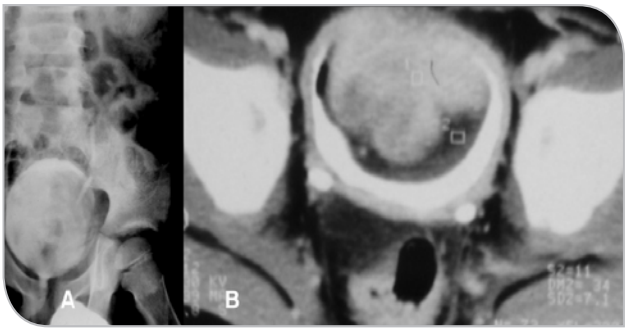


Figura 4. *Imagem cistográfica (A) e tomográfica (B) de rabdomiossarcoma vesical em menino de 4 anos de idade.*



A investigação por imagens, nos casos de bexiga, próstata e vagina, deve ser feita preferencialmente pela ressonância magnética da pelve. O tórax deve ser avaliado pela tomografia computadorizada. A cintilografia óssea é útil para pesquisa de metástases ósseas. O papel do "*positron emission tomographic scan*" (PET-CT) ainda está por ser determinado nesta neoplasia. Dados iniciais estimam uma sensibilidade de 77% a 100% para o tumor primário e de 62% a 77% para as metástases regionais ou à distância, com 83 a 95% de especificidade.[20]

O diagnóstico se confirma pela biópsia ou exérese da lesão. Nos tumores paratesticulares, inicia-se pela orquiectomia radical por via inguinal, sendo obrigatório o estadiamento com coleta de linfonodos femorais e ilíacos, principalmente em idade acima de 10 anos. Nas lesões vesicais ou prostáticas o acesso à massa pode ser tentado por meio de cistoscopia; em caso de impossibilidade realiza-se acesso por via aberta. Nas lesões

de vagina exteriorizadas, realiza-se biópsia do tecido vegetante. O material deve ser encaminhado para análise histopatológica, imunohistoquímica, citogenética e molecular. O princípio terapêutico é a cura com máxima preservação anatômica e funcional do órgão acometido, evitando-se procedimentos mutiladores e de grande morbidade. Após as avaliações de imagem e biópsia para definição histológica do tumor, realiza-se quimioterapia neoadjuvante. Em um segundo momento, após reavaliação que confirma a redução do tumor, pode-se realizar cirurgia definitiva, mais conservadora. O tratamento químio e radioterápico é definido pelo grau de disseminação da doença.[21]

O *Soft Tissue Sarcoma Committee* (STS) divide os pacientes em categorias de baixo, intermediário e alto risco, que orientam a conduta terapêutica.[21] A categoria de risco se baseia na idade, histologia, estadiamento pré-operatório TNM e classificação de grupo pós-operatória, definida pelo grau de ressecção e tumor residual. Considerando-se o tamanho do tumor, envolvimento de linfonodos, e metástases à distância (classificação de TMN), os tumores de bexiga e próstata são designados estádio II ou III, com base no tamanho (maior ou menor do que 5 cm), invasão de estruturas vizinhas ou envolvimento de linfonodos. Na ausência de metástases distantes, os tumores não vesicais ou prostáticos são designados estádio I, independentemente do tamanho do tumor ou envolvimento nodal (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3. *Estadiamento pré-cirúrgico (Soft Tissue Sarcoma Committee).*[22]

Estádio	Local	Tumor (T)	Tamanho	Linfonodo (N)	Metástases (M)
I	Órbita, cabeça e pescoço, paratesticular	T1 ou T2	A ou B	N0,N1,Nx	M0
II	Bexiga/próstata, extremidade, paramenín-geo e outros	T1 ou T2	A	N0,Nx	M0
III	Bexiga/próstata, extremidade, paramenín-geo e outros	T1 ou T2	A B	N1 N0,N1,Nx	M0
IV	Todos	T1 ou T2	A ou B	N0 ou N1	M1

Nota:

- T1-tumor confinado ao local de origem, (A) menor ou igual a 5 cm de diâmetro, (B) maior que 5 cm de diâmetro;
- T2- extensão e/ou aderência ou infiltração local, (A) menor ou igual a 5 cm de diâmetro, (B) maior que 5 cm de diâmetro;
- Linfonodos: N0 linfonodos regionais negativos; N1linfonodos regionais positivos, Nx linfonodos em situação desconhecida; Metástases M0 sem metástases à distância, M1 metástases presentes.
-

Tabela 4. *Classificação pós-cirúrgica de grupo (Soft Tissue Sarcoma Committee).*[22]

Grupo 1	Doença localizada, completamente removida, sem resíduo microscópico
A	Confinada ao local de origem, completamente removida
B	Infiltração além do local de origem, completamente removida
Grupo 2	Ressecção macroscópica total
A	Ressecção macroscópica com evidência de lesão residual microscópica
B	Doença regional com envolvimento de linfonodos, completamente ressecada, sem resíduos microscópicos
C	Resíduos microscópicos locais e ou linfonodos residuais
Grupo 3	Ressecção incompleta ou biópsia, com massa residual
Grupo 4	Metástases a distância

O papel da cirurgia é decisivo na evolução dos pacientes porque o controle local da doença tem correlação com o prognóstico. A ressecção completa do tumor primário é o ideal. Embora imprecisa, recomenda-se a avaliação de margens cirúrgicas na sala de operação por meio de exame anatomopatológico, além de coleta de linfonodos para estadiamento. Nos tumores de bexiga e próstata, cerca de 70% se originam da bexiga e é possível salvar a função vesical em cerca de 50-60% dos casos pela cistectomia parcial, com sobrevida livre de doença na maioria dos casos. Tumores de cúpula vesical são mais facilmente ressecados. Lesões mais baixas ou extensas, resistentes a quimioterapia requerem reimplante de ureteres ou eventual ampliação ou substituição vesical.[23] Os tumores de vagina respondem bem à quimioterapia, sendo raramente necessárias ressecções mutiladoras. Os tumores paratesticulares devem ser tratados com orquiectomia radical, sendo que crianças maiores de 10 anos necessitam ser submetidas a linfadenectomia retroperitoneal ipsilateral para estadiamento, antes da quimioterapia. Aqueles com linfonodos positivos devem ser submetidos a quimioterapia e eventual radioterapia. Com esse esquema multimodal, obtem-se sobrevida de 90% dos pacientes.[24]

O esquema básico de quimioterapia baseia-se em vincristina, actinomicina D e ciclofosfamida para os pacientes de baixo risco. O grupo de risco intermédio pode receber o mesmo esquema, acrescentado de ifosfamida ou etoposide. Pacientes com doença de alto risco recebem combinação de ifosfamida, etoposide e doxorubicina. A

combinação de vincristina/irinotecano pode ser útil em tumores metastáticos. A terapia-alvo para receptores de mTOR (rapamicina, tensirolimus e everolimus) e IGF-1R está em investigação. Crianças com tumores de baixo risco têm sobrevida acima de 90% em cinco anos. Casos de risco intermediário têm sobrevida variável entre 55% a 70%. Os casos de alto risco têm menos de 50% de chances de sobreviver cinco anos (Figura 2 e tabela 3).[24-26]

Tumores de testículo

Os tumores de testículo na criança são menos frequentes que na idade pós-puberal. Apresentam incidência anual de 5,9 / 100.000 meninos com menos de 15 anos, com pico aos 2 anos de idade. Constituem 2% dos tumores pediátricos, sendo que em dois terços dos casos as lesões são benignas[27,28] (Tabela 5).

Tabela 5. *Frequência relativa dos tipos tumorais registrados no "Prepuberal Testis Tumor Registry".*[29]

Tipo de tumor	No	%	Potencial de malignidade
Tu. de células. vitelínicas	244	62	Maligno
Teratoma	92	23	Benigno
Estromal indiferenciado	16	4	Ocasionalmente maligno
Cisto epidermoide	13	3	Benigno
Células juvenis da granulosa	11	3	Benigno
Células de Sertoli	10	3	Maligno nas crianças maiores
Células de Leydig	5	1	Benigno
Gonadoblastoma	4	1	Comumente benigno

Em 88% dos pacientes a manifestação é de aumento volumétrico de testículo, devendo-se excluir processos inflamatórios, hérnia, hidrocele, cistos epididimários e principalmente torção testicular.[29] A avaliação ultrassonográfica confirma a presença de massa, porém não distingue afecções benignas das malignas, embora alguns tumores tenham características específicas, como os teratomas e os cistos epidermoides. O exame físico complementar é importante, pesquisando-se sinais de virilização ou feminização, Nos casos confirmados de neoplasia maligna, é necessário pesquisar metástases retroperitoneais ou pulmonares com a tomografia de abdômen e tórax. A alfa-fetoproteína (AFP) é um importante marcador tumoral em crianças com mais de oito meses de idade, estando elevado nos tumores de saco vitelínico. A gonadotropina coriônica (β-HCG) raramente está elevada nos tumores pré-puberais. O estadiamento baseia-se em estudos de imagem, marcadores tumorais e achados patológicos. O tratamento habitual inicial é a orquiectomia radical, reservando-se a orquiectomia parcial apenas aos casos confirmados de teratoma ou cisto epidermoide, que são considerados benignos nas crianças pré-puberais.[30]

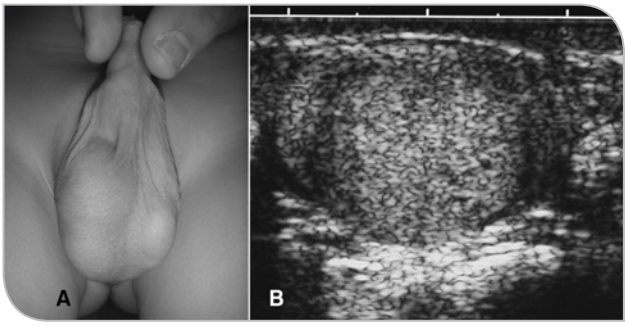
Tumor de saco vitelínico

É o tumor mais comum em crianças menores de dois anos, manifestando-se como massa sólida associada à elevação da AFP.[28] A maioria dos casos se apresenta com doença localizada, e apenas em 4-6% ocorrem metástases pulmonares ou retroperitoneais, evidenciadas por exames de imagem ou pela persistência de níveis elevados de AFP após a orquiectomia. A orquiectomia radical é curativa nos casos de doença localizada, sendo que se o estadiamento pós-operatório com estudos de imagem e dosagem de AFP for normal, não há necessidade de tratamento adjuvante.[31] Os casos com adenopatia retroperitoneal ou AFP elevadas devem ser tratados com quimioterapia com base em cisplatina, etoposide e bleomicina, cujos resultados em termos de sobrevida atingem 100% em seis anos.[31-33]

Teratoma

É o segundo tumor pré-puberal mais frequente, com pico de incidência aos 13 meses de idade.[31] Ao contrário de teratoma de adultos, os da infância têm comportamento benigno.[34] Embora inespecífico, o achado ultrassonográfico de cistos pode sugerir o diagnóstico (Figura 5). Como já mencionado previamente, o tratamento é cirúrgico, podendo ser realizada uma cirurgia conservadora com ressecção do nódulo e preservação do testículo, exceto nos casos com sinais evidentes de puberdade, quando está indicada a orquiectomia radical.[35]

Figura 5. *Teratoma em menino de 11 meses (A), com imagem ultrassonográfica da lesão (B).*



Cisto epidermoide

São compostos inteiramente de epitélio produtor de queratina, o que permite na maioria dos casos a identificação pela ultrassonografia, em função do aspecto que lembra as camadas de uma cebola.[36] Esse tumor provavelmente representa um teratoma monodérmico, e tem uma evolução benigna, podendo ser tratado com cirurgia conservadora.[27,29,30]

Tumores estromais

São muito raros na infância. São representados pelas seguintes linhagens.[37]

- **Tumores de células de Leydig:** ocorrem entre cinco e 10 anos de idade, são benignos, mas podem se manifes-

tar pela virilização. Podem ser tratados com orquiectomia parcial.

- **Tumores de células de Sertoli:** ocorrem entre 4 meses e 10 anos. Embora hormonalmente inativo na maioria dos casos, pode ocasionalmente causar ginecomastia ou puberdade precoce. Não há casos de doença metastática nessa faixa etária, mas em crianças maiores pode haver disseminação da doença. Desse modo, a orquiectomia simples pode ser curativa nas crianças menores, mas nas maiores o estadiamento por imagens é importante para identificar metástases.
- **Tumor de células juvenis da granulosa:** assim denominado pela presença de células que lembram a camada granulosa do ovário juvenil. Ocorrem principalmente no primeiro semestre de vida, e estão associados a alterações do cromossomo Y. Pode haver associação com ambiguidade genital. O tratamento é a orquiectomia simples.
- **Tumor estromal indiferenciado:** apresentam áreas de neoplasia estromal associadas a regiões indiferenciadas de células fusiformes com alto índice de mitose. A maioria dos casos é benigna, podendo haver malignidade nas crianças maiores. O tratamento rotineiro é a orquiectomia, sendo necessário tratamento adjuvante nos casos confirmados de malignidade.

Gonadoblastoma

Pacientes com desordens de diferenciação sexual (DDS) apresentam uma maior incidência de tumores gonadais na presença do cromossomo Y, principalmente quando associados a disgenesia e criptorquidia. Embora predominem na idade pós-puberal, ocorrem raramente na infância. São geralmente benignos e assintomáticos, porém podem estar associados a virilização. Se não forem extirpados, podem evoluir para o disgerminoma, que tem características malignas. O tratamento é a gonadectomia por via laparoscópica, que deve ser realizada profilaticamente nos pacientes com as características descritas acima.[37,38]

Tumores de adrenal

A adrenal pode ser sítio de vários tipos de tumores benignos e malignos, tanto primários quanto metastáticos. O achado incidental de tumores de adrenal ("incidentalomas") tem aumentado significativamente com os exames de rotina e atinge cerca de 8,7% em autópsias. Entre os "incidentalomas" no adulto, aproximadamente 80% têm adenoma não funcionantes, 5% apresentam síndrome de Cushing subclínica, 5% têm feocromocitomas e 1% têm aldosteronoma. Menos de 5% dos pacientes têm um carcinoma adrenocortical e 2,5% têm uma lesão metastática, com o restante dos casos correspondendo a ganglioneuromas, mielolipomas e cistos benignos. Em crianças, predominam os neuroblastomas e os adenomas adrenais como as lesões mais frequentes da adrenal.[39]

A avaliação inclui investigação clínica completa, inclusive hormonal, para identificar lesões adrenais funcionantes. A tomografia computadorizada ou ressônancia magnética é obtida para determinar o local, o tamanho e a extensão do tumor, bem como a presença de eventuais trombos venosos, infiltração de órgãos vizinhos e de metástases à distância.

Pacientes com lesões adrenais medulares funcionantes e neuroblastomas devem ser submetidos a cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG). Na suspeita de feocromocitoma, utilizam-se alfabloqueadores para controle da pressão arterial e betabloqueadores para controle da frequência cardíaca. Os cuidados anestésicos de pacientes com feocromocitoma incluem monitorização invasiva contínua da pressão arterial intraoperatória e controle da frequência cardíaca com hidratação adequada, bem como o uso titulado de nitroprussiato e betabloqueadores (juntamente com pausa cirúrgica) conforme necessário.[39]

Neuroblastomas

A adrenal é o sítio mais comum de envolvimento dos tumores de origem de células ganglionares. Esses tumores incluem o ganglioneuroma (benigno), o neuroblastoma (maligno) e ganglioneuroblastoma (intermediário). Neuroblastoma e ganglioneuroblastoma ocorrem mais frequentemente em crianças, enquanto o ganglioneuroma tende a ocorrer em adolescentes e adultos jovens. Neuroblastoma é o tumor adrenal maligno mais comum na infância, consiste de neuroblastos primitivos e pode surgir dentro do plexo simpático ou medula adrenal. Ocorre mais comumente durante os primeiros 10 anos de vida, com cerca de 80% em crianças menores de 5 anos. O neuroblastoma tende a se infiltrar e às vezes invade os vasos e órgãos adjacentes, podendo sofrer hemorragia e necrose. Cerca de 70% dos doentes têm doença metastática no diagnóstico. A conduta em crianças pequenas é expectante, pois podem regredir e desaparecer, sendo indicada a adrenalectomia laparoscópica para casos com persistência ou progressão.[40]

Adenomas

Geralmente de caráter benigno em crianças, são detectados quando funcionantes, manifestando-se pelas alterações hormonais que produzem (virilização, síndrome de Cushing ou hipertensão). Após investigação clínica, que inclui estudos hormonais, a adrenalectomia laparoscópica pode ser realizada com excelentes resultados. Em todos os pacientes, os sintomas clínicos são resolvidos com a cirurgia[41] (Figura 6). Pacientes com tumores não funcionantes ou que não preenchem critérios de ressecção podem ser seguidos clinicamente, devendo ser avaliados radiologicamente a cada 3 a 6 meses no primeiro ano e depois anualmente, por pelo menos 5 anos. Em caso de aumento progressivo do tumor, in-

dica-se a cirurgia.[38,39] Em adultos, sabe-se que tumores com mais de 4 cm têm maior risco de carcinoma adrenal. Embora seja difícil definir o que é um grande tumor em crianças, casos evidentes e com exames de sugestivos de malignidade como heterogeneidade, invasão vascular e/ou de órgãos adjacentes, "*washout*" lento nos exames de imagem, devem ser submetidos a ressecção cirúrgica. A cirurgia laparoscópica nesses casos tem maior risco de recidiva e mortalidade.[39]

Figura 6. *Imagem tomográfica de tumor de adrenal esquerda em menina de 5 anos (A), com virilização da genitália (B). Ressecção do tumor realizada por videolaparoscopia.*

Feocromocitomas

São tumores raros em crianças e adolescentes. Estes, contudo, têm uma maior frequência de tumores bilaterais que os adultos (20% *versus* 5-10%). A maioria dos feocromocitomas são esporádicos, mas pode ser herdada como traço autossômico dominante e familiar. Feocromocitomas familiares estão associados com síndromes, como neoplasia endócrina tipo 2, doença de Von Recklinghausen, Von Hippel-Lindau e Sturge-Weber. Manifesta-se pela alteração dos níveis pressóricos, palpitação e sudorese, decorrente do excesso de produção de catecolaminas. O tratamento clássico é a ressecção da adrenal tumoral, no entanto, nos últimos anos, a adrenalectomia parcial laparoscópica vem ganhando terreno como terapia de primeira linha para pequenos tumores adrenais. Está amplamente justificada na abordagem de pacientes com as síndromes hereditárias supracitadas, uma vez que esses tumores são frequentemente bilaterais e podem recorrer, e uma ressecção econômica da adrenal é desejável para se evitar a reposição de corticoide. Caso lesões adrenais contralaterais metacrônicas se desenvolvam após uma adrenalectomia unilateral, a adrenalectomia parcial laparoscópica também pode ser considerada.[41]

Referências

1. Spreafico F, Bellani FF. Wilms' tumor: past, present and (possibly) future. Expert Rev Anticancer Ther 2006; 6:249-258.
2. Lowe LH, Isuani BH, Heller RM et al. Pediatric renal masses: Wilms' tumor and beyond. Radiographics 20:1585-1603 (2000).
3. Breslow NE, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms tumor. Med Pediatr Oncol 1993; 21:172-181.
4. de Camargo B, de Oliveira Santos M, Rebelo MS, de Souza Reis R, Ferman S, Noronha CP, Pombo-de-Oliveira MS.Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. Int J Cancer. 2010 ;126(3):715-20.
5. Geller JI. Genetic stratification of Wilms' tumor. Cancer 2008; 113:893-896.
6. Castellino SM, Martinez-Borges AR, McLean TW. Pediatric genitourinary tumors. Curr Opin Oncol 2009: 21: 278-283.
7. Perlman EJ. Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist. Pediatric and Developmental Pathology 2005:8: 320-338
8. Ross J . Wilms Tumor-Updated strategies for evaluation and management. Contemporary Urology 2006; 18-29.
9. Ko EY, Ritchey ML. Current management of Wilms tumor in children. J Pediatr Urol 2009: 5: 56-65.
10. Cristófani LM, Duarte RJ, Almeida MT, Odone Filho V, Maksoud JG, Srougi M. Intracaval and intracardiac extension of Wilms' tumor. The influence of preoperative chemotherapy on surgical morbidity. Int Braz J Urol. 2007; 33(5): 683-689.
11. Duarte RJ, Dénes FT, Cristófani LM, Giron AM, Odone Filho V, Arap S. Laparoscopic nephrectomy for Wilms tumor after chemotherapy: initial experience. J Urol. 2004; 172:1438-40.
12. Duarte RJ, Dénes FT, Cristófani LM, Odone Filho V, Srougi M. Further experience with laparoscopic nephrectomy for Wilm's tumour after chemotherapy. Br J Urol. 2006; 98:155-9.
13. Davidoff AM, Giel DW, Jones DP, et al. The feasibility and outcome of nephron –sparing surgery for children with bilateral Wilms tumor. Cancer 2008: 112: 2060-2070.
14. Ahmed HU, Arya M, Levitt G, Duffy PG, Mushtaqi I, Sebire N. Part I: primary malignant non-Wilms' renal tumours in children. Lancet Oncol 2007: 8: 730-37)
15. Ahmed HU, Arya M, Levitt G, Duffy PG, Sebire N., Mushtaqi I, Part II: treatment of primary malignant non-Wilms' renal tumours in children. Lancet Oncol 2007: 8: 842-48.
16. Leaphart C, Rodeberg D. Pediatric surgical oncology:management of rhabdomyosarcoma. Surg Oncol 2007, 16:173-185.
17. Loeb DM, Thornton K, Shokek O. Pediatric soft tissue sarcoma. Surg Clin North Am 2008, 88: 615-627.
18. Naini S, Etheridge KT, Adam SJ, Qualman SJ, Bentley RC, Counter CM, Linardic CM. Defining the cooperative genetic changes that temporally drive alveolar rhabdomyosarcoma. Cancer Res 2008, 68:9583-9588.
19. Leaphart C, Rodeberg D . Pediatric surgical oncology: Management of rhabdomyosarcoma Surgical Oncology 2007; 16: 173–185.
20. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, Ruf J, Furth C, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. J Clin Oncol 2007, 25:5435-5441.
21. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, Donaldson SS, Pappo AS, Qualman SJ, Wiener ES, Maurer HM, Crist WM .Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. J Pediatr Hematol Oncol. 2001, 23:215-220.
22. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruyman FB, Breneman J, Qualman SJ, Wiener E, Wharam M, Lobe T, Webber B, Maurer HM, Donaldson SS. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: Results for Patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol 2001, 19: 3091-3102.
23. Cecchetto G, Carretto E, Bisogno G, Dall'Igna P, Ferrari A, Scarzello G, Donfrancesco A, Alaggio R, Indolfi P, Carli M. Complete second look operation and radiotherapy in locally advanced non-alveolar rhabdomyosarcoma in children: A report from the AIEOP soft tissue sarcoma committee.Pediatr Blood Cancer. 2008, 51:593-7.
24. Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JI, et al. Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma? Semin Pediatr Surg 2001;10:146–52.
25. Rodeberg D, Paidas C. Childhood rhabdomyosarcoma. Semin Pediatr Surg 2006, 15:57-62.

26. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruyman FB, Breneman J, Qualman SJ, Wiener E, Wharam M, Lobe T, Webber B, Maurer HM, Donaldson SS. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: Results for Patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol 2001, 19: 3091-3102.
27. Pohl HG, Shukla AR, Metcalf PD, et al. Prepubertal testis tumors: actual prevalence rate of histological types. J Urol 2004;172:2370–2.
28. Walsh TJ, Grady RW, Porter MJ, et al. Incidence of testicular germ cell cancers in U.S. children: SEER program experience 1973 to 2000. Urology 2008;68:402–5.
29. Kay R. Prepubertal testicular tumor registry. Urol Clin North Am. 1993 :20(1):1-5.
30. Metcalfe PD, Farivar-Mohseni J, Farhat W, et al. Pediatric testicular tumors: contemporary incidence and efficacy of testicular preserving surgery. J Urol 2003;170:2412–6.
31. Mann JR, Pearson D, Barrett A, et al. Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group's malignant germ cell tumor studies. Cancer 1989;63: 1657–67.
32. Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: a Pediatric Intergroup Study–Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891. J Clin Oncol 2004; 22: 3563–9.
33. Cushing B, Giller R, Cullen JW, et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study—Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. J Clin Oncol 2004;22:2691–700.
34. Grady RW, Ross JH, Kay R. Epidemiological features of testicular teratoma in a prepubertal population. J Urol 1997;158:1191–2.
35. Rushton G, Belman AB, Sesterhenn I, et al. Testicular sparing surgery for prepubertal teratoma of the testis: a clinical and pathological study. J Urol 1990;144: 726–30.
36. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. Mod Pathol 2005;18(Suppl 2):S61–79.
37. Ross JH. Testicular tumors, in Gearhart J, Rink R, Mouriquand P (Eds.): Pediatric Urology . Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp. 896-907.
38. Dénes FT, Cocuzza MA, Schneider-Monteiro ED, Silva FA, Costa EM, Mendonça BBB, Arap S. The laparoscopic management of intersex patients: the preferred approach. BJU Int. 2005 Apr; 95(6):863-7.
39. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons: Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas. Endocr Pract 2009; 15(5):450-3.
40. Rha SE, Byun JY, Jung SE, et al. Neurogenic tumors in the abdomen: tumor types and imaging characteristics. Radiographics 2003; 23(1): 29-43.
41. Lopes RI, Dénes FT, Bissoli J, et al. Laparoscopic adrenalectomy in children. J Pediatr Urol 2012; 8(4): 379-85.

Urologia Brasil

Seção XII

Técnicas cirúrgicas contemporâneas

CAPÍTULO 115
Princípios de cirurgia robótica e laparoscópica em urologia 1030
Dr. Hamilton de Campos Zampolli

CAPÍTULO 116
Adrenalectomia 1047
Dr. Eduardo Franco Carvalhal e
Dr. Gustavo Franco Carvalhal

CAPÍTULO 117
Nefrectomia e nefroureterectomia aberta 1058
Dr. Henrique Sarmento Barata e
Dra. Franscine Gerson Carvalho

CAPÍTULO 118
Nefrectomia e nefroureterectomia laparoscópica e robótica 1069
Dr. Romolo Guida Junior,
Dr. Bruno Lopes Cançado e
Dr. Ricardo Castellani de Mattos

CAPÍTULO 119
Cirurgia reconstrutiva do rim e ureter (pieloplastia, calicoplastia, substituição de ureter) 1084
Dr. Wladimir Alfer Jr. e
Dr. José Roberto Colombo Jr.

CAPÍTULO 120
Uso de segmentos intestinais na reconstrução urinária em crianças 1092
Dr. Samuel Dekermacher e
Dr. Lisieux Eyer de Jesus

CAPÍTULO 121
Uso de segmentos intestinais na reconstrução urinária em adulto 1106
Dr. Fernando G. Almeida e
Dr. João Paulo Zambon

CAPÍTULO 122
Cistectomia radical 1115
Dr. Rodrigo Sousa Madeira Campos,
Dr. Gustavo Cardoso Guimarães e
Dr. Thiago Borges Marques Santana

CAPÍTULO 123
Prostatectomia radical retropúbica aberta 1123
Dr. Miguel Srougi e Dr. Alberto A. Antunes

CAPÍTULO 124
Prostatectomia radical perineal 1131
Dr. Renato Prado Costa e
Dr. Guilherme de A. Prado Costa

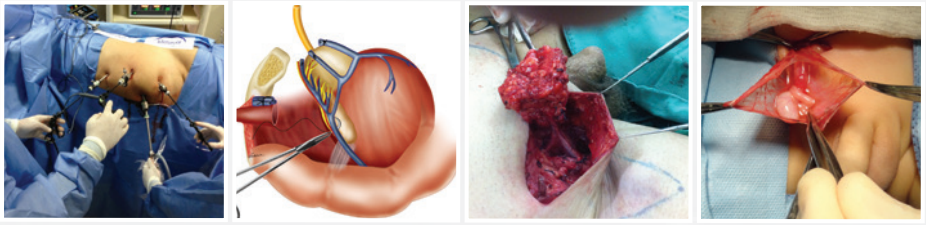
CAPÍTULO 125
Prostatectomia radical laparoscópica e robótica 1139
Dr. Rafael Ferreira Coelho,
Dr. Anuar Ibrahim Mitre e
Dr. Fábio César Miranda Torricelli

CAPÍTULO 126
Cirurgia da hiperplasia da próstata: retropúbica e transvesical 1150
Dr. Aday Coutinho,
Dr. Aday Silva Coutinho e
Dr. Raphael Anis Feres

CAPÍTULO 127
Ressecção Transuretral (RTU): Técnica das calhas 1156
Dr. Geraldo de Campos Freire

CAPÍTULO 128
Ressecção transuretral de tumor de bexiga (RTUB) 1163
Dr. Paulo Rodrigues

CAPÍTULO 129
Cura cirúrgica da incontinência urinária feminina 1175
Dr. Pedro Vasconcellos Saraiva



CAPÍTULO 130
Cirurgia da incontinência urinária masculina 1183
Dr. Valter José Fernandes Müller e
Dr. Heleno Augusto Moreira da Silva

CAPÍTULO 131
Colocação de esfíncter urinário 1191
Dr. Flavio Trigo Rocha

CAPÍTULO 132
Próteses penianas 1199
Dr. Carlos Teodósio Da Ros

CAPÍTULO 133
Reconstrução vaginal e abdominal para prolapso pélvico 1203
Dr. Cássio Luis Zanettini Riccetto,
Dra. Elaine Bronzatto e
Dra. Juliane de Fátima Agostini Tiecher

CAPÍTULO 134
Cirurgia das vesículas seminais 1217
Dr. Fernando Lorenzini
Dr. Eduardo F. Melchioretto e
Dr. Eduardo Zanchet

CAPÍTULO 135
Correção da fístula uretro (FUV) e vesicovaginal (FVV) 1223
Dr. Samuel Dekermacher
Dr. Enrique Covarrubias Loyaza e
Dra. Vivian Dekermacher

CAPÍTULO 136
Amputação de pênis 1229
Dr. José de Ribamar Rodrigues Calixto,
Dra. Giovanna Valéria Bello Cordeiro e
Dr. Giullianno Lopes de Moura

CAPÍTULO 137
Linfadenectomia inguinal e pélvica ... 1234
Dr. Antonio Augusto Ornellas

CAPÍTULO 138
Linfadenectomia retroperitoneal 1247
Dr. Franz Campos,
Dr. Felipe Lott e
Dr. Gustavo Ruschi

CAPÍTULO 139
Correção cirúrgica da curvatura peniana 1256
Dr. Paulo Henrique Egydio e
Dr. Franklin Emmanuel Kuehhas

CAPÍTULO 140
Orquiectomia radical 1264
Dr. Marcelo Langer Wroclawski,
Dr. Alexandre Den Julio e
Dr. Ariê Carneiro

CAPÍTULO 141
Orquidopexia 1272
Dr. Fábio Martins e
Dr. Marcelo Braz

CAPÍTULO 142
Uretroplastia no adulto 1282
Dr. Sérgio Ximenes e
Dr. Julio Geminiani

CAPÍTULO 143
Hipospádia 1290
Dr. Marcelo Pereira Braz e
Dr. Fábio Martins

CAPÍTULO 144
Microcirurgia dos dutos deferentes .. 1298
Dr. Jorge Hallak

CAPÍTULO 145
Estética genital e princípios da cirurgia de transgenitalização 1314
Dr. Eloísio Alexsandro da Silva e
Dr. Luis Otávio Amaral Duarte Pinto

Capítulo 115

Dr. Hamilton de Campos Zampolli

Princípios de cirurgia robótica e laparoscópica em urologia

Palavras-chave: laparoscopia, cirurgia robótica, da Vinci, LESS, NOTES

Introdução

Em 1876 era fundado o *Johns Hopkins Hospital*, em Baltimore, EUA. Dentre os seus quatro pródigos fundadores, William Halsted, Howard Kelly, William Welch e William Ostler, foi o canadense, considerado o "Pai da Medicina Moderna", Sir Willian Ostler, que com sua visão humanística e dedicada à prática médica passa a desafiar os grandes cirurgiões da época, acostumados às grandes incisões, a refinarem o seu ofício, tendo em mente o conceito de oferecer tratamentos com a menor agressividade possível, obrigatoriamente, menos danosos que a própria doença.[1,2] A partir de então, os cirurgiões buscam incessantemente adquirir refinamento e habilidade técnica, que aliada a inovações tecnológicas, possam promover maior eficiência terapêutica com operações mais precisas, menor morbidade e rápida convalescença. Este ideal apresentou maior evolução nos últimos 25 anos, quando a cirurgia minimamente invasiva conquistou e firmou seu papel, tornando-se padrão no tratamento de diferentes patologias urológicas, bem como de outras especialidades médicas.[2]

O conceito de mínima invasão em cirurgia associa-se a eficácia comparável aos procedimentos padronizados por via aberta, agregando-se a menor dor pós-operatória, rápida recuperação, redução das complicações relacionadas à ferida operatória, menor sangramento, menor tempo de hospitalização, resultados cosméticos superiores e, em alguns casos, menor custo.[3]

Na urologia, a primeira nefrectomia laparoscópica, realizada em 1991 por Clayman[4] foi um marco. A partir daí houve um grande incremento no número de procedimentos laparoscópicos e, o que antes restringia-se a procedimentos ablativos, tornou-se também opção para cirurgias reconstrutivas de maior complexidade, em campos videolaparoscópicos mais restritos e com ângulos menos ergonômicos.[3,5]

As instituições acadêmicas foram o berço do desenvolvimento da cirurgia laparoscópica e robótica, cujas técnicas têm sido continuamente validadas e melhoradas. Subsequentemente, um número crescente de instituições tem publicado estudos comparando procedimentos laparoscópicos e robóticos com seus homólogos por via aberta, mostrando eficácia equivalente, eficiência aceitável, além das já descritas vantagens de menor agressão cirúrgica. A adoção, nos últimos 15 anos, do ensino exaustivo da laparoscopia, em programas de residência médica, com treinamento e tutoria bem estabelecidos, levou a padronização e reprodutibilidade de resultados, transformando a cirurgia videolaparoscópica em "padrão ouro", ou excelente opção para o tratamento das patologias das adrenais, rins, ureter, bexiga, linfonodos e próstata.[2,3,6]

Desafios da cirurgia laparoscópica pura

O principal benefício da cirurgia laparoscópica está no fato de minimizar o trauma relativo ao acesso cirúrgico, entretanto, diversos obstáculos devem ser superados para que esta finalidade seja alcançada. O manuseio do instrumental laparoscópico, assim como a ergonomia, deverão ser aprendidos em adição à técnica cirúrgica laparoscópica propriamente dita. O cirurgião deverá aceitar que a destreza e visualização do campo operatório serão com-

prometidos, os múltiplos graus de liberdade de movimentos das mãos serão reduzidos a apenas 5[7], em particular a limitação de movimento da ponteira dos instrumentos em apenas 2 planos.[8] Instrumentos rígidos, movimentos contraintuitivos e imprecisos, visão em espelho e em duas dimensões, e o desconforto ergonômico geram grande estresse físico e emocional ao cirurgião.[9-11] Tais desafios podem levar a recusa da adoção da cirurgia laparoscópica para determinados procedimentos, a despeito de seus potenciais benefícios ao paciente.[12,13] Essas dificuldades tornam-se ainda mais evidentes nos procedimentos de portais únicos - LESS (*LaparoEndoscopic Single-Site Surgery*), ou através de orifícios naturais - NOTES (*Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery)*.[14]

Benefícios da cirurgia laparoscópica assistida por robô

Com o objetivo de superar os obstáculos da cirurgia laparoscópica pura, soma-se ao armamentário cirúrgico a assistência robótica com a adoção do "da Vinci Surgical System®" (DV). Dentre outros, o sistema devolve ao cirurgião a visão estereoscópica em 3 dimensões o que melhora significativamente a destreza cirúrgica, de acordo com modelos experimentais.[15-17] Os instrumentos apresentam ampla liberdade de movimentos, e a articulação das ponteiras reproduz fielmente a gama de movimentos das mãos do cirurgião, que embora distantes do paciente, manuseiam o instrumental de forma natural e intuitiva na cavidade abdominal. A posição do cirurgião no console é ergonômica, mantendo mãos e cotovelos descansados, e um filtro de tremor estabiliza braços robóticos e os instrumentos. Essas características do DV propiciam movimentos delicados, permitindo a realização de suturas e anastomoses de maneira fácil, eficiente e segura.[18-22]

Cirurgia laparoscópica assistida por robô: história

O desenvolvimento de robôs para uso na medicina advém da demanda, de cirurgiões e pacientes, em atingir melhor técnica e habilidade cirúrgica, com o menor grau de invasão, incorporando tecnologias avançadas de informática e engenharia robótica.[23]

O primeiro relato da utilização de robôs com finalidade médica, foi em 1985, por Kwoh et al.[24] utilizando um Puma 560 industrial para realização de biópsias neurocirúrgicas mais precisas. Em 1987, Davier et al. realizaram uma ressecção transuretral de próstata utilizando a mesma máquina, o que originou o desenvolvimento do PROBOT®, que, autonomicamente realizou RTUs de próstata em uma pequena série de casos.[25] Em 1993, a *Computer Motion Inc*., obteve a aprovação do AESOP® pelo FDA (*Food and Drug Administration*) americano, um braço robótico comandado por voz, que, adaptado à mesa cirúrgica, controla a óptica e câmera nos procedimentos laparoscópicos.[3]

Desde 1960, as Forças Armadas Americanas e a NASA (*National Aeronautics and Space Administration*) trabalhavam em projetos conceituais de telecirurgia, a serem utilizados em campos de batalha ou em missões espaciais. Associados à *Stanford Research Institute*, desenvolveu-se o conceito de robô do tipo mestre-escravo, que resultou nos sistemas robóticos ZEUS® e "da Vinci®".

Introduzido em 1998, o ZEUS® foi utilizado, em 2001, para a realização da primeira telecirurgia transatlântica até hoje realizada. O cirurgião Jaques Marescaux, a partir de Nova York, EUA, realizou uma colecistectomia em um paciente internado no Hospital Universitário de Estrasburgo na França. A cirurgia, conhecida como "Operação Lindbergh", somente foi realizada, quando a equipe responsável pela logística, conseguiu diminuir o *delay* entre os movimentos do cirurgião e a resposta robótica a 150 milissegundos.[26]

Em 1995, foi criada a *Intuitive Surgical Inc.,* que veio a desenvolver o "*da* Vinci Surgical System®". Este robô manteve o conceito mestre-escravo, agregou um sistema óptico binocular que permitia visão tridimensional, e a revolucionária articulação das ponteiras dos instrumentos denominada Endowrist®, capaz de oferecer 7° de liberdade de movimentos e 90° de articulação, reproduzindo o movimento das mãos e punhos humanos. O DV foi aprovado pelo FDA em 2000 e nesse mesmo ano, Bindes et al. realizaram a primeira prostatectomia radical robótica, logo seguidos por outros centros europeus.[3,27]

Em 2001, o FDA aprovou o uso do DV para tratamento cirúrgico do câncer prostático. Naquela ocasião, a quase totalidade das prostatectomias radicais era realizada por via aberta. A dificuldade técnica para sua realização por via laparoscópica, particularmente a dissecção meticulosa dos feixes vásculo-nervosos e a anastomose vesicouretral (que, por sua complexidade requerem grande habilidade, árduo treinamento e longa curva de aprendizado) distanciava os cirurgiões dessa modalidade de tratamento; assim, os urologistas receberam com grande entusiasmo a disponibilização do DV para esta finalidade. Os laparoscopistas menos experientes sentiram-se mais confortáveis ao notar que poderiam realizar o procedimento de maneira mais eficiente e menos desafiadora que a laparoscopia pura, enquanto outros migraram diretamente da cirurgia aberta para a assistida por robô, confiantes em poder realizar um procedimento minimamente invasivo para o tratamento do câncer de próstata.[3,28]

Em 2003, a *Intuitive Surgical Inc*. adquiriu a *Computer Motion Inc.,* e suspendeu o desenvolvimento do ZEUS® em favor do DV. Assim, o DV, atualmente na versão Si HD, tornou-se a única opção de robô com finalidade cirúrgica disponível no mercado mundial.

A partir daí, ocorreu uma vertiginosa explosão no número de prostatectomias radicais videolaparoscópicas as-

sistidas por robô (PRAR), especialmente nos EUA, onde estima-se que mais de 89% das prostatectomias sejam realizadas por essa técnica na atualidade.[29,30]

Após a aceitação dos benefícios da robótica para a cirurgia ablativa da próstata, a assistência do robô expandiu-se para nefrectomias parciais e cistectomias, e, mais recentemente, às cirurgias reconstrutivas como pieloplastias, reimplantes ureterais, uretero-uretero anastomoses[31] e derivações urinárias intracorpóreas.[32]

No Brasil, a cirurgia robótica teve início em 2008, quando os 2 primeiros sistemas chegaram aos Hospitais Albert Einstein e Sírio-Libanês, ambos em São Paulo. Durante os dois primeiros anos, a imensa maioria das cirurgias realizadas foram urológicas, especialmente prostatectomias radicais. Pouco a pouco, ginecologia, cirurgia geral, aparelho digestivo, cirurgia de tórax, cabeça e pescoço, cirurgia cardíaca e neurocirurgia foram iniciando a experiência no universo da robótica em solo brasileiro. Desde 2010, o número de PRAR realizadas no Hospital Albert Einstein é maior que o das prostatectomias por via aberta (153 contra 33 em 2010). Atualmente existem 7 sistemas instalados no Brasil, sendo apenas 1 em hospital público, o Instituto Nacional do Câncer no Rio de Janeiro. O Hospital do Câncer de Barretos deverá instalar seu sistema brevemente.

A cirurgia minimamente invasiva atualmente aperfeiçoa plataformas para o acesso por meio de um único portal na denominada LESS ou R-LESS (LESS robótico).[33]

Seleção de pacientes

Embora a cirurgia laparoscópica pura ou assistida por robô esteja geralmente associada a diminuição da dor e morbidade operatória, deve-se lembrar de que há um considerável potencial para complicações graves, muitas vezes semelhantes ao da cirurgia aberta convencional. Assim, é essencial ao paciente a compreensão do risco inerente a tais procedimentos, alguns deles exclusivamente relacionados a laparoscopia ou robótica como a embolia gasosa fatal, hipercapnia, crepitação pós-operatória, pneumotórax, lesão intestinal térmica ou falha mecânica do robô. A conversão para cirurgia aberta, em geral, pode ser evitada com a colocação de um ou mais portais, ou até um dispositivo para assistência da mão, entretanto, um sangramento severo, lesão intestinal, incapacidade de progredir nos tempos cirúrgicos ou risco iminente para o paciente, podem indicar a conversão \ qualquer momento da cirurgia.[2]

Uma cuidadosa seleção de pacientes, bem como a identificação de possíveis contraindicações, são vitais para o sucesso dos procedimentos laparoscópicos e robóticos. A experiência e principalmente o bom senso do cirurgião permitirão uma progressão segura na cirurgia minimamente invasiva de forma geral.[34]

A pesquisa da história de cirurgias prévias bem como a observação da localização e extensão de cicatrizes abdominais são etapas iniciais da seleção de pacientes. A avaliação cardiológica e anestesiológica são habituais para pacientes que serão submetidos a anestesia geral, e avaliação pneumológica, com prova de função pulmonar e gasometria arterial, é mandatória naqueles portadores de DPOC severa. Nesses pacientes, devemos considerar a utilização do gás hélio como alternativa ao CO_2.[2,34]

Contraindicações absolutas para cirurgias laparoscópicas

As contraindicações absolutas para cirurgia laparoscópica são as mesmas de cirurgias por outra via de acesso, como coagulopatias incorrigíveis e doença cardiopulmonar severa descompensada[35], infecção da parede abdominal, hemoperitônio ou hemoretroperitônio maciço, peritonite generalizada ou ascite neoplásica. Quadro de obstrução intestinal poderá ser contraindicação a não ser que a indicação cirúrgica seja o tratamento de bridas e aderências.[2]

Contraindicações relativas para cirurgias laparoscópicas

Devem indicar potenciais dificuldades técnicas e orientar o risco-benefício do procedimento laparoscópico.

- ***Obesidade mórbida*:** não é considerada uma contraindicação, entretanto, o comprimento inadequado de instrumentos, limitação de movimentos, necessidade de manter maior pressão do pneumoperitônio e pobre orientação anatômica associam-se a maiores taxas de complicações[36], embora para cirurgias renais e adrenais, sejam inferiores às da cirurgia aberta[37,38], mesmo para procedimentos complexos, como nefrectomia parcial[39,40] e nefroureterectomia.[41] A prostatectomia radical, laparoscópica ou robótica em homens obesos, embora factível, associa-se a maior risco de complicações perioperatórias (26% contra 5%). Pacientes obesos tiveram maior taxa de trombose venosa profunda e embolia pulmonar (10%), e menor probabilidade de adquirir continência urinária aos 3, 6, e 9 meses de acompanhamento.[42]
- ***Cirurgias abdominais extensas ou cirurgias pélvicas*:** deve-se considerar a abordagem subcostal, utilizando o ponto de Palmer (localizado 2 a 3 cm abaixo do arco costal esquerdo na linha hemiclavicular)[43], o ponto simétrico do lado direito, os pontos localizados a 2 a 3 cm mediais e craniais às espinhas ilíacas anterossuperiores de cada lado, ou ainda, utilizar a técnica aberta de *Hasson* para o acesso primário, com o objetivo de reduzir o risco de perfuração intestinal e lesão de grandes vasos.[44] O acesso retroperitoneal é uma opção segura para abordagem de rins ou ureteres.[45]
- ***Fibrose pélvica*:** em função de cirurgias, peritonite ou radioterapia praticamente inviabilizam o acesso laparoscópico.[46]
- ***Hepatomegalia ou esplenomegalia*:** considerar os outros pontos de inserção da agulha de *Veress* ou, preferencialmente utilizar a técnica aberta de *Hasson.*

- ***Ascite benigna:*** maior risco de lesão intestinal dada a maior proximidade das alças ao peritônio anterior.
- ***Gravidez*****:** geralmente requerem uma punção mais cefálica do trocarte. O ponto de Palmer é frequentemente o local preferido de acesso. A pressão do pneumoperitônio deve ser mantida ao redor de 10 mmHg, diminuindo o risco de hipercapnia e acidose materna. O segundo trimestre é um período preferencial para a cirurgia eletiva. Após a 20ª semana de gestação, a possibilidade técnica de realizar procedimentos laparoscópicos diminui significativamente. Tanto a nefrectomia laparoscópica e adrenalectomia foram realizados com sucesso em gestantes.[47-49]
- ***Hérnias:*** uma hérnia diafragmática pode resultar em vazamento de CO_2 para o mediastino, que eventualmente, podem resultar em comprometimento respiratório ou tamponamento cardíaco.[50] Qualquer evidência de hérnia umbilical não corrigida ou corrigida cirurgicamente ou deve excluir esses sites para obtenção do pneumoperitônio.
- ***Aneurisma de ilíaca ou aorta*****:** a inserção da agulha de *Veress* deve ser no ponto de Palmer. Naturalmente, o acesso aberto com a técnica *Hasson* pode ser empregado.

Preparo intestinal

Para retroperitonioscopias ou extraperitonioscopias, nenhum preparo intestinal é necessário. Para laparoscopias puras ou robóticas, recomenda-se dieta líquida e a realização de um enema na véspera do procedimento.[51] Se segmentos intestinais forem ser utilizados na cirurgia, deve-se proceder um preparo intestinal completo, retrógrado e anterógrado, associado a antibioticoprofilaxia.

Exames de imagem

A avaliação por TC ou RNM pré-operatória pode ser útil na determinação de relações anatômicas, e é obrigatória na cirurgia oncológica. Para a programação de nefrectomia parcial ou no paciente com obstrução da JUP, a angiotomografia com reconstrução em 3D pode ser útil para definir claramente a vascularização renal e, no caso de uma massa renal, pode delinear claramente o plano ideal e profundidade de dissecção. Para a última situação, vista coronal e sagital devem ser solicitadas.[34]

Equipamentos

Para criar uma imagem laparoscópica, quatro componentes são necessários: laparoscópio, fonte de luz, câmera e monitor. Os laparoscópios mais comumente utilizados são de 0º ou 30º (variação de 0 a 45 graus) e estão disponíveis nos tamanhos 2,7-10 mm (mais comumente, 5 ou 10 mm). Sistemas laparoscópicos com visão 3D oferecem ao cirurgião a vantagem da percepção de profundidade. Esses sistemas utilizam-se de duas lentes que duplicam a percepção de 3D dos dois olhos, mantendo, desta forma, uma visão binocular. O sistema de visão laparoscópica 3D atualmente disponível é o "InSite Vision System®" (*Intuitive Surgical*), que fornece o sistema óptico/laparoscópico para o DV. O laparoscópio e a câmera são controlados pelo braço robótico sob o controle direto do cirurgião. As ópticas disponíveis atualmente para 3D são de 0º e 30º, 12 mm e 8,5 mm (Figura 1).

Figura 1*. InSite Vision System – Sistema óptico binocular para o da Vinci - ©[2013] IntuitiveSurgical, Inc.*

Há um sistema laparoscópico 3D também disponível para cirurgia videolaparoscópica pura, o "EndoSite 3Di®", no qual o cirurgião utiliza uma espécie de capacete, com pequenas telas de vídeo, para exibir a imagem em 3D. Esses sistemas devem ser acoplados a robôs de controle de câmera como o AESOP®, já que pequenas movimentações desta óptica causam bastante desconforto e vertigem ao cirurgião.[52]

Para laparoscopia pura, a torre laparoscópica, que abriga o monitor, fontes de luz e insuflador, podem ser adaptados a diferentes procedimentos. Centros cirúrgicos mais modernos possuem sistemas integrados, monitores ajustáveis presos ao teto, alguns com controles sensíveis ao toque.

Qualquer centro cirúrgico moderno pode acomodar o sistema robótico DV (Figura 2). Este é composto por um console, que é a estação de trabalho de onde o cirurgião manipula os braços e instrumentos robóticos, através de 2 "*joysticks*" ou "mestres", que reproduzem fielmente os movimentos das mãos. Os 5 pedais permitem controlar o sistema óptico binocular (1 para posicionamento e 1 para foco), ajustar a posição dos braços robóticos, dos "mestres" e intercambiar os braços em uso (*clutch*). O acionamento das fontes de energia (bisturi monopolar, bipolar, harmônico ou laser) também é feito por pedais. No console também se ajusta a ergonomia de acordo com o biotipo do cirurgião, seleciona-se o filtro de tremor (3 níveis), escolhe-se a orientação da óptica (0°, 30° para baixo ou 30° para cima) e escolhe-se a mão que controlará um determinado braço robótico; assim, se for necessário o cruzamen-

to dos instrumentos dentro da cavidade, será possível, por exemplo, utilizar a mão direita para o controle de um braço à esquerda e vice-versa, permitindo que a mão controle o instrumento visualmente posicionado do seu mesmo lado, extremamente útil para os procedimentos de R-LESS. O segundo elemento do DV é o carro do paciente. A primeira geração dispunha de apenas com 3 braços robóticos; as gerações que se seguiram, "da Vinci S®", "da Vinci S HD®" e "da Vinci Si HD®", apresentam 4 braços que acoplam-se a trocartes especialmente desenhados para uso com o sistema, além do da óptica. Finalmente a torre laparoscópica, com monitor para o auxiliar, fonte de luz, insuflador e os componentes da sistema óptico e de câmeras. Adicionalmente, um segundo monitor pode ser conectado ao sistema, para acompanhamento e tutoria durante os procedimentos robóticos, por meio do qual o "*mentor*" pode desenhar, diretamente na tela sensível ao toque, instruções para a cirurgia, que serão imediatamente visualizadas pelo cirurgião em treinamento, no console.

Figura 2. *Sistema robótico "da Vinci Si HD", 2 consoles, carro do paciente e torre laparoscópica - ©[2013] IntuitiveSurgical, Inc.*

Instrumental, artefatos e dispositivos

Trocartes

Uma grande variedade de modelos, descartáveis ou permanentes, está disponível e estes devem ser cuidadosamente escolhidos pelo cirurgião, dependendo da cirurgia, anatomia do paciente, possíveis dificuldades e disponibilidade oferecida pelo hospital. Os modelos podem variar de 3 a 20 mm de diâmetro e 5 a 20 cm de comprimento. Válvulas de fluxo de sentido único permitem a troca de instrumental sem grande perda de gás. Válvulas multisseladas permitem a passagem de instrumentos de 5 mm, ou maiores sem perda de gás. Os trocartes especialmente desenvolvidos para o DV, são permanentes, de 8 mm ou de 5 mm de diâmetro; os primeiros, mais frequentemente utilizados.

Os trocartes com lâminas vão sendo substituídos pelos modelos de ponta romba, com mecanismo dilatador fascial, mais seguros, que oferecem menor risco de danos aos vasos da parede abdominal e herniações,[53] como do "Endo Tip System®" (Karl Storz). Em formato espiral, como um saca-rolhas, é introduzido pela parede abdominal com movimentos rotacionais. É ainda mais seguro contra danos à parede ou órgãos intracavitários, além de fixar-se muito bem na posição desejada e impedir o escape de gás.[2,54]

Os trocartes primários, e alguns secundários, devem possuir um sistema de válvula lateral para manter a insuflação da cavidade, e um mecanismo contra formação de vácuo durante a retirada dos instrumentais.

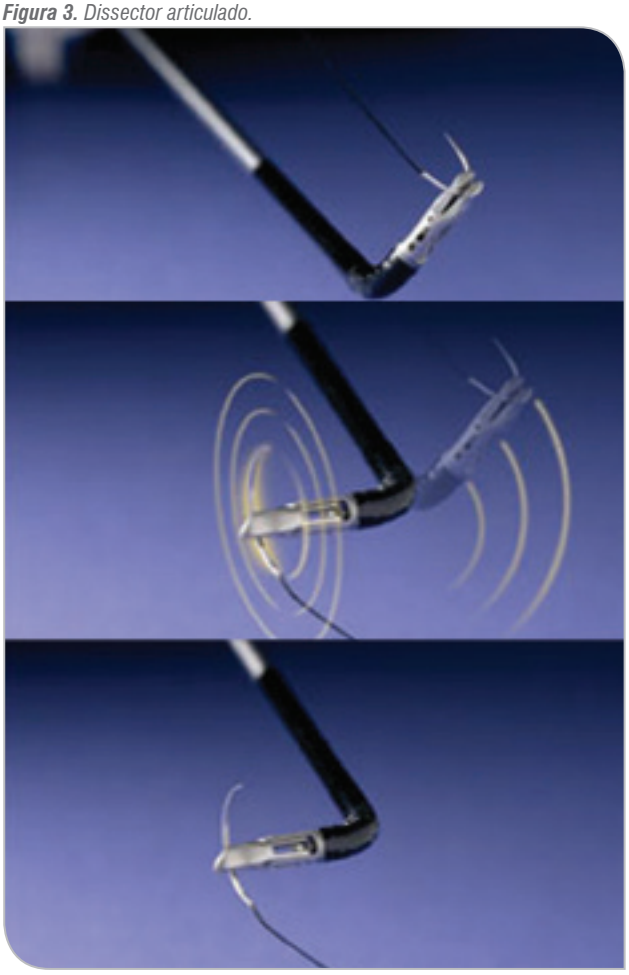
Instrumentos de trabalho

Uma ampla variedade de pinças, dissectores, instrumentos de diérese, hemostasia, síntese, fontes de energia, clipes e seus aplicadores, adesivos, selantes e grampeadores estão disponíveis para a cirurgia laparoscópica pura ou robótica, e devem ser escolhidos de acordo com o procedimento eleito. O cirurgião deve confirmar a disponibilidade de todo o equipamento desejado ou potencialmente útil, antes de iniciar a cirurgia laparoscópica.

Graspers e dissectores

Em geral utilizados na medida de 5 mm, mas disponíveis de 3 a 12 mm, predominantemente reutilizáveis. Podem ser de ação simples, quando apenas uma das garras se move, ou de dupla ação quando ambas se movem durante a abertura. Apresentam grande variedade em relação a características de ponta, curvatura, superfície das garras, empunhadura e propriedades eletrocirúrgicas a serem acopladas. Podem estar equipados com a ponteira rotacional ou não. Em alguns modelos, além da rotação, oferecem graus de liberdade adicionais por meio de uma articulação ativada a partir de movimentos do punho do cirurgião como o "RealHand® (*Novare* Surgical *Systems*) e o "Autonomy Laparo-angle®" (*Cambridge Endo*). Esses *instrumentos* podem ser particularmente úteis em procedimentos de LESS, promovendo a triangulação desejável[55] (Figura 3).

Figura 3. Dissector articulado.



Instrumentos de diérese e hemostasia

Tesouras laparoscópicas, bisturis, eletrocautérios e laser são usados para cortar, incisar e coagular tecidos e vasos durante a cirurgia laparoscópica.

Hemostasia

***Dispositivos monopolares*:** assim como em cirurgia aberta, a corrente monopolar é amplamente utilizada para hemostasia e foi a primeira ferramenta adaptada às necessidades laparoscópicas. Os instrumentos que predominantemente empregam energia monopolar são tesouras, fórceps e *hook* adaptados a um gerador monopolar. Tesouras laparoscópicas podem ser descartáveis ou permanentes. Quanto mais fina a ponta maior a densidade da corrente elétrica e poder de corte. Algumas precauções devem ser tomadas durante uso do eletrocautério monopolar para evitar lesão térmica local ou a distância. O isolamento do instrumento deve ser cuidadosamente verificado, a ponta metálica deve ser visualizada por completo durante a ativação, que, por sua vez, só deve ser realizada quando em contato direto com o tecido a ser incisado ou cauterizado. Para evitar os perigos potenciais da utilização de equipamento monopolar, o cirurgião pode utilizá-lo em associação com um *grasper* bipolar.[56]

- ***Dispositivos bipolares*:** requerem menos energia do que os monopolares e diminuem a probabilidade de dano ao tecido circundante, uma vez que a corrente elétrica passa apenas entre as garras do instrumento utilizado.[57] Podem variar desde pinças de apreensão conectadas a gerador bipolar, até dispositivos mais elaborados. O LigaSure® (*Valleylab*) é um *grasper*/dissector conectado a um gerador de radiofrequência bipolar. A estrutura vascular apreendida pelo LigaSure®, recebe uma corrente de baixa tensão emitida pelo aparelho que causa rápida degradação proteica e o selamento vascular. Segundo Philips, o uso deste instrumento durante nefrectomia parcial não compromete a avaliação da margem cirúrgica pelo patologista.[58] O LigaSure® pode selar vasos de até 7 mm de calibre, embora estudos em modelo animal demontraram selamento efetivo de veias, artérias e ureter de até 9 mm.[57,59] Apenas uma aplicação deve ser realizada, uma vez que aplicações múltiplas diminuem seu poder selante.[60]
- ***Dispositivos de ultrassom, bisturi harmônico*:** outra opção para corte e hemostasia, especialmente atraente para quando se está trabalhando em torno dos tecidos particularmente delicados. O equipamento transforma energia elétrica em energia mecânica. As vibrações mecânicas produzidas na ponta do instrumento são capazes de provocar os seguintes efeitos sobre o tecido: cavitação, coaptação, coagulação, e corte,[61] como acontece com a energia bipolar, o uso de energia ultrassônica durante a nefrectomia parcial não compromete a avaliação de margens cirúrgicas.[58] Possíveis desvantagens da tecnologia harmônica incluem a lentidão no selamento vascular[62] e a elevada temperatura atingida pela ponteira, geralmente acima de 200°C devendo-se evitar seu contato com estruturas cavitárias por cerca de 45 segundos.[63]
- ***Laser*:** embora os lasers de CO_2, KTP, Nd: YAG e Holmium possam ser úteis para corte e fulguração, não são utilizados em laparoscopia urológica na atualidade.[2]
  O "FB3.0 Floating Ball electrode®" (*Salient Surgical Technologies*) é um equipamento de radiofrequência refrigerado a solução salina, que promove coagulação e/ou selamento de vasos por meio de retração do colágeno do tecido. A energia úmida resfria e mantém a temperatura inferior a 100° C, evitando a carbonização e formação de escaras. Esse dispositivo tem demonstrado ser útil para a coagulação da falha renal após nefrectomia parcial.[56,64,65]
- ***Bisturi de argônio*:** fornece uma forma de eletrocoagulação sem contato. A corrente elétrica originada por um gerador monopolar é transferida para o tecido por meio de um fluxo de gás argônio ionizado. É produzida uma corrente de gás capaz de soprar o sangue

do tecido, expondo o vaso sangrante, aumentando a eficiência da corrente eletrocirúrgica.[66] Por suas características, a principal utilização em laparoscopia urológica é durante uma nefrectomia parcial.[2]

Agentes hemostáticos e selantes

Uma vasta gama de agentes hemostáticos de uso tópico, selantes e adesivos está disponível para uso cirúrgico, e conforme suas propriedades individuais, podem ser de grande valia ao laparoscopista.

- ***Adesivo*** à ***base de fibrina:*** tem sido utilizado para promover hemostasia de leito cirúrgico, particularmente após nefrectomia parcial. Seus dois componentes: fibrinogênio e trombina, são combinados na ponta do dispositivo aplicador. Após secagem, a cola à base de fibrina endurece, formando um coágulo com propriedade adesiva. O *Tisseel VH* ® (Baxter) tem a maior concentração de fibrinogênio humano disponível no mercado. Sua desvantagem é o tempo de preparação de cerca de 20 minutos até que possa ser empregado pelo cirurgião, portanto, em sangramentos inesperados, não é uma opção viável. O *Evicel*® (Johnson & Johnson) vem congelado e não requer reconstituição, estando pronto para uso em 6 minutos.[67] Por não conter derivados bovinos, pode ser aplicado em pacientes com história de alergia aos componentes.[56]
- ***Hemostáticos não derivados de fibrina*****:** em contraste com adesivos à base de fibrina, outros agentes hemostáticos, compostos por partículas de celulose embebidas em trombina, como o FloSeal ® (*Baxter*) e o Surgifoam® (*Johnson & Johnson*), não apresentam capacidade adesiva, mas são excelentes agentes hemostáticos na presença de hemorragia ativa de superfícies parenquimatosas, como a falha renal após nefrectomia parcial. Em 2 minutos estão prontos para uso. São mais eficazes quando aplicada pressão após a sua aplicação, o que pode ser feito com uso de um *bolster.*[56]
- ***Selantes químicos:*** a BioGlue® (*CryoLife*) é um adesivo composto por albumina bovina purificada e glutaraldeído. Esses elementos são agregados durante a aplicação por meio de dispositivo próprio. Após aplicação, polimeriza-se em 20 segundos e a cura completa leva 2 minutos. Não requer preparo prévio, estando pronto para uso imediato. Sua atividade biológica é de selante, portanto a superfície a ser tratada deverá estar razoavelmente seca. O CoSeal® (*Baxter*) é um produto totalmente sintético composto por dois polímeros distintos de polietilenoglicol, que se ligam quimicamente para selar superfícies cruentas e linhas de sutura. Não exige nenhum preparo especial, ficando pronto para uso em 1 minuto. Como é um selante, não é útil para o controle de hemorragia ativa.[34]

Instrumentos para anastomose e sutura

As suturas e nós são considerados grandes vilões da cirurgia laparoscópica. Para que o laparoscopista alcance a proficiência nessas tarefas cirúrgicas, deverá investir em treinamento incansável. Há uma enorme variedade de modelos de porta-agulhas com diferentes empunhaduras, mecanismos de travamento, articulações e mecanismos rotacionais, com o objetivo de facilitar anastomoses, suturas e confecção de nós, contudo, pouco resultado prático, em termos de eficiência e ergonomia foram obtidos até o momento. Além dos porta-agulhas, alguns dispositivos auxiliares para sutura e confecção de nós podem ser úteis e colaborar para procedimentos mais rápidos e efetivos. Dentre eles podemos mencionar o clipe Lapra-Ty® (*Ethicon Endo Surgery*). Este clipe de polidioxanona absorvível, de 3,5 mm, foi desenhado para promover um ancoramento seguro de suturas de baixa e média tensão[68,69], atuando como um verdadeiro nó. Em modelos experimentais, o LapraTy® demonstrou menor possibilidade de escapar ou deslizar em fios de Vicryl 0 a 3-0[68,69], assim como Monocryl 2-0 e PDS. Os autores demonstraram que em Monocryl 3-0 e 4-0 há boa possibilidade de deslizamento do clipe e perda de tensão da sutura, assim não seria recomendado o uso desse dispositivo em suturas de Monocryl 4-0. Além de ancorar suturas, o LapraTy® é útil para a ancoragem de *bolsters* em nefrectomia parcial.[70] Bastante comum nos EUA, é infrequente a sua utilização no Brasil.

Instrumentos para grampeamento e clipagem

- ***Grampeadores:*** há várias opções de dispositivos que promovem oclusão e secção de tecidos. O grampeador linear EndoGIA® (*Covidien*) requer um portal de 12 mm e secciona o tecido após grampeamento com 3 linhas de grampos. Aceita cargas de 30, 45 ou 60 mm, podendo ser disparadas quantas vezes forem necessárias. Similarmente, o grampeador ETS-Flex 45® (*Ethicon*) também necessita de um portal de 12 mm e dispara 2 fileiras com 3 linhas de grampo. Tem um limite de 8 disparos. Grampeadores articulados permitem ao cirurgião alinhar o instrumental com o tecido para melhor secção das estruturas. Cada carga de grampeador possui uma cor que diferencia o tamanho dos grampos: 2,0 mm (cinza) ou 2,5 mm (branco) preferencialmente para estruturas vasculares, enquanto os de 3,8 mm (azul) e 4,8 mm (verde) são para tecidos mais espessos (ureter, bexiga, intestino). Para nefrectomias em doadores-vivos, pode ser usado somente um grampeador Endo-TA® (linear não cortante) para oclusão da veia renal proximal, proporcionando uma veia renal maior para o receptor.[71] Há também grampeadores lineares não cortantes, que disparam 3 ou 4 linhas de grampo, com 30 ou 60 mm de comprimento.

- ***Clipadores:*** aplicadores de clipes descartáveis e permanentes estão disponíveis de acordo com a necessidade ou preferência do cirurgião. Geralmente contém clipes oclusivos variando de 6 a 11 mm, podendo ser utilizados portais laparoscópicos de 5, 10 ou 12 mm. Clipadores descartáveis possuem facilidades como rotação para aplicação, múltiplos disparos e autocarregamento, enquanto os permanentes, em sua grande maioria, necessitam de recarregamento e frequentemente não são rotacionais. Deve ser evitada eletrocauterização em áreas próximas aos clipes metálicos, prevenindo a condução de energia com consequente necrose tecidual e possível migração dos clipes. Clipes de polímero como o Hem-o-lok® (*Werk Closure Systems*) podem ser usados para a mesma função. Possuem 4 tamanhos diferenciados por cores, podendo ser utilizados para vasos até 16 mm através de trocarte de 10mm. Ponsky et al. demonstraram que o uso do Hem-o-lok® no coto da artéria renal em nefrectomias é seguro, desde que sejam obedecidas as normas técnicas de aplicação de 2 clipes no coto remanescente, e um segmento mínimo de 2 mm do coto arterial deixado distal ao último clipe.[72]

Instrumentos para extração de peças

O cirurgião laparoscópico pode escolher, dentre várias opções, a depender do caso, o tipo de sistema para extração do material da cavidade abdominal. Os materiais mais utilizados consistem de sacos plásticos reforçados com suportes metálicos que se abrem dentro da cavidade proporcionando suporte para introdução da peça no recipiente. O espécimen pode ser extraído com segurança através de uma ampliação da incisão do trocarte até 5 a 7 cm, na maioria dos casos.[2]

Instrumentos para irrigação e aspiração

Podem ser descartáveis ou permanentes, frequentemente associando aspiração e irrigação em um só instrumento.

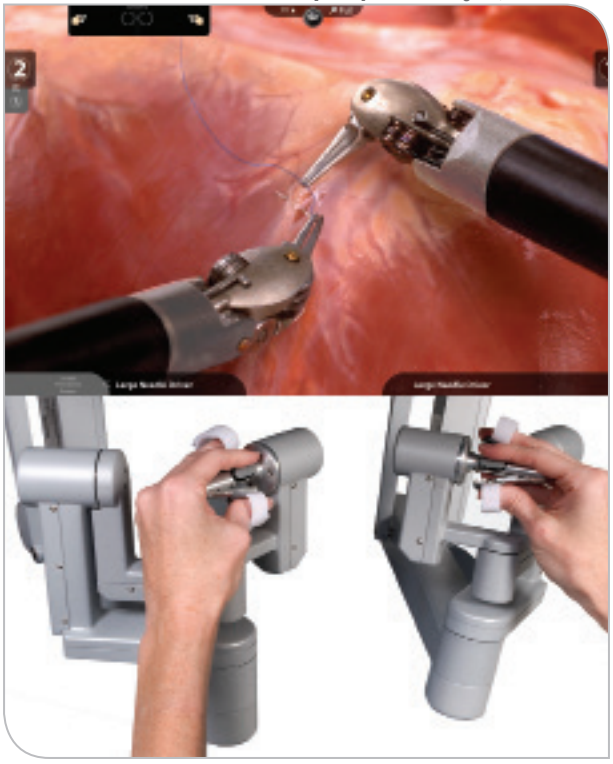
Instrumentos para exposição

Os afastadores possuem enorme utilidade na cirurgia laparoscópica, expondo o campo cirúrgico, afastando tecidos e órgãos (gordura, fígado, intestino). O mais simples, é uma barra metálica com ponta atraumática romba ou curva. Há afastadores expansíveis compostos por pás que se abrem na cavidade proporcionando maior área para contato com as superfícies a serem afastadas. Outro método utilizado para essa finalidade, principalmente em estruturas tubulares como vasos ou ureter, é a dissecção, isolamento e tração dessas estruturas com fios, drenos de *penrose* ou *vessel loops* para abordagem de estruturas adjacentes. A mão do cirurgião pode ser utilizada como afastador, através de dispositivos que permitem a cirurgia mista (assistida por mão).[34]

Instrumentais específicos para cirurgia robótica

O laparoscópio binocular utilizado pelo DV adapta-se a uma variedade de padrões de trocartes descartáveis de 12 mm. Os instrumentos robóticos, de 8 mm e 5 mm são utilizados nos trocartes metálicos permanentes do sistema *DV*. As válvulas desses trocartes são substituídas a cada procedimento. Uma ampla variedade de instrumentos robóticos articulados está disponível. A tecnologia Endowrist®, a articulação na ponta dos instrumentos que permite ampla liberdade de movimentos, é seguramente a maior vantagem do robô, especialmente para o uso dos porta-agulhas robóticos, que o transforma numa verdadeira "máquina de costura", permitindo realizar esta tarefa, uma das mais difíceis da laparoscopia convencional, de maneira fácil, rápida e cômoda (Figura 4).

Figura 4. *Sutura robótica: porta-agulhas robóticos com articulação Endowrist, e o controle através dos "mestres" - ©[2013].IntuitiveSurgical, Inc.*



Assim como na laparoscopia convencional, a robótica também conta com uma linha completa de instrumentos de 8 mm como tesouras, dissectores, eletrocautérios, porta-agulhas, aplicadores de clipes, afastadores e bisturi harmônico (Figura 5). Deve-se ter em mente que a linha de instrumentos de 5 mm é um pouco mais limitada; a articulação Endowrist® tem uma liberdade de movimentos reduzida em relação aos clássicos graus de liberdade dos de 8 mm, além do que, o laparoscópio de 5 mm robótico oferece apenas a visão bidimensional (2D) e não a imagem estereoscópica 3D.

Figura 5. Instrumental 8 mm com a articulação Endowrist - ©[2013] IntuitiveSurgical, Inc.

Os instrumentos robóticos mais utilizados em nosso meio são os de 8 mm, especialmente a tesoura curva ligada a gerador monopolar, um *Maryland* ou *PK* conectados a um gerador bipolar, o ProGrasp Forceps e 2 porta-agulhas robóticos, na dependência do procedimento e preferência do cirurgião. Todos os instrumentos robóticos para o *DV* (exceto os laparoscópios) têm um limite de 10 casos antes que devam ser substituídos. Uma característica de segurança adicional em todos os dispositivos de apreensão robóticos é um parafuso Allen que permite a abertura manual das garras do instrumento, em caso de mau funcionamento do braço robótico ou perda de energia. A falha do robô é um evento bastante raro; em série da *Universidade de Chicago*, ocorreu em menos de 1% dos casos, metade dos quais detectou-se a falha antes de o paciente ingressar no centro cirúrgico. Nos 0,4% restantes, houve falha do funcionamento do robô durante o ato cirúrgico, como a perda de visão 3D e falha do braço robótico, ainda assim, as cirurgias foram concluídas sem necessidade de conversão.[73]

Dispositivos para cirurgia assistida por mão

A atual geração de dispositivos para laparoscopia assistida por mão inclui o Gelport® (*Applicad Medical*), o Omniport® (*Advanced Surgical Concepts*) e o LapDisc® (*Ethicon*). Pela facilidade de uso, acoplamento perfeito à mão, punho e braço, permitindo passagem de instrumentos sem perda do pneumoperitônio, o Gelport® foi o dispositivo melhor avaliado em um estudo que envolveu 130 urologistas em treinamento com laparoscopia assistida por mão, entre os diferentes dispositivos.[2,74]

LESS e R-*LESS*

Inicialmente realizadas através de uma pequena incisão na parede abdominal, por onde colocavam-se 2 a 5 trocartes de 5 mm, a cirurgia por portal único, passou a contar atualmente, com pelos menos 3 dispositivos para LESS e 1 para R-LESS.[34]

A inegável preocupação em diminuir as incisões em número e tamanho deve, contudo, ser coerente com o tratamento proposto. Se o espécimen cirúrgico precisar ser retirado intacto e inteiro, e for de grandes dimensões como o produto de nefrectomia de doador vivo, a incisão deverá ser compatível com a retirada do órgão.[2]

Os aparatos comerciais disponíveis requerem uma incisão de 2 a 2,5 cm, geralmente periumbelical ou transumbelical. O TriPort® (*Advanced Surgery* Concepts), comporta um laparoscópio de 5 mm, 2 instrumentos de 5 mm além de uma válvula de insuflação (Figura 6). O mesmo fabricante comercializa um modelo de 4 portais, o Quadriport®, com dois portais de 12 mm e dois de 5 mm, ajustável a incisões de 2,5 a 6,5 cm. O Silsport® (*Covidien*) pode ser colocado em uma incisão de 2 cm e acomodar 3 portais de 5 mm, ou 2 de 5 mm e 1 de 10 mm.

Figura 6.

A literatura demonstrou resultados aceitáveis na realização de nefrectomias, adrenalectomias, pieloplastias, decorticação de cistos renais e crioablação renal, utilizando a LESS.[75-80] As vantagens teóricas do LESS são a menor incisão com melhor resultado cosmético, diminuição da dor e do tempo de recuperação. Atualmente, no entanto, não há dados suficientes para apoiar ou refutar esses benefícios potenciais.[81]

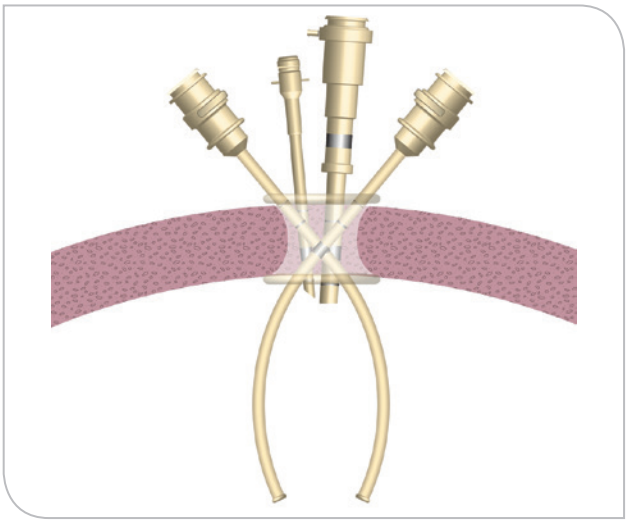
Ainda que factível, a dificuldade de triangulação adequada e o conflito de instrumentos é um grande obstáculo a essa modalidade cirúrgica minimamente invasiva. Autorino et al.[33] revisaram sistematicamente o *status* atual da R-LESS. Segundo os autores, apesar do grande interesse mundial na LESS, o atual papel desta modalidade cirúrgica está para ser determinado, e suas teóricas vantagens devem ser demonstradas. A LESS é muito mais desafiadora que a laparoscopia convencional, especialmente atribuído ao efeito "briga de espadas" entre instrumentos. Para tentar superar esses desafios, foi postulado que a tecnologia robótica poderia ser aplicada ao LESS.[82-85] Em 2009, Kaouk et al. reportaram a primeira série de procedimentos de R-LESS em humanos, notando maior facilidade na dissecção e sutura, graças à

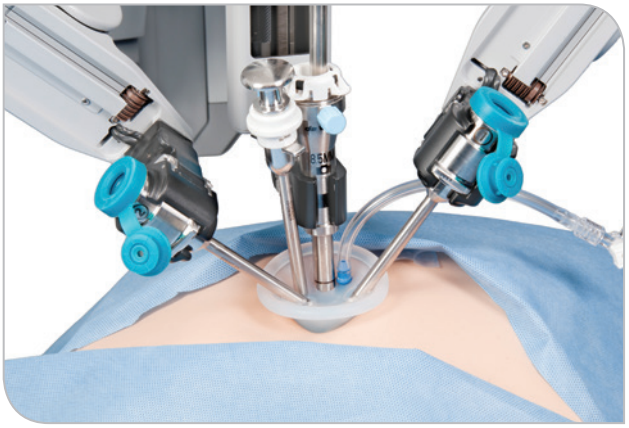
articulação e estabilidade robótica, além da diminuição do conflito de instrumentos.[86] A partir daí, despertou-se um grande interesse de pesquisadores em diferentes especialidades cirúrgicas[87,88] e o volume de procedimentos urológicos de R-LESS cresceu. Até o momento, 150 casos de R-LESS urológico foram reportados por diferentes instituições, com variabilidade técnica e da configuração do portal.

Kaouk e Goel[89], reportaram nefrectomias parciais em 2 pacientes com sucesso. O grupo da *Cleveland Clinic* reportou 4 procedimentos de R-LESS usando como portal um GelPort®, realizando com sucesso, 1 nefrectomia radical, 1 parcial e 2 pieloplastias, seguidos por outros grupos que utilizaram o SILSPort®, GelPort® e GelPoint® com o DV Si. Han et al. descreveram 14 nefrectomias parciais com portal desenvolvido pelo próprio grupo.[90,91] Kaouk et al. também reportaram o benefício da assistência robótica em prostatectomia radical por R-LESS[86] seguido por Barret, Leewansangtong e White, este último com 20 prostatectomias por R-LESS.[92-94]

A *Intuitive Surgical* colocou no mercado, em 2011, o "*single-site da Vinci®*", (Figura 7) especialmente idealizado para a realização de R-LESS. Em uma incisão de 2 a 2,5 cm este dispositivo acomoda um laparoscópio robótico de 8,5 mm, com visão tridimensional em alta definição, um portal de 5 a 10 mm para acessórios, um adaptador para manter a insulflação e 2 trocartes (cânulas) curvos de 5 mm especialmente desenhados para manter a triangulação e evitar choques de instrumentos. Os instrumentos robóticos são semirrígidos de 5 mm de diâmetro. Graças ao mecanismo de controle robótico do DV, a despeito do cruzamento do instrumental poder-se-á controlar o instrumento que está visualmente à direita com a mão direita, embora este portal seja o da esquerda, proporcionando uma maior naturalidade de movimentos. Os instrumentos robóticos de 5 mm, não dispõem da ampla gama de movimentação das ponteiras por não serem dotados do *Endowrist®* tradicional dos de 8 mm.

Figura 7. *Single-Site da Vinci ©[2013] IntuitiveSurgical, Inc.*





A primeira experiência laboratorial com o "*single-site da Vinci®*", foi descrita por Haber et al.[95] após 16 procedimentos renais. Nenhuma complicação foi observada, mas limitações da plataforma, como a falta da articulação nas ponteiras dos instrumentos robóticos foram salientadas. Mais recentemente, em 2012, Kaouk et al. utilizaram uma segunda geração do "*single-site da Vinci®*" para procedimentos renais em cadáveres[96], observando que a adoção de cânulas mais curtas, de 35 mm, facilitou os procedimentos urológicos propostos. Notaram, contudo, colisões do braço robótico com o assistente, dificultando a aspiração ou tração das estruturas. Mais uma vez, a falta de articulação das ponteiras foi o ponto negativo do sistema, perdendo assim, uma das maiores vantagens do robô.

A plataforma robótica ideal para R-LESS, deveria ter um perfil menor, ser mais flexível através do portal único, manter a triangulação dos instrumentos, e o máximo grau de liberdade de movimentos como o do Endowrist® de 8 mm. Alguns protótipos nesta conformação estão atualmente em testes, contudo, estamos distantes da plataforma robótica ideal. Futuros avanços na tecnologia robótica deverão sobrepor as limitações atuais e facilitar a difusão da R-LESS.[33]

NOTES

O conceito do NOTES baseia-se no uso da tecnologia endoscópica flexível para realizar procedimentos cirúrgicos por uma via de acesso transgástrica (apendicectomia realizada em 2004 por Rao e Reddy) ou transvaginal (colecistectomia realizada por Marescaux em 2007). Com o tempo estes endoscópios, inicialmente utilizados para procedimentos diagnósticos, transformaram-se em ferramentas complexas e altamente funcionais, capazes de efetivamente exercerem função terapêutica e conduzirem ao desenvolvimento de endoscópios específicos para cirurgia transluminal. As potenciais vantagens da cirurgia endoscópica transluminal são a ausência de cicatrizes, menor dor, eliminação do risco de infecção da ferida operatória, hérnias incisionais e redução de aderências.[97,98]

Atualmente existem protótipos de endoscópios em avaliação, com canais de instrumentação mais calibrosos, permitindo passagem de instrumentos que possam oferecer alguma triangulação, contudo ainda existem grandes obstáculos em termos de desenvolvimento de instrumentação melhor e mais eficaz, especialmente, dispositivos para sutura e fechamento da enterotomia.

No campo urológico, por meio de uma abordagem transgástrica e transvaginal, Ponsky et al.[79] realizaram nefrectomias em porcos, enquanto Lima et al.[99] usaram uma abordagem transgástrica e transvesical com a mesma finalidade; no entanto, até o momento, não houve procedimentos utilizando NOTES em urologia clínica[100,101], assim, a cirurgia endoscópica transluminal é ainda considerada uma técnica investigacional em urologia. A análise da literatura sugere que questões técnicas, anatômicas, éticas e filosóficas deverão ser respondidas antes que esta tecnologia seja introduzida na prática clínica. A inserção de novas tecnologias é necessária para a evolução do NOTES, que somente deverá ser abraçado após uma criteriosa avaliação que prove um benefício mensurável em comparação com as técnicas minimamente invasivas estabelecidas.[102]

Espaços acessíveis pela cirurgia minimamente invasiva

A cirurgia minimamente invasiva, seja a laparoscopia pura, assistida por robô, LESS ou R-LESS, essencialmente difere dos procedimentos abertos por utilizar uma diferente, menor, e menos traumática via de acesso. A técnica cirúrgica propriamente dita pode apresentar algumas variações, contudo, os procedimentos são fundamentalmente homólogos aos realizados por via aberta. Na urologia, três espaços são rotineiramente utilizados como via de acesso: a cavidade peritoneal, o espaço extraperitoneal e o retroperitônio. Esses espaços devem ser distendidos com gás, após a instauração de um acesso primário que poderá ser estabelecido por técnica fechada, com a agulha de *Veress*, aberta, pela técnica de *Hasson* ou ainda com dispositivo apropriado para laparoscopia assistida por mão. Para acessar o retroperitônio ou o espaço extraperitoneal, antes de iniciar a distensão com gás, faz-se necessária a sua dissecção. Esta pode ser realizada por uma associação de dissecção digital com instrumentos laparoscópicos[103-106], por meio de adaptações utilizando luvas ou dedos de luvas cirúrgicas como balões dilatadores[107,108], ou preferencialmente, utilizando um balão dilatador comercial como o PDB® (*Covidien*). Trata-se de um sistema de balão dilatador, pré-montado em um trocarte. O balão de silicone transparente, de alta resistência, é insuflado com ar ambiente, por intermédio de um esfigmomanômetro, até a capacidade máxima de 800 mL. A principal vantagem do uso deste dispositivo é o balão estar fixado no final de um trocarte de plástico transparente, assim, é possível acompanhar com o laparoscópio o seu correto posicionamento bem como a distensão gradual do espaço retroperitoneal ou extraperitoneal, afastando a gordura e deslocando anteriormente o peritônio, criando um espaço de trabalho equivalente ao tamanho do balão.[2] São disponíveis em duas formas diferentes: um balão arredondado para dilatação do espaço extraperitoneal pélvico e um de formato oblongo para o retroperitônio.

Uma vez criado o acesso primário, inicia-se a distensão da cavidade com gás. O gás ideal deve ser inerte, incolor, não irritante para o peritônio, não combustível frente à coagulação elétrica ou a laser, e de fácil eliminação do organismo. Atualmente o gás que mais se aproxima destas características é o CO_2. Quando colocado na cavidade abdominal, o CO_2 não se mantém estático, difundindo-se através de todos os tecidos, entrando em equilíbrio com todos os compartimentos corporais, além de ser barato e amplamente disponível.[109,110] No entanto, sendo absorvível, ele é também biologicamente ativo, com consequências fisiológicas importantes. Os efeitos do CO_2 no intraoperatório podem ser desde mínimos até potencialmente fatais. Os mecanismos envolvidos são complexos e apenas parcialmente entendidos, mas, de modo geral, eles estão relacionados com o aumento da pressão intra-abdominal e a absorção.[110] Em pacientes com DPOC severa, o CO_2 pode se acumular na corrente sanguínea para níveis perigosos, causando hipercapnia. Para esses doentes, o hélio pode ser utilizado para manter a insuflação uma vez que o pneumoperitônio, pneumoextraperitônio ou pneumoretroperitônio tenha sido estabelecido com CO_2.[111] A desvantagem do hélio é ser menos solúvel no sangue do que o CO_2. Outros gases como o ar ambiente, oxigênio e óxido nitroso, foram testados, mas não são utilizados rotineiramente em razão de seus efeitos colaterais como embolia gasosa, explosão intracavitária e potencial para sustentar a combustão. Gases nobres como xenônio ou argônio são inertes e não inflamáveis, mas raramente utilizados pelo custo elevado e baixa solubilidade em sangue.[2,110]

Uma vez estabelecido o pneumoperitônio, pneumoextraperitônio ou pneumoretroperitônio, são instalados os acessos para os trocartes secundários, sob visão laparoscó-

pica. O número, tamanho e exata posição desses trocartes obedecerão os critérios determinados para os procedimentos desejados, descritos nos capítulos específicos dos diferentes procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos.

Se um procedimento robótico é planejado, o portal da óptica será um trocarte de 12 mm, e os dois (ou três, se o quarto braço robótico for utilizado) portais auxiliares serão de 8 mm, utilizando os trocartes específicos para o robô. Todos os portais devem ser posicionados, distando entre 8 e 12 cm uns dos outros, reduzindo assim a possibilidade de colisão entre os braços robóticos. Se o paciente estiver em posição de flanco, o portal mais inferior não deverá ser abaixo da linha da cicatriz umbilical, ou o braço robótico poderá ter seus movimentos bloqueados, em conflito com as pernas do paciente. O portal para o auxiliar deve ser colocado em uma linha caudal ou inferior aos braços do robô; se for posicionado entre os braços robóticos, fatalmente dificultará a movimentação do instrumental do assistente e ocasionará conflito com o robô.[34]

Ensino e treinamento

Muitos são os modelos de treinamento para cirurgia laparoscópica, e mais recentemente para robótica, desde os simuladores mecânicos, passando por cirurgias em animais a cadáveres frescos congelados, porém há um particular e crescente interesse no desenvolvimento de simuladores de realidade virtual.

O treinamento com simuladores, o denominado "*dry-lab*," utiliza modelos mecânicos, híbridos, e virtuais. Os simuladores mecânicos, também chamados de "caixa-preta", são razoavelmente baratos, facilmente acessíveis, desenvolvem a percepção de profundidade, a manipulação de instrumentos e sensibilidade, permitindo o treinamento de manobras básicas, porém fundamentais, como apreensão e transferência de objetos, cortes de diferentes tipos de tecidos, clipagem, suturas e nós. A caixa-preta permite o uso de órgãos e tecidos de animais, como estômago e esôfago de frangos, úteis para praticar a confecção de anastomose vesicouretral ou pieloplastia.[2,112,113]

Os simuladores híbridos, agregam aos primeiros, recursos de informática, registrando o desempenho e progresso do aluno durante a realização de tarefas, assim identificam erros e dificuldades, colaborando para uma percepção mais rápida e acurada das dificuldades.[112]

Por fim, os simuladores virtuais utilizam instrumentos cirúrgicos virtuais que manipulam objetos e órgãos virtuais, que por sua vez reagem a esta manipulação, reproduzindo com muita fidelidade a cirurgia em seres humanos. São úteis permitindo desde a realização de tarefas até um procedimento cirúrgico virtual completo. Registram informações da *performance* do aluno, progressão, precisão e outros parâmetros de interesse. Fornecem relatórios da evolução do aluno e orientam a correção de erros. Os simuladores de realidade virtual demonstraram melhorar as habilidades dos futuros laparoscopistas, preparando-os para um procedimento real melhor e mais eficiente.[112,114,115] A *Intuitive Surgical* lançou o "da Vinci Skills Simulator®", um simulador de realidade virtual para cirurgia robótica compatível com o "da Vinci Si", que permite o treinamento de todas as tarefas realizadas durante o uso do DV. Os exercícios cobrem as principais categorias de uso do robô como o *set-up* ergonômico, a manipulação do Endowrist®, utilização e movimentação da câmera, intercâmbio de braços robóticos, manipulação de agulhas com suturas e nós, dissecção e uso de fontes de energia de forma bastante realista.[112,116]

A literatura demonstra que a validação do treinamento em simuladores pode ser objetivada, utilizando o MISTELS (*The McGill Inanimate System for Training and Evaluation of Laparoscopic Skills®)*, que consiste em uma série de 5 exercícios laparoscópicos realizados em simulador. O *MISTELS* tem sido validado para uso em treinamento e na avaliação das habilidades laparoscópicas fundamentais de residentes de cirurgia e urologia[112,117], tendo sido igualmente validado para uso em simuladores híbridos e de realidade virtual adaptados para ensino e treinamento de cirurgia robótica.[112] O treinamento em simuladores tem comprovado benefício para o desenvolvimento das habilidades do cirurgião laparoscópico/robótico, e deve ser incentivado.[118]

A utilização de modelos animais vivos para treinamento, ou "*wet-lab*", tem a óbvia vantagem de fornecer condições cirúrgicas realistas, variedade anatômica e cuidado com sangramento e hemostasia. A desvantagem é a grande logística necessária para tal, o custo envolvido e a questão ética relacionada à utilização de modelos animais para ensino. Assim, modelos animais vivos deverão ser utilizados quando absolutamente necessário.[2]

O uso de cadáveres frescos congelados, embora represente o modelo anatômico ideal, é usado em condições de exceção.

No Brasil, o residente de urologia já dispõe de uma grade forma de ensino em laparoscopia. Paralelamente, uma grande quantidade de cursos básicos, avançados ou de aprofundamento (procedimentos laparoscópicos específicos) estão disponíveis. Infelizmente, não dispomos de centros de treinamento em cirurgia robótica nesses moldes.

Para minimizar o risco de complicações durante a curva de aprendizado em cirurgia laparoscópica ou robótica, é recomendável uma criteriosa eleição de pacientes, incluindo casos de baixa complexidade, pacientes sem riscos potenciais de grandes dificuldades, e boas condições clínicas. O cirurgião deve ter cumprido todas as etapas preconizadas para o treinamento adequado em cirurgia minimamente invasiva com:[2]

- Cursos detalhados de formação em laparoscopia, com aulas teóricas, acompanhamento de cirurgias ao vivo e sessões práticas em laboratório (*hands-on*) envolvendo atividade prática em simuladores manuais e virtuais ("*dry-lab*") e em animais ("*wet-lab*").

- Sessões cirúrgicas com preceptoria de laparoscopistas experientes.
- Cirurgias sob a tutoria de um mentor habilitado.

Para a cirurgia robótica, o cirurgião deve ter realizado o programa de treinamento para cirurgião "*off-site*", sendo assim certificado como cirurgião do console "da Vinci®". Até o momento, esse treinamento é ministrado em centros credenciados pela própria *Intuitive Surgical*. Esta certificação, outorgada pela indústria, e não pela "academia", é objeto de discussão entre sociedades de especialistas, especialistas em cirurgia robótica e o meio acadêmico, que acreditam que este tipo de certificado deva ser obtido por meio de programas de ensino, treinamento e tutoria definidos e validados pelas sociedades médicas envolvidas, no seio da academia.

Resultados da cirurgia robótica em urologia

Diversos procedimentos laparoscópicos urológicos são referenciados como padrão de tratamento. A literatura demonstra que, também a cirurgia robótica, tem se estabelecido em procedimentos reconstrutivos como pieloplastias, reimplantes ureterais e uretero-uretero anastomoses.[31] Pruthi et al. publicaram a sua experiência inicial favorável com derivação urinária intracorpórea, após cistectomia radical robótica[119], posteriormente, Goh et al. demonstraram, em uma série de 24 pacientes, que a cistectomia radical com linfadenectomia pélvica robótica ganha maior aceitação, e que a derivação urinária, conduto ileal ou neobexiga ortotópica, totalmente intracorpórea, pode ser realizada de forma profícua em tempo próximo ao da cirurgia a céu aberto, em centros de alto volume.[32]

No tratamento cirúrgico dos tumores renais T1, as nefrectomias parciais robóticas (NPR) consolidam-se como opção à nefrectomia parcial aberta (NPA) e laparoscópica (NPL).[120-122] Benway et al. publicaram resultados funcionais e oncológicos após NPR em 183 pacientes, comparáveis ao da NPA e NPL.[123] Outros autores confirmaram estes dados, em relação à presença de margens positivas (2,7%), perda sanguínea (131,5 ml) e função renal sem alteração significativa após 16 meses de seguimento.[122,124,125] O grupo do Dr. Gill propôs a NPR com isquemia zero, através da microdissecção seletiva de ramos da artéria renal, mesmo em tumores mesorrenais e hilares; os autores concluem que a assistência robótica é fundamental para a realização desta técnica, que embora desafiadora, é plenamente reprodutível.[126]

Após 2 dias revisando sistematicamente a literatura disponível sobre PRAR, discutindo e refinando os dados obtidos, 17 dos mais eminentes *experts* mundiais em câncer de próstata e prostatectomia radical, reunidos em Pasadena, EUA, publicaram o denominado "Consenso de Pasadena". A prostatectomia radical assistida por robô (PRAR) associa-se a menor sangramento, menores taxas de transfusão, comparando com a prostatectomia radical aberta (PRA). Mínimas diferenças entre os dois grupos foram observadas em termos de complicações pós-operatórias. A incidência de margens positivas é no mínimo equivalente à PRAR. Definições sobre recorrência bioquímica foram difíceis de concluir, uma vez que os estudos avaliados têm *follow-up* relativamente curto, e a experiência com PRAR em tumores localmente avançados é limitada. A PRAR pode oferecer vantagens na recuperação da continência e função erétil, embora existam limitações metodológicas em alguns estudos avaliados. Os autores concluem que as evidências sugerem que a PRAR é uma opção terapêutica valiosa para o tratamento do câncer de próstata localizado. Estudos futuros deverão esclarecer o papel da PRAR na doença localmente avançada.[127] Novara et al. publicaram uma revisão sistemática com metanálise com conclusões equivalentes.[30]

Ficarra et al. avaliaram a recuperação da continência após PRAR, concluindo que a continência é influenciada pelas características pré-operatórias do paciente, experiência do cirurgião, e técnica cirúrgica. A reconstrução músculo-fascial posterior, parece impactar positivamente na recuperação da continência aos 30 dias de pós-operatório. Esta revisão sistemática da literatura, pela primeira vez demonstrou uma superioridade da PRAR sobre a PRA e prostatectomia radical laparoscópica (PRL) em termos de recuperação de continência em 12 meses.[128] O mesmo grupo, avaliando a preservação da função erétil, concluiu que esta depende de múltiplos fatores como a função erétil prévia, idade, extensão da preservação neurovascular e técnica cirúrgica. Os dados da revisão sistemática, embora não sejam definitivos, sugerem melhores resultados quando não se emprega fontes de energia na dissecção dos feixes vásculo-nervosos. A análise cumulativa dos dados revela significativa vantagem da PRAR sobre a PRA na preservação de função erétil.[129]

Em uma série de 60 pacientes, Ahlering et al. demonstraram internação hospitalar reduzida (1,0 x 2,2 dias), menor perda sanguínea (103 x 418 mL), enquanto o controle oncológico não apresentou diferenças estatísticas.[130] Da mesma forma, em uma análise prospectiva de 30 pacientes, Menon et al. demonstraram recuperação mais rápida, menor dor pós-operatória e retorno às atividades normais mais precoce em comparação com cirurgia aberta.[131] Em uma análise pareada de 120 pacientes, Rocco et al. afirmaram que a PRAR, comparada com a PRA, resultou em menor tempo de internação hospitalar (3 x 6 dias), menor perda sanguínea (200 x 800 mL), retorno mais rápido do controle da micção aos 3 meses (70% x 63%) e 12 meses (97% x 88%); recuperação da função erétil aos 3 meses (31% x 18%) e 12 meses (61% x 41%) e controle oncológico semelhante nos dois grupos.[13] Em um estudo prospectivo de 105 pacientes, Ficarra et al. confirmaram esses dados, com tempo médio para obter continência urinária de 75 x 25 dias e 81% de preservação de função erétil aos 12 meses nos pacientes submetidos a preservação neurovascular bilateral durante PRAR, em comparação a 49% do grupo da PRA. Mais uma vez, não houve nenhuma diferença em termos oncológicos.[28]

Badani et al. demonstraram 80% de recuperação da função erétil, 95% de continência urinária e menos de 1% de esclerose de anastomose vesicouretral após 1 ano de PRAR.[132]

Em um estudo multicêntrico, van Velthoven et al., analisaram os resultados da anastomose vesicouretral em 1928 PRL e 3.307 PRAR. O tempo médio para anastomose dependeu mais da experiência do cirurgião (especialista: 16 min x segunda geração: 23 min x estagiário: 30 min) do que na utilização do robô (laparoscopia pura18 min x 13 min robótica).[133]

Em uma análise pareada de 266 pacientes, entre PRAR e PRL, Rozet et al. não encontraram diferenças nas complicações (6,0% x 6,8%), e margem positiva global (15,8% x 19,5%). A única diferença era um aumento da taxa de transfusão de sangue no grupo da PRL (3% x 9,8%).[134]

Um interessante estudo de Razmaria, demonstrou que a PRAR atende à expectativa dos pacientes em mais de 90% dos casos, corroborado pelo grupo do Dr. Hohwu, que relatou menos de 2 semanas de mal-estar após o procedimento robótico.[135,136]

O principal benefício da técnica robótica foi permitir aos urologistas a realização de prostatectomias por técnica minimamente invasiva, que, quando realizada por laparoscopia pura, era extremamente desafiadora mesmo para laparoscopistas experientes. Deve-se, entretanto, considerar o agressivo *marketing* da *Intuitive Surgical*, que certamente colaborou para a demanda de pacientes pela tecnologia robótica. Isto também levou a um rápido aumento no número de PRAR em nível mundial.

Todos os procedimentos realizados por laparoscopia pura, a princípio, poderão ser realizados com maior destreza, facilidade e ergonomia com o auxílio do robô, mantendo, no mínimo, os mesmos resultados. O caminho aberto pela robótica é inexorável, e a literatura vem produzindo evidências sucessivas desta realidade. A grande discussão sobre a cirurgia robótica está além de suas qualidades essencialmente técnicas; referindo-se a uma análise de custos associados e realidades sociais, econômicas e culturais dos diferentes países.

Cirurgia robótica: análise de custos

A aquisição de um sistema "da Vinci Si HD®" associa-se a um investimento de cerca de US$ 2.3 milhões. Agrega-se o custo de manutenção anual, de cerca de 10% do preço do aparelho. Várias análises de custos foram executadas e indicaram que a cirurgia robótica é mais cara que a cirurgia laparoscópica convencional. Aparentemente, o fator de maior impacto nesse custo é o tempo dos procedimentos robóticos, geralmente mais prolongados que os correspondentes clássicos.[3]

Os custos de manutenção e dos instrumentos robóticos colaboram para encarecer o procedimento. Em uma análise de custos entre pieloplastia robótica e laparoscópica, Link et al. observaram que, considerando a depreciação ao longo de 5 anos, a técnica robótica é 2,7 vezes mais cara que a PRA (base de 150 procedimentos/ano).[137] De modo semelhante, Lotan et al. concluíram que, para prostatectomia, sem considerar depreciação, a técnica robótica é 48% mais cara que a cirurgia aberta.[138] Em uma recente análise de 643 casos (262 robóticos, 220 laparoscópicos e 161 abertos), Bolenz et al. relataram que a abordagem robótica é 1,5 vezes mais cara que a abordagem aberta (base de 126 cirurgias/ano). A principal diferença foi observada nos custos de suprimentos cirúrgicos (10 vezes superiores), e relativos ao tempo de sala cirúrgica, 1,7 vezes maior. Ao considerar a compra e os custos de manutenção do robô, o encargo financeiro aumenta em US$ 2.698 por paciente (base de 126 cirurgias/ano).[139]

Embora associado a um custo presumidamente maior, o número de robôs DV, vendidos e instalados continua crescendo a cada ano de forma constante, assim como o número de procedimentos por sistema instalado, sugerindo maior utilização geral.[3] Em 31 de dezembro de 2012, haviam 2.585 unidades instaladas, 1.878 nos EUA, 416 na Europa, e 291 em outros países.[140]

Considerações finais

Quando equipamentos de alta tecnologia fundem-se a sofisticados e elaborados programas de informática, não podemos esperar nada menos que um grande avanço e um enorme e positivo impacto na prática médica. A ficção de ontem é a realidade de hoje. No início dos anos 90, a cirurgia minimamente invasiva era vista com descrença e preconceito, quando não era objeto de chacota. Grandes cirurgiões relutaram em aceitar o que julgavam não passar do plano investigacional, enquanto outros, visionários, não se deixaram intimidar pelas dificuldades que a nova tecnologia impunha. Insistiram em treinamento à exaustão, doutrinaram suas mentes e habilidades cirúrgicas para o uso de novos instrumentos, e, efetivamente transformaram a ficção em rotina contemporânea. A incorporação da tecnologia robótica, mais uma vez trouxe desconfiança e preconceito. Desta vez, porém, cirurgiões com menor habilidade laparoscópica viram no auxílio do robô uma real possibilidade de oferecer aos seus doentes tratamentos cirúrgicos sofisticados com mínima invasão e alta qualidade. Curiosamente, poderia ser esperado por parte dos exímios laparoscopistas; aqueles que tanto sacrifício, tempo e recursos investiram na laparoscopia pura, maiores restrições à aceitação da robótica, mas paradoxalmente, os maiores expoentes da cirurgia laparoscópica de nossa era, incorporaram a nova tecnologia com grande entusiasmo, entendendo ser este, mais um passo, mais uma ferramenta a favor de médicos e pacientes, para minimizar dificuldades, oferecer tratamentos minimamente invasivos complexos com maior precisão e frequentemente melhores resultados.

A evolução tecnológica é dinâmica e incansável. As indicações para procedimentos de LESS, especialmente R-LESS, expandem-se, na medida em que novos e mais efi-

cientes instrumentais e plataformas permitem a realização de cirurgias mais seguras e eficientes.[33] O desenvolvimento da tecnologia robótica aliado aos instrumentos guiados por endoscopia flexível, deverá alçar o NOTES a novos patamares, com possível incorporação na prática cirúrgica diária.

É fundamental a aceitação de novas tecnologias que possam colaborar com o tratamento de nossos doentes, seja melhorando ou otimizando os resultados, diminuindo a agressão cirúrgica e suas complicações, ou facilitando a realização técnica do procedimento. A assistência robótica não transforma em excelente um cirurgião regular; ela é apenas uma ferramenta sofisticada e como tal deve ser vista sem perspectivas ilusórias, mas também sem preconceitos.

A cirurgia laparoscópica assistida por robô, aparentemente, não é menos traumática ou mais precisa que outras formas de cirurgia minimamente invasivas. No caso da prostatectomia radical, talvez a cirurgia mais emblemática da era robótica, esta abordagem permitiu transferir os benefícios da laparoscopia diretamente aos procedimentos realizados por via aberta. Quando comparada com a abordagem laparoscópica clássica, os benefícios não são tão claros em relação aos resultados para o paciente, mas indiscutivelmente, a cirurgia robótica oferece ao cirurgião um universo mais natural, intuitivo e positivo.

Em cirurgias transperitoneais, tanto a abordagem robótica quanto a laparoscópica pura podem ser consideradas equivalentes em termos de tratamento e, embora não exista até o presente número suficiente de estudos clínicos de alta qualidade demonstrando superioridade definitiva da cirurgia robótica, e apesar do custo mais elevado, a PRAR é o procedimento cirúrgico mais realizado nos EUA.[127] Em outras especialidades, o incremento de casos tratados por cirurgia robótica é igualmente surpreendente.

Os maiores inconvenientes do robô DV, são o longo tempo para iniciá-lo, ajustá-lo e acoplá-lo ao paciente; maior tempo cirúrgico total, alto custo e pouca flexibilidade mecânica. Em relação aos tempos de *set up* do robô e cirúrgicos, deve-se ter em mente que a cirurgia robótica é dependente de um perfeito entrosamento entre todos os envolvidos no procedimento. A equipe bem treinada (cirurgião, auxiliar, instrumentador, anestesiologista, circulante e técnico), que trabalha em sintonia, obtém resultados extraordinariamente melhores, diminuindo o gasto desnecessário de tempo, e consequentemente, de custo.[141] O grande volume físico do DV, especialmente do carro do paciente, dificulta o acesso ao doente em situações de emergência, para o cirurgião ou para o anestesiologista. Assim, aguarda-se para um futuro próximo novas plataformas robóticas mais leves, dinâmicas, menores e flexíveis. A falta de *feedback* tátil deverá ser solucionada com a incorporação de sensores de pressão nos instrumentos robóticos.[3]

Considerando-se a realidade social, econômica, política e cultural brasileira, é indiscutível que a incorporação da cirurgia robótica progredirá a passos lentos. O treinamento formal dos cirurgiões robóticos em nosso país está em debate aberto. É improvável que o robô seja disponibilizado amplamente na rede pública, assim como há uma grande dificuldade das operadoras de saúde suplementar em aceitar arcar com os custos desse tratamento. Dessa forma, a evolução técnica, dependente da curva de aprendizado, arrastar-se-á ao longo do tempo, na dependência de inúmeras variáveis, principalmente à espera de candidatos à cirurgia financeiramente capazes de arcar com o custo do tratamento, em número e frequência adequados para uma formação sólida, além, é claro, da disponibilidade de um DV no seu hospital, na sua região, cidade ou estado. Realidade bastante distante da dos EUA, onde o ensino da robótica faz parte do programa de 70% dos residentes de urologia.

É possível que a robótica no Brasil acabe restrita a poucos centros, poucos cirurgiões e poucos pacientes. Um dilema a ser equacionado no futuro próximo.

Referências

1. Tuteur A. Listen to your patient. The Skeptical OB. Retrieved 2012;04-9.
2. Eichel L, Clayman R. Fundamentals of Laparoscopic and Robotic Urologic Surgery. In: Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review. 10th ed.Philadelphia, PA :Elsevier Health Sciences;2012.P:204-53.
3. Kenngott HG, Fischer L, Nickel F, Rom J, Rassweiler J, Müller-Stich BP. Status of robotic assistance--a less traumatic and more accurate minimally invasive surgery?. Langenbecks Arch Surg. 2012 Mar;397(3):333-41.
4. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ et al. Laparoscopic nephrectomy. N Engl J Med.1991;324:1370-1.
5. Frede T, Stock C, Renner C, Budair Z, Abdel-Salam Y, Rassweiler J. Geometry of laparoscopic suturing and knotting techniques. J Endourol. 1999;13(3):191-8.
6. Dev H, Sooriakumaran P, Tewari A, Rane A. LESSons in minimally invasive urology. BJU Int. 2011 May;107(10):1555-9.
7. Kenngott HG, Muller-Stich BP, Reiter MA, Rassweiler J, Gutt CN. Robotic suturing: technique and benefit in advanced laparoscopic surgery. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2008;17(3):160-7.
8. Rassweiler J, Safi KC, Subotic S, Teber D, Frede T. Robotics and telesurgery—an update on their position in laparoscopic radical prostatectomy. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2005;14(2):109-22.
9. Carswell CM, Clarke D, Seales WB. Assessing mental workload during laparoscopic surgery. Surg Innov. 2005;12(1):80–90.
10. Breedveld P, Stassen HG, Meijer DW, Jakimowicz JJ. Observation in laparoscopic surgery: overview of impeding effects and supporting aids. J Laparoendosc Adv Surg Tech. 2000;10(5):231-41.
11. Harrell AG, Heniford BT. Minimally invasive abdominal surgery: lux et veritas past, present, and future. Am J Surg 2005;190(2):239-43.
12. Berguer R, Smith WD, Chung YH. Performing laparoscopic surgery is significantly more stressful for the surgeon than open surgery. Surg Endosc. 2001;15(10):1204-7.
13. Rocco B, Matei DV, Melegari S, Ospina JC, Mazzoleni F, Errico G, Mastropasqua M, Santoro L, Detti S, de Cobelli O. Robotic vs. open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis. BJU Int.2009;104(7):991-5.
14. Lee G, Sutton E, Clanton T, Park A. Higher physical workload risks with NOTES versus laparoscopy: a quantitative ergonomic assessment. Surg Endosc. 2011;25(5):1585-93.
15. Blavier A, Gaudissart Q, Cadiere GB, Nyssen AS. Comparison of learning curves and skill transfer between classical and robotic laparoscopy according to the viewing conditions: implications for training. Am J Surg.2007;194(1):115-21.
16. Badani KK, Bhandari A, Tewari A, Menon M. Comparison of two-dimensional and three-dimensional suturing: is there a difference in a robotic surgery setting? J Endourol. 2005;19(10):1212-5.
17. Byrn JC, Schluender S, Divino CM, Conrad J, Gurland B, Shlasko E, et al. Three-dimensional imaging improves surgical performance for both novice and experienced operators using the da Vinci Robot System. Am J Surg. 2007;193(4):519-22.
18. Marecik SJ, Chaudhry V, Jan A, Pearl RK, Park JJ, Prasad LM. A comparison of robotic, laparoscopic, and hand-sewn intestinal sutured anastomoses performed by residents. Am J Surg. 2007;193(3):349-55.
19. Knight CG, Lorincz A, Cao A, Gidell K, Klein MD, Langenburg SE. Computer-assisted, robot-enhanced open microsurgery in an animal

model. J Laparoendosc Adv Surg Tech. 2005;15(2):182-5.
20. Hubens G, Coveliers H, Balliu L, Ruppert M, Vaneerdeweg W. A performance study comparing manual and robotically assisted laparoscopic surgery using the da Vinci system. Surg Endosc. 2003;17(10):1595-9.
21. Garcia-Ruiz A, Smedira NG, Loop FD, Hahn JF, Miller JH, Steiner CP, et al. Robotic surgical instruments for dexterity enhancement in thoracoscopic coronary artery bypass graft. J Laparoendosc Adv Surg Tech. 1997;(5):277-83.
22. Lee EC, Rafiq A, Merrell R, Ackerman R, Dennerlein JT. Ergonomics and human factors in endoscopic surgery: a comparison of manual vs telerobotic simulation systems. Surg Endosc. 2005;19(8):1064-70.
23. Hanly EJ, Talamini MA.Robotic abdominal surgery. Am J Surg. 2004;188(4A Suppl):19S–26S.
24. Kwoh YS, Hou J, Jonckheere EA, Hayati S. A robot with improved absolute positioning accuracy for CT guided stereotactic brain surgery. IEEE Trans Biomed Eng. 1988;35(2):153-60.
25. Harris SJ, Arambula-Cosio F, Mei Q, Hibberd RD, Davies BL, Wickham JE, et al. The Probot—an active robot for prostate resection. Proc Inst Mech Eng H. 1997;211(4):317-25.
26. Marescaux J, Leroy J, Gagner M, Rubino F, Mutter D, Vix M, et al. Transatlantic robot-assisted telesurgery. Nature. 2001;413(6854):379-80.
27. Binder J, Kramer W. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int. 2001;87(4):408-10.
28. Ficarra V, Novara G, Fracalanza S, D'Elia C, Secco S, Iafrate M, et al. A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one European institution. BJU Int 2009;104(4):534-9.
29. Annual report 2010 (2011) Intuitive Surgical Inc.
30. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol. 2012 Sep;62(3):431-52.
31. Janet C, Raju T. Robotic urologic reconstructive procedures. Current opinion in urology. 2012;22(1);55-60.
32. Goh AC, Gill IS, Lee DJ, de Castro Abreu AL, Fairey AS, Leslie S, et al. Robotic intracorporeal orthotopic ileal neobladder: replicating open surgical principles. Eur Urol. 2012 Nov;62(5):891-901.
33. Autorino R, Kaouk J, Stolzenburg J-U, Gill I, Mottrie A, Tewari A, Cadeddu J. Current Status and Future Directions of Robotic Single-Site Surgery: A Systematic Review. Eur. Urology. 2013;(63):266-80.
34. Collins S, Lehman D, McDougall E, Clayman R, Landman J. AUA BLUS Handbook of Laparoscopic and Robotic Fundamentals. ©American Urological Association Education & Research, Inc. 2012;1-92.
35. Albqami N, Janetschek G. Indications and contraindications for the use of laparoscopic surgery in renal cell carcinoma. Nature Clin Prac Urol. 2006 jan;3(1):32-7.
36. Mendoza D, Newman RC, et al. Laparoscopic complications in markedly obese urologic patients (a multi-institutional review). Urology 1996;48(4):562-7.
37. Fugita OE, Chan DY, et al: Laparoscopic radical nephrectomy in obese patients: outcomes and technical considerations. Urology 2004;63(2):247-52.
38. Kapoor A, Nassir A, et al: Comparison of laparoscopic radical renal surgery in morbidly obese and non-obese patients. J Endourol 2004;18(7):657-60.
39. Colombo Jr JR, Haber GP, et al: Laparoscopic partial nephrectomy in obese patients. Urology 2007;69(1):44-8.
40. Romero FR, Rais-Bahrami S, et al: Laparoscopic partial nephrectomy in obese and non-obese patients: comparison with open surgery. Urology 2008;71(5):806-9.
41. Brown JA, Chenven E, et al: Hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy (HALNU): an assessment of the impact of obesity in 50 procedures. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2008;18(1):61-8.
42. Ahlering TE, Eichel L, et al: Impact of obesity on clinical outcomes in robotic prostatectomy. Urology 2005;65(4):740-4.
43. Palmer R: Safety in laparoscopy. J Reprod Med 1974;13:1-5.
44. Muller, B.,Link, C.A. , Reis, R.J., Subcostal Aproach in Patients' Laparoscopies with Suspicion of Adhesions. Revista Brasileira de Videocirurgia. 2007; v.5 n.1;27-32.
45. Cadeddu J, Chan D, et al: Retroperitoneal access for transperitoneal laparoscopy in patients at high risk for intra-abdominal scarring. J Endourol. 1999;13:567-71.
46. Cooper CS, Donovan JF, et al: Hip and knee replacement as a relative contraindication to laparoscopic pelvic lymph node dissection. J Urol. 1997;158(1):128-30.
47. Nezhat F, Tazuke S, et al: Laparoscopy during pregnancy: a literature review. J Soc Laparoendosc Surg. 1997;1:17-27.
48. O'Connor JP, Biyani CS, et al: Laparoscopic nephrectomy for renal-cell carcinoma during pregnancy. J Endourol. 2004;18(9):871-4.
49. Sainsbury DC, Dorkin TJ, et al: Laparoscopic radical nephrectomy in first-trimester pregnancy. Urology. 2004;64(6):1231.
50. Knos G, Sung Y, et al: Pneumopericardium associated with laparoscopy. J Clin Anesth. 1991;3:56-9.
51. Breda A, Bui MH, Liao JC, Schulam PG: Association of bowel rest and ketorolac analgesia with short hospital stay after laparoscopic donor nephrectomy. Urology. 2007;69(5):828-31.
52. Bhayani S, Andriole G. Three-Dimensional (3D) Vision: Does it improve laparoscopic skills? An assessment of a 3D Head-Mounted visualization System. Rev.Urol. 2005;7(4):220-3.
53. Thomas MA, Rha KH, et al: Optical access trocar injuries in urological laparoscopic surgery. J Urol. 2003;170(1):61-3.
54. Siqueira Jr TM, Paterson RF, et al: The use of blunt-tipped 12-mm trocars without fascial closure in laparoscopic live donor nephrectomy. JSLS. 2004;8(1):47-50.
55. Kommu SS, Rané A. Devices for Laparoendoscopic single-site surgery in urology. Expert Rev Med Devices. 2009 Jan;6(1):95-103.
56. Klingler C, Remzi M, Marberger M, Janetschek G. Haemostasis in Laparoscopy. Eur Urology . 2006;(50):948–57.
57. Landman J, Kerbl K, Rehman J, et al: Evaluation of a vessel sealing system, bipolar electrosurgery, harmonic scalpel, titanium clips, endoscopic gastrointestinal anastomosis vascular staples and sutures for arterial and venous ligation in a porcine model. J Urol 2003;169(2):697-700.
58. Phillips JM, Narula N, et al: Histological evaluation of cold versus hot cutting: clinical impact on margin status for laparoscopic partial nephrectomy. J Urol. 2008; 180(6):2348-52.
59. Carbonell AM, Joels CS, et al: A comparison of laparoscopic bipolar vessel sealing devices in the hemostasis of small-, medium-, and large-sized arteries. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2003;13(6):377-80.
60. Truong H, Gamboa LMA, Lin R, et al: In vivo comparative study of vessel and ureteral seal strengths and pathologic examination of tissue margins between the LigaSure V and the Harmonic Ace in the acute porcine model. J Endourol. 2008;22(Suppl.):Abstract 1584.
61. Strate T, Bloechle C, et al: Hemostasis with the ultrasonically activated scalpel. Surg Endosc. 1999;13:727.
62. Lamberton GR, Hsi RS, et al: Prospective comparison of four laparoscopic vessel ligation devices. J Endourol. 2008;22(10):2307-12.
63. Kim FJ, Chammas Jr MF, et al: Temperature safety profile of laparoscopic devices: Harmonic ACE (ACE), LigaSure V (LV), and plasma trisector (PT). Surg Endosc. 2008;22(6):1464-9.
64. Stern JA, Simon SD, et al: TissueLink device for laparoscopic nephron-sparing surgery. J Endourol. 2004;18(5):455-6.
65. Urena R, Mendez F, et al: Laparoscopic partial nephrectomy of solid renal masses without hilar clamping using a monopolar radio frequency device. J Urol. 2004; 171(3):1054-6.
66. Quinlan D, Naslund M, et al: Application of argon beam coagulation in urological surgery. J Urol. 1992;147:410-2.
67. Tredree R, Debrix BWI, Eisert A, et al: Evaluating the differences between fibrin sealants: recommendations from an international advisory panel of hospital pharmacists. Eur J Hosp Pharm Sci. 2006;12(1):3-9.
68. Ames C, Perrone JM, Frisella AM, et al: Holding strength of suture anchors for hepatic and renal parenchyma. J Endourol. 2005;19(10):1221-5.
69. Weld KJ, Arzola J, Montiglio C, et al: Lapra-Ty holding strength and slippage with various suture types and sizes. Urology. 2008;71(1):32-5.
70. Orvieto MA, Chien GW, Lavan B, et al: Eliminating knot tying during warm ischemia time for laparoscopic partial nephrectomy. J Urol. 2004;172(6 Pt 1):2292-5.
71. Meng MV, Freise CE, et al: Techniques to optimize vascular control during laparoscopic donor nephrectomy. Urology. 2003;61(1):93-7.
72. Ponsky L, Cherullo E, Moinzadeh A, et al: The Hem-o-lok clip is safe for laparoscopic nephrectomy: a multi-institutional review. Urology. 2008;71(4):593-6.
73. Zorn KC, Gofrit ON, et al: Da Vinci robot error and failure rates: single institution experience on a single three-arm robot unit of more than 700 consecutive robot-assisted laparoscopic radical prostatectomies. J Endourol. 2007;21(11):1341-4.
74. Patel R, Stifelman MD: Hand-assisted laparoscopic devices: the second generation. J Endourol. 2004;18(7):649-53.
75. Castellucci SA, Curcillo PG, et al: Single port access adrenalectomy. J Endourol. 2008;22(8):1573-6.
76. Gill IS, Canes D, et al: Single port transumbilical (E-NOTES) donor nephrectomy. J Urol 2008;180(2):637-41.
77. Goel RK, Kaouk JH: Single port access renal cryoablation (SPARC): a new approach. Eur Urol. 2008;53(6):1204-9.
78. Kaouk JH, Haber GP, et al: Single-port laparoscopic surgery in urology: initial experience. Urology. 2008;71(1):3-6.
79. Ponsky LE, Cherullo EE, et al: Single access site laparoscopic radical nephrectomy: initial clinical experience. J Endourol. 2008;22(4):663-6.
80. Rane A, Rao P: Single-port-access nephrectomy and other laparoscopic urologic procedures using a novel laparoscopic port (R-port). Urology. 2008;72(2):260-3.
81. Raman JD, Bagrodia A, Cadeddu JA, et al: Single-incision, umbilical laparoscopic versus conventional laparoscopic nephrectomy: a comparison of perioperative outcomes and short-term measures of convalescence. Eur Urol. 2008;55(5):1198-1204.
82. White MA, Haber GP, Autorino R, et al. Robotic laparoendoscopic sin-

gle-site surgery. BJU Int. 2010;106:923–7.
83. Rane A, Autorino R. Robotic natural orifice translumenal endoscopic surgery and laparoendoscopic single-site surgery: current status. Curr Opin Urol. 2011;21:71–7.
84. Spana G, Rane A, Kaouk JH. Is robotics the future of laparoendoscopic single-site surgery (LESS)? BJU Int. 2011;108:1018–23.
85. Rane A, Tan GY, Tewari AK. Laparo-endoscopic single-site surgery in urology: is robotics the missing link? BJU Int. 2009;104:1041–3.
86. Kaouk JH, Goel RK, Haber GP, et al. Robotic single-port transumbilical surgery in humans: initial report. BJU Int. 2009;103:366–9.
87. Tang B, Hou S, Cuschieri SA. Ergonomics of and technologies for single-port laparoscopic surgery. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2012;21:46–54.
88. Escobar PF, Starks D, Fader AN, Catenacci M, Falcone T. Laparoendoscopic single-site and natural orifice surgery in gynecology. Fértil Steril. 2010;94:2497–502.
89. Kaouk JH, Goel RK. Single-port laparoscopic and robotic partial nephrectomy. Eur Urol. 2009;55:1163–70.
90. Han WK, Kim DS, Jeon HG, et al. Robot-assisted laparoendoscopic single-site surgery: partial nephrectomy for renal malignancy. Urology. 2011;77:612-6.
91. Arkoncel FR, Lee JW, Rha KH, Han WK, Jeoung HB, Oh CK. Two-port robot-assisted vs standard robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy: a matched-pair comparison. Urology. 2011;78:581–5.
92. Barret E, Sanchez-Salas R, Cathelineau X, et al. Re: initial complete laparoendoscopic single-site surgery robotic assisted radical prostatectomy (LESS-RARP). Int Braz J Urol. 2009;35:92–3.
93. Leewansangtong S, Vorrakitkatorn P, Amornvesukit T, Taweemonkongsap T, Nualyong C, Sujijantararat P. Laparo-endoscopic single site (LESS) robotic radical prostatectomy in an Asian man with prostate cancer: an initial case report. J Med Assoc Thai. 2010;93:383–7.
94. White MA, Haber GP, Autorino R, et al. Robotic laparoendoscopic single-site radical prostatectomy: technique and early outcomes. Eur Urol. 2010;58:544–50.
95. Haber GP, White MA, Autorino R, et al. Novel robotic da Vinci instruments for laparoendoscopic single-site surgery. Urology. 2010;76:1279–82.
96. Kaouk JH, Autorino R, Laydner H, et al. Robotic single-site kidney surgery: evaluation of second-generation instruments in a cadaver model. Urology. 2012;79:975–9.
97. Swanstrom LL, Khajanchee Y, Abbas M: A. Natural orifice transluminal endoscopic surgery: the future of gastrointestinal surgery. Permanente J 2008;12(2):42-47.
98. Swanstrom LL, Whiteford M, et al: Developing essential tools to enable transgastric surgery. Surg Endosc . 2008;22(3):600-4.
99. Lima E, Rolanda C, et al: Third-generation nephrectomy by natural orifice transluminal endoscopic surgery. J Urol. 2007;178(6):2648-54.
100. Lima E, Rolanda C, et al: Transvesical endoscopic peritoneoscopy: a novel 5 mm port for intra-abdominal scarless surgery. J Urol. 2006;176(2):802-5.
101. Isariyawongse JP, McGee MF, et al: Pure natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) nephrectomy using standard laparoscopic instruments in the porcine model. J Endourol. 2008;22(5):1087-91.
102. Gettman MT, Cadeddu JA. Natural orifice translumenal endoscopic surgery (NOTES) in urology: initial experience. J Endourol. 2008 Apr;22(4):783-8.
103. Kerbl K, Figenshau RS, et al: Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy: laboratory and clinical experience. J Endourol. 1993;7(1):23-6.
104. McKernan J: Extraperitoneal prosthetic inguinal hernia repair using an endoscopic approach. Int Surg. 1995;80:26-8.
105. Rassweiler J, Seemann O, et al: Retroperitoneoscopy: experience with 200 cases. J Urol. 1998;160:1265-9.
106. Abbou CC, Cicco D, et al: Retroperitoneal laparoscopic versus open radical nephrectomy. J Urol. 1999;161:1776-80.
107. Gaur D: Laparoscopic operative retroperitoneoscopy: use of a new device. J Urol. 1992;148:1137-9.
108. Webb D, Redgrave N, et al: Extraperitoneal laparoscopy: early experience and evaluation. Aust N Z J Surg. 1993;63:554-7.
109. Bordelon B, Hunter J: Laparoscopy in the pregnant patient. Laparosc Surg. 1994; 69.
110. Cohen RV, Pinheiro Filho JC, Schiavon CA, Correa JLL. Alteracões sistêmicas e metabólicas da cirurgia laparoscópica. Rev bras de videocir. 2003;1(2):77-81.
111. Leighton T, Liu S, et al: Comparative cardiopulmonary effects of carbon dioxide versus helium pneumoperitoneum. Surgery. 1993;113:527-31.
112. Feifer A, Al-Ammari A, Kovac E, Delisle J, Carrier S, Anidjar M. Randomized controlled trial of virtual reality and hybrid simulation for robotic surgical training. BJU Int. 2011 Nov;108(10):1652-6.
113. Ramachandran A, Kurien A, et al: A novel training model for laparoscopic pyeloplasty using chicken crop. J Endourol. 2008;22(4):725-8.
114. Seymour NE, Gallagher AG, et al: Virtual reality training improves operating room performance: results of a randomized, double-blinded study. Ann Surg. 2002; 236(4):458-63.
115. Lucas SM, Zeltser IS, et al: Training on a virtual reality laparoscopic simulator improves performance of an unfamiliar live laparoscopic procedure. J Urol. 2008; 180(6):2588-91.
116. Intuitive Surgical website. da Vinci Skills Simulator. Disponível em: http://www.intuitivesurgical.com/products/skills_simulator/.
117. Dauster B, Steinberg AP, Vassiliou MC, Bergman S, Stanbridge DD, Feldman LS, Fried GM. Validity of the MISTELS simulator for laparoscopy training in urology. J Endourol. 2005 Jun;19(5):541-5.
118. Srok G, Feldman L, Vassiliou M, Kaneva P, Fayez R, Fried G. Fundamentals of Laparoscopic Surgery simulator training to proficiency improves laparoscopic performance in the operating room—a randomized controlled Trial. The American Journal of Surgery. 2010 Jan;199(1):115-20.
119. Pruthi RS, Nix J, McRackan D, Hickerson A, Nielsen ME, Raynor M, et al. Robotic-assisted laparoscopic intracorporeal urinary diversion. Eur Urol. 2010 Jun;57(6):1013-21.
120. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MA, et al. Treatment of localised renal cell carcinoma. Eur Urol. 2011 Oct;60(4):662-72.
121. Subotic S, Wyler S, Bachmann A. Surgical Treatment of Localised Renal Cancer. European Urology Supplements. 2012;(11):60-5.
122. Rogers C, Sukumar A, Gill IS. Robotic partial nephrectomy: the real benefit. Curr Opin Urol. 2011;21:60–4.
123. Benway BM, Bhayani SB, Rogers CG, et al. Robot-assisted partial nephrectomy: an international experience. Eur Urol. 2010;57:815–20.
124. Benway BM, Bhayani SB, Rogers CG, et al. Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors: a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. J Urol. 2009;182:866–73.
125. Babbar P, Hemal AK. Robot-assisted partial nephrectomy: current status, techniques and future directions. Int Urol Nephrol. 2012;44:99-109.
126. Ng CK, Gill IS, Patil MB, Hung AJ, Berger AK, de Castro Abreu AL, et al. Anatomic renal artery branch microdissection to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy. Eur Urol. 2012 Jan;61(1):67-74.
127. Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, Ahlering TE, Artibani W, Carroll PR, Costello A, Eastham JA, Ficarra V, Guazzoni G, Menon M, Novara G, Patel VR, Stolzenburg JU, Van der Poel H, Van Poppel H, Mottrie A; Pasadena Consensus Panel. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. Eur Urol. 2012 Sep;62(3):368-81.
128. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol. 2012 Sep;62(3):405-17.
129. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol. 2012 Sep;62(3):418-30.
130. Ahlering TE, Woo D, Eichel L, Lee DI, Edwards R, Skarecky DW. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. Urology 2004;63(5):819–822.
131. Menon M, Tewari A, Baize B, Guillonneau B, Vallancien G. Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience. Urology. 2002;60(5):864–8.
132. Badani K. Menon M. et al Evolution of robotic radical prostatectomy, Cancer. 2007 nov;110(9):1951-58.
133. Van Velthoven R RE, Abbou CC, Rassweiler J, Lee D, Mottrie A, Gill IS, et al. Single knot anastomosis (SKA) for laparoscopic radical prostatectomy: an international multi-center outcome survey of 5235 cases. J Endourol. 2007;22:Suppl.;A54 (abstract No. MP08-59).
134. Rozet F, Harmon J, Cathelineau X, Barret E, Vallancien G. Robot-assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy. World J Urol. 2006;24(2):171–9.
135. Razmaria A, Shikanov S, Lifshitz D, Zorn K, ZagajaG, Shalhav A. Are Patients expectations met after robotic assisted radical prostatectomy. WCE 2009 Munich – MP11.7.
136. Hohwu et al. Open retropubic prostatectomy versus robotic-assisted laparoscopic prostatectomy a comparison of length of sick leave. Scan J Urol Nephrol. 2009;43(4):259-64.
137. Link RE, Bhayani SB, Kavoussi LR. A prospective comparison of robotic and laparoscopic pyeloplasty. Ann Surg. 2006;243(4):486–91.
138. Lotan Y, Cadeddu JA, Gettman MT. The new economics of radical prostatectomy: cost comparison of open, laparoscopic and robot assisted techniques. J Urol. 2004;172(4 Pt 1):1431–5 .
139. Bolenz C, Gupta A, Hotze T, Ho R, Cadeddu JA, Roehrborn CG, Lotan Y. Cost comparison of robotic, laparoscopic, and open radical prostatectomy for prostate cancer. Eur Urol. 2010;57(3):453–8.
140. Annual report pursuant to section 13 or 15(d) of the securities Exchange act of 1934 for the fiscal year ended december 31, 2012.
141. Cerfolio RJ, Bryant AS, Minnich DJ. Starting a robotic program in general thoracic surgery: why, how, and lessons learned. Ann Thorac Surg. 2011 Jun;91(6):1729-36.

Capítulo 116

Dr. Eduardo Franco Carvalhal
Dr. Gustavo Franco Carvalhal

Adrenalectomia

Palavras-chave: adrenalectomia, laparoscopia, técnica cirúrgica, massa adrenal, doenças da adrenal

Introdução

As doenças cirúrgicas da adrenal incluem lesões benignas funcionantes e não funcionantes desta glândula, assim como lesões metastáticas e o carcinoma primário de adrenal. A abordagem cirúrgica das diversas "massas adrenais" depende da provável natureza da lesão, tamanho, envolvimento de estruturas adjacentes, biotipo do paciente e experiência da equipe cirúrgica. O desafio atual do urologista consiste em definir qual paciente com lesão adrenal necessita de tratamento cirúrgico e qual a melhor técnica a ser empregada. Individualização dos casos e emprego de cuidados pré e pós-operatórios específicos são elementos fundamentais do sucesso terapêutico.

A abordagem cirúrgica da adrenalectomia foi profundamente modificada nas últimas duas décadas com a incorporação da cirurgia videolaparoscópica na Urologia.[1] A maioria dos procedimentos envolvendo indicações de retirada total ou parcial da glândula adrenal tem sido hoje realizada pela técnica laparoscópica. Esta modificação de abordagem tem trazido enormes benefícios à maioria dos pacientes operados. Entretanto, exige do urologista a qualificação em cirurgia minimamente invasiva, necessária para reduzir a morbidade cirúrgica e mantê-lo à frente de outras especialidades no tratamento das patologias da adrenal. A cirurgia aberta, por sua vez, mantém preservado seu espaço em casos oncológicos localmente avançados, lesões benignas de grandes dimensões ou na falta de disponibilidade da técnica laparoscópica. Seu domínio é também essencial em casos de conversão cirúrgica durante a abordagem laparoscópica.

Neste capítulo, vamos abordar as técnicas de adrenalectomia aberta e laparoscópica, com ênfase na abordagem minimamente invasiva, à luz das principais indicações do procedimento.

Anatomia cirúrgica

As glândulas adrenais localizam-se no retroperitônio, junto ao polo superior de cada rim, levemente deslocadas em sentido medial e envolvidas pela fáscia de Gerota. Apresentam textura mais consistente e coloração amarelo-dourada mais intensa que o tecido adiposo circunjacente, com bordas definidas e formato achatado e ligeiramente triangular, com peso variável entre 3 e 8 g cada.[2,3]

A glândula adrenal direita localiza-se em posição mais cranial que a glândula esquerda. Seus limites incluem o rim direito lateral e inferiormente, o duodeno e fígado anteriormente, o diafragma superior e posteriormente e a veia cava inferior medialmente. Pode se estender medialmente a uma posição retrocaval, e com frequência a veia adrenal direita drena posterolateralmente na veia cava inferior. Aderências mais densas entre a glândula e a veia cava inferior e uma veia adrenal mais friável e curta desse lado, muitas vezes mais cranial do que o antecipado no início da abordagem cirúrgica, exige do cirurgião uma exposição adequada e dissecção meticulosa a fim de evitar sangramento inadvertido.

A glândula adrenal esquerda se relaciona medialmente com a aorta, anterior e superiormente com o baço, pâncreas e vasos esplênicos, lateral e inferiormente com o rim e veia renal e posteriormente com o diafragma. Sua posição

mais inferior a deixa próxima do pedículo renal esquerdo, devendo-se evitar lesão à artéria e veia renais esquerdas durante a dissecção.

A vascularização arterial de ambas as glândulas adrenais é múltipla e variável. Existem três principais pontos de irrigação arterial a partir das artérias renais, artérias frênicas inferiores e pequenos ramos originados da aorta. A drenagem venosa é mais constante, normalmente única (em 10% das vezes podem existir veias adrenais acessórias), diretamente na veia cava inferior à direita e, à esquerda, na borda cranial da veia renal. A drenagem linfática acompanha as bordas laterais da aorta, do diafragma ao hilo renal, em cada lado.[2,3]

A tomografia computadorizada (TC) com contraste e a ressonância nuclear magnética (RNM), exames de imagem indicados para detalhamento mais adequado da anatomia adrenal, em geral fornecem as informações necessárias para o planejamento cirúrgico, avaliação da ressecabilidade e da relação das glândulas patológicas com as demais estruturas abdominais.[4]

Indicações, contraindicações e preparo pré-operatório

Tumores benignos funcionantes de adrenal, independentemente do tamanho, apresentam indicação cirúrgica.

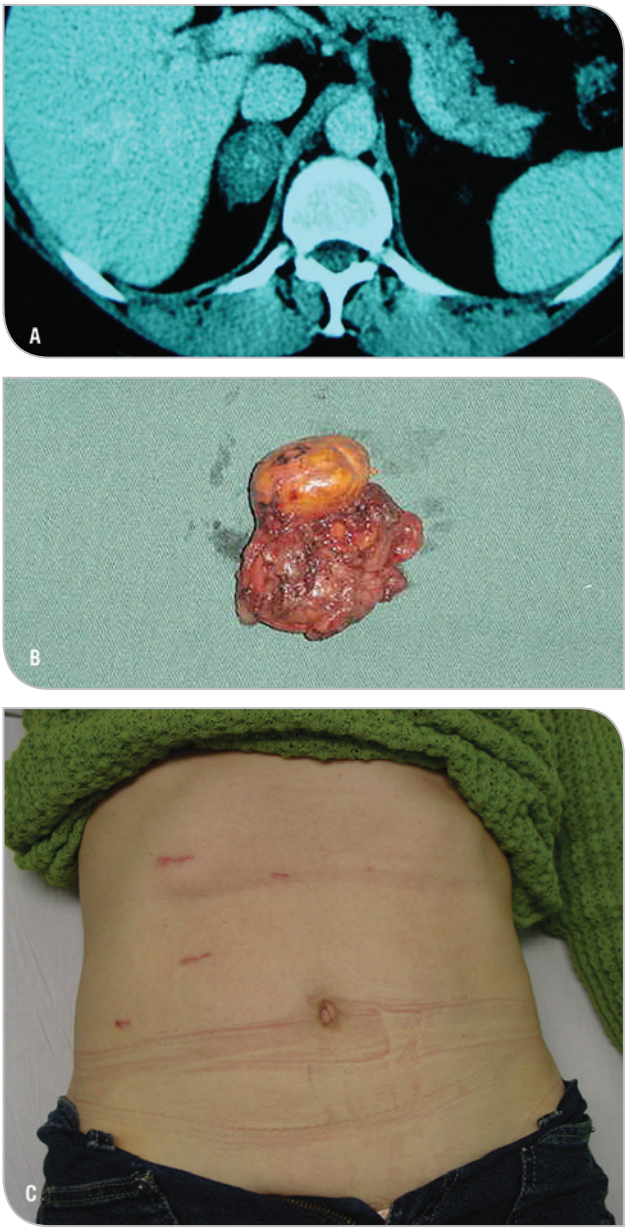
O tamanho das lesões como determinante da via de abordagem na adrenalectomia é muito mais dependente da experiência da equipe cirúrgica do que de um valor predeterminado. Na maioria das séries laparoscópicas, entretanto, limites de 6-8 cm são mais comumente encontrados.[5-11]

Coagulopatia severa e condições cardiorrespiratórias limítrofes são as contraindicações absolutas para adrenalectomia, em qualquer técnica cirúrgica.

Hiperaldosteronismo primário (síndrome de Conn)

Aldosteronomas são geralmente lesões pequenas e ideais para abordagem laparoscópica.[1,12] Lombotomia posterior ou clássica são alternativas adequadas.[2,3] Adenomas secretores de aldosterona são a causa da hipertensão arterial em 1 a 2,5% dos casos. A presença de hipertensão, hipocalemia, aldosterona sérica elevada e baixa renina plasmática são características quando associadas a pequena lesão adrenal à TC, em geral menor do que 3 cm (Figura 1). A melhor resolução da hipertensão costuma ocorrer em cerca de 90% dos casos. Recomenda-se utilizar espironolactona 3 a 5 semanas no pré-operatório para controle adequado da pressão arterial e correção da hipocalemia.[12]

Figura 1. *Aldosteronoma de adrenal, em aspecto tomográfico (A), macroscópico (B) e pós-operatório de adrenalectomia laparoscópica (C).*



Arquivo do autor

A investigação invasiva com cateterismo venoso e dosagem seletiva de aldosterona de ambas as veias adrenais deve ser indicada em casos de hiperaldosteronismo definido e exames de imagem inconclusivos (CT ou RNM normais ou com nódulos/aumento glandular bilateral). Alguns autores consideram o cateterismo venoso o "padrão ouro" na determinação do lado da alteração ou bilateralidade (achados discordantes dos exames de imagem em até 37% das vezes), e defendem seu uso de rotina, ainda controverso em função do caráter invasivo e especializado desse estudo.[13] Casos relacionados a hiperplasia adrenal bilateral devem ser tratados clinicamente.

Síndrome de Cushing

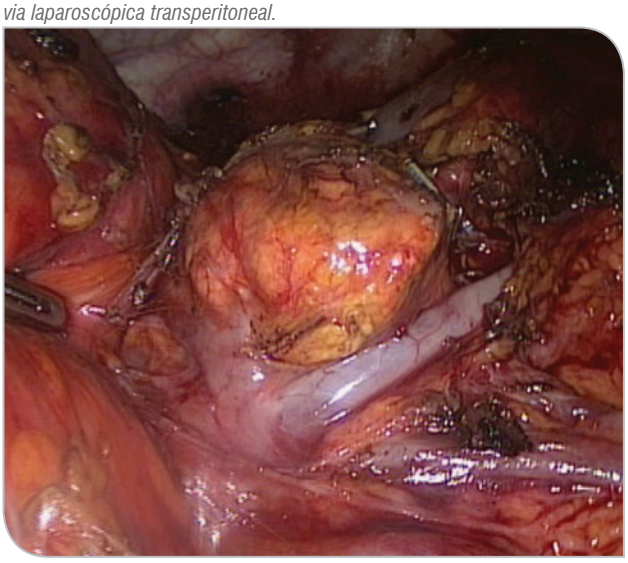
A remoção cirúrgica da adrenal em pacientes com síndrome de Cushing (excluída doença hipofisária), com excesso de produção de cortisol, tem indicação nos casos de adenoma unilateral funcionante da adrenal (85-90% dos casos) e, mais raramente, em casos de hiperplasia adrenal macronodular bilateral (10-15%).[14-16] Consequências do hipercortisolismo prévio (diabetes, hipertensão, obesidade e cicatrização deficiente) são responsáveis pela maior morbimortalidade pós-operatória desses pacientes, incluindo complicações tromboembólicas, infecciosas e eventos cardiovasculares.[1,2] A abordagem laparoscópica tem sido utilizada com sucesso na ausência de contraindicações cardiovasculares, minimizando as complicações incisionais.[14] Em raros casos, lesões com mais de 6 cm produtoras de cortisol em excesso podem sugerir carcinoma adrenal funcionante.[2] O uso de corticoide suplementar no perioperatório é recomendado, em razão da supressão funcional prévia da glândula adrenal contralateral.

Feocromocitoma

Inicialmente uma contraindicação relativa à abordagem laparoscópica, atualmente a maioria dos grupos relata redução das variações hemodinâmicas transoperatórias e menor morbidade com a via laparoscópica.[17-20] Recentemente, com os avanços de imagem na localização de lesões extra-adrenais (RNM – é característica a hiperintensidade de sinal em T2 - e a cintilografia com metaiodobenzilguanetidina) e acúmulo de experiência com a via laparoscópica, esta técnica tem se demonstrado efetiva no tratamento dos feocromocitomas pequenos e médios (até 6 cm). Esses tumores tendem a ser maiores que os demais adenomas funcionantes de adrenal e apresentam maior risco cirúrgico.

Trata-se de tumor neuroendócrino da medula adrenal, cuja produção em excesso de catecolaminas pode acarretar hipertensão arterial crônica ou paroxística e vasoconstrição periférica, com consequente contração do volume plasmático. Seu manejo perioperatório é desafio à parte pelas repercussões hemodinâmicas durante o ato anestésico. Recomenda-se o alfa-bloqueio perioperatório (mínimo de 2 semanas), com fenoxibenzamina ou prazosin.[2] Alguns grupos utilizam bloqueadores do canal de cálcio.[21,22] Beta -bloqueadores podem ser úteis em casos de arritmias associadas ou taquiarritmia ao alfa-bloqueador. Monitorização anestésica cuidadosa (linhas arterial e venosa central), disponibilidade de nitroprussiato, labetalol e expansores plasmáticos são essenciais.[21] A dissecção cirúrgica do feocromocitoma objetiva minimizar a manipulação da glândula adrenal, evitando a descarga abrupta de catecolaminas (Figura 2). A ligadura precoce da veia adrenal também diminui as chances de emergências hipertensivas transoperatórias. Após essa etapa, deve-se atentar para hipotensão durante o ato cirúrgico pela queda brusca de catecolaminas na circulação. Esta deve ser manejada com o uso de vasopressores, coloides e expansores plasmáticos.

***Figura 2**. Feocromocitoma em adrenal esquerda com 5 cm. Abordado por via laparoscópica transperitoneal.*



Arquivo do autor.

Lesões não funcionantes

A conduta no **incidentaloma adrenal** (achado ocasional em exame de imagem – 0,3 a 3% das TC) é ainda hoje controversa. Alguns autores recomendam a remoção cirúrgica de qualquer incidentaloma pela incapacidade atual de descartar malignidade (por meio de TC, RNM ou biópsia percutânea) e dificuldade de acompanhamento a longo prazo. Porém, tem sido consenso correlacionar o tamanho da lesão com a idade do paciente na definição da conduta. São sugeridos, pela maioria dos autores, alguns critérios de intervenção e seguimento, expostos na tabela 1.[23]

***Tabela 1.** Algoritmo no incidentaloma adrenal.[23]*

Incidentalomas com indicação de remoção cirúrgica
Qualquer lesão acima de 5 cm (maior risco de maliginidade)
Lesões funcionantes de qualquer tamanho
Lesões não funcionantes > 3 cm, em pacientes com menos de 50 anos
Crescimento de lesões em acompanhamento anual ou semestral
Incidentalomas com indicação de acompanhamento
Lesões não funcionantes < 3 cm, em qualquer idade
Lesões entre 3 e 5 cm, em pacientes com mais de 50 anos

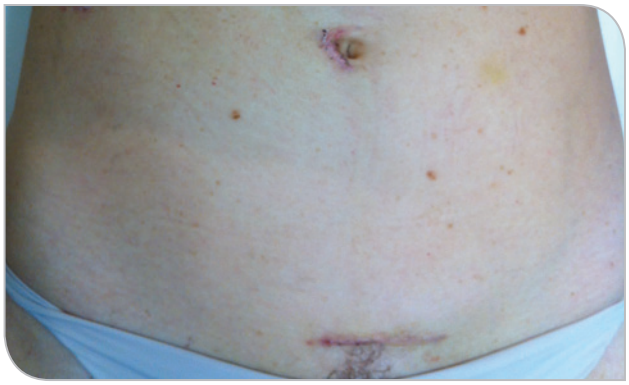
Todo incidentaloma deve ser avaliado quanto a ser funcionante ou não (6 a 30% das vezes pode ser hiperfuncionante). Em casos não funcionantes, nódulos de adrenal com menos de 10 unidades Hounsfield (UH) na fase pré-contraste da TC são definidamente benignos. O cálculo da taxa de desimpregnação do contraste (*washout*), quando superior a 60%, também indica elevada probabilidade de

adenoma benigno, com elevado teor de gordura, podendo também fortalecer a conduta de acompanhamento.[4] A RNM também permite determinar esta possiblidade com adequado grau de correção ao empregar a técnica de desvio químico (*chemical shifting*), em fase e fora de fase, suprimindo o conteúdo de gordura da lesão em questão.[4,24,25]

Apesar da disponibilidade atual das técnicas minimamente invasivas, a adrenalectomia laparoscópica é procedimento de grande porte, com potenciais riscos, e não deve influenciar os algoritmos de conduta no incidentaloma adrenal.

O **mielolipoma** de adrenal é um tumor benigno constituído por tecido adiposo e hematopoiético, característico à tomografia e ressonância pelo alto conteúdo gorduroso. Nos casos assintomáticos, a conduta é conservadora, embora alguns autores sugiram maior risco de hemorragia acima de 4 cm. Dor ou suspeita de lesão maligna são indicações de intervenção. **Cistos de adrenal** (endoteliais verdadeiros ou pseudocistos) são raros, mais comuns em mulheres e não exigem intervenção quando assintomáticos e homogêneos à TC ou RNM.[1,2] O **ganglioneuroma** é lesão mais rara, incidental, de crescimento lento e comportamento benigno, que pode ser confundido com carcinoma ou feocromocitoma à avaliação por imagem, normalmente diagnosticado após excisão cirúrgica (Figura 3).

Figura 3. *Ganglioneuroma de adrenal. Aspectos tomográfico e pós-operatório, observando-se mini-incisão de Pfannenstiel para extração intacta do espécimen ensacado.*

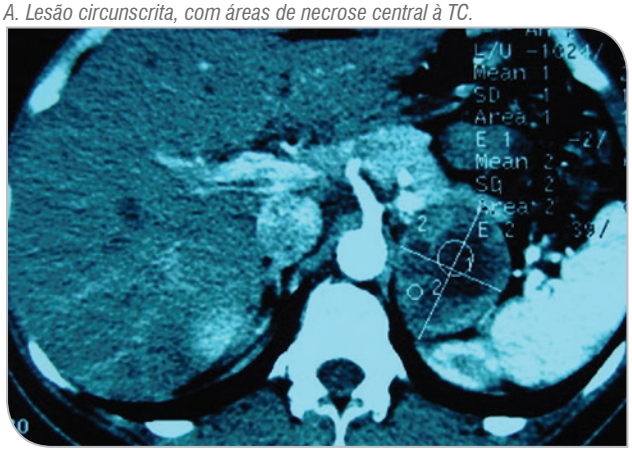


Arquivo do autor

Tumores malignos pequenos (primários ou metástases em adrenal), não infiltrativos em estruturas adjacentes, podem também ser abordados pela videolaparoscopia. Entretanto, lesões maiores, infiltrativas, com suspeita de trombose venosa ou adenopatias são melhor abordadas por via aberta.[1,2, 26-31] Adrenalectomia radical, com remoção em bloco da gordura periglandular e folheto peritoneal parietal é recomendada nestes casos. Lesões com 5 cm ou mais à TC sugerem a possibilidade de **carcinoma primário de adrenal**, cujo único tratamento efetivo é a ressecção cirúrgica. A diferenciação histológica entre adenoma e carcinoma nem sempre é conclusiva, sendo o diagnóstico orientado muitas vezes no comportamento clínico da lesão (Figura 4).

Figura 4. *Lesão adrenal classificada como carcinoma primário após análise imuno-histoquímica. Livre de recorrência 5 anos após adrenalectomia laparoscópica.*

A. Lesão circunscrita, com áreas de necrose central à TC.



B. Espécimen cirúrgico: extração intacta com gordura periglandular.

C. Corte do espécimen, evidenciando áreas de necrose central.

Arquivo do autor

Lesões metastáticas para a adrenal são, por sua vez, menores, limitadas à glândula e mais frequentes, sendo os tumores primários mais comuns: pulmão, rim, melanoma e cólon. Sua remoção é indicada quando tratar-se de metástase única e o tumor primário for ressecável. Ainda que a cirurgia aberta seja recomendada em lesões suspeitas de malignidade de dimensões mais significativas, a via laparoscópica é considerada viável em lesões menores, circunscritas e únicas, na suspeita de metástase em adrenal.[1,2, 26-31]

Técnicas cirúrgicas

Adrenalectomia aberta

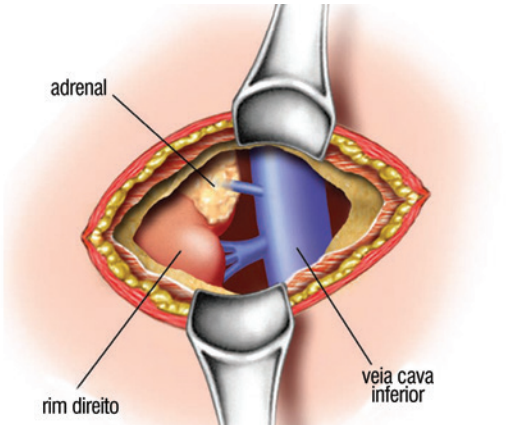
Atualmente, as técnicas abertas utilizadas para adrenalectomia limitam-se com mais frequência às abordagens subcostal anterior ou tóracoabdominal no caso de grandes lesões adrenais, suspeita de carcinomas invasivos ou necessidade de acesso aos grandes vasos.[2,3] As incisões retroperitoneais, hoje menos utilizadas pela maior aplicação da abordagem laparoscópica, são também descritas abaixo.

Abordagem subcostal anterior

Técnica transperitoneal aberta, indicada para lesões volumosas ou com suspeita de malignidade não passíveis de remoção laparoscópica. Obtém-se ampla exposição cirúrgica, com adequado controle vascular em casos de grandes lesões, feocromocitomas mais volumosos ou neoplasia maligna.[2,3]

Incisões subcostais podem ser ampliadas ou estendidas bilateralmente (incisão de Chevron), fornecendo ampla exposição da glândula adrenal (ou de ambas, em caso de adrenalectomia bilateral) e da cavidade abdominal, melhor que o alcançado com incisão mediana (Figura 5).

Figura 5. *Incisão subcostal anterior.*



Extraído de Novick AC. In Ritchie J, Damico A. Urologic Oncology, 1ª edição, cap. 12, 2005.[8]

Desvantagens incluem penetração da cavidade peritoneal, com eventual ocorrência de íleo adinâmico mais prolongado, e localização mais profunda das glândulas no campo cirúrgico, especialmente em pacientes obesos.[2]

Abordagem tóracoabdominal

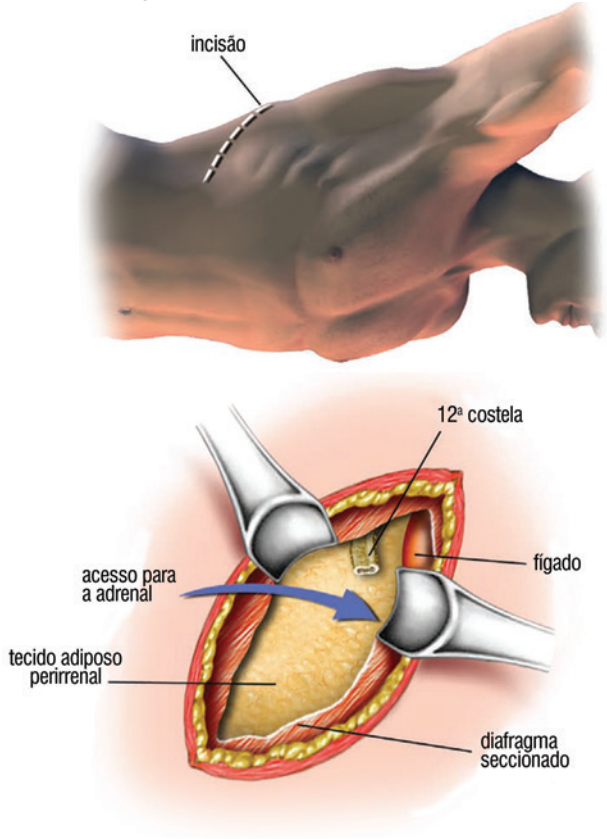
Reservada para grandes massas adrenais, nas quais a exposição por meio do diafragma e musculatura abdominal torna-se a mais ampla possível, facilita sobretudo a manipulação do fígado, no lado direito, e a abordagem de grandes trombos venosos envolvendo a veia cava inferior. Abordagem adequada também para remoção em bloco do rim com a glândula adrenal, em situações de grandes volumes tumorais com extensão local.[3]

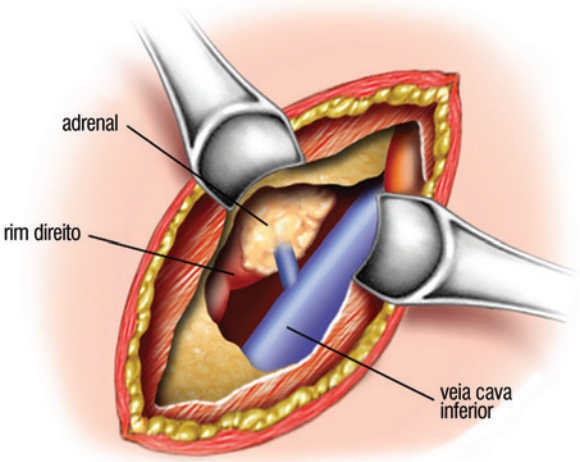
Aspectos técnicos relevantes da incisão incluem a divisão circunferencial do diafragma, preservando-se a inervação frênica inferior. Existe um maior risco de morbidade torácica, necessidade de dreno de tórax, bem como tempo cirúrgico maior para confecção e fechamento da incisão.

Abordagem lombar retroperitoneal (Lombotomia clássica)

Abordagem retroperitoneal familiar ao urologista, a lombotomia pode ser empregada em casos de tumores adrenais de pequeno e médio volume, quando não for possível a utilização da via laparoscópica. Normalmente envolve a ressecção da 11ª ou 12ª costelas, em função da posição mais cranial da glândula adrenal no retroperitônio. Evita a violação na cavidade peritoneal, mas pode apresentar dificuldades em casos de lesões mais volumosas, com campo cirúrgico mais reduzido do que as abordagens anteriores e dificuldade na avaliação de estruturas adjacentes[2,3] (Figura 6).

Figura 6. *Abordagem por lombotomia*





Abordagem lombar posterior

A principal vantagem desta via consiste no acesso facilitado (sem modificar a posição do paciente) a ambas as glândulas adrenais no caso de cirurgia bilateral simultânea. Entretanto, pelo menor campo cirúrgico, pode dificultar o controle de sangramento mais importante e exige a posição de pronação do paciente, com mais limitação respiratória. A incisão posterior pode acompanhar o trajeto da 11ª ou 12ª costela a partir da musculatura paraespinhal, ou ser feita verticalmente, em formato de "J", estendendo-se até a região subcostal posterior. A glândula adrenal normalmente torna-se visível após a incisão de ligamentos entre a fáscia lombodorsal e musculatura paraespinhal, sendo normalmente possível evitar-se a incisão do diafragma.

Deve-se evitar esta abordagem para lesões mais volumosas ou na suspeita de carcinoma adrenal, pelo limitado campo cirúrgico.[3]

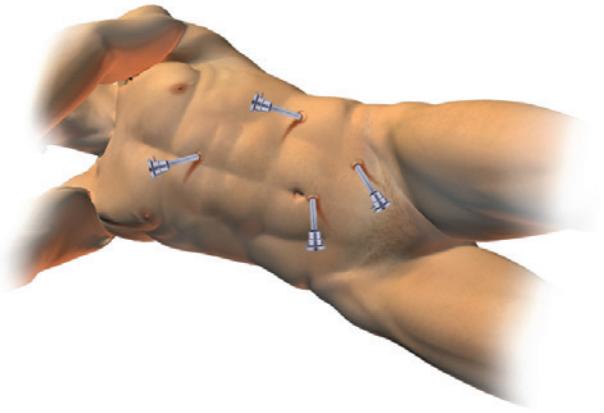
Adrenalectomia laparoscópica

Descrita inicialmente por Gagner, em 1992,[32] é hoje considerada a técnica "padrão ouro" para a maioria das patologias benignas e em casos selecionados de suspeita de malignidade. Sua segurança e menor morbidade que a cirurgia aberta são amplamente reconhecidas na literatura.[1,2,14,22,29,33-38] A maior experiência brasileira, descrita por Castilho e cols.,[33] corrobora estes achados em nível nacional. A abordagem laparoscópica pode ser utilizada por meio das seguintes vias:

Via laparoscópica transperitoneal

Utiliza-se posição de lombotomia modificada, com inclinação de 60º, acolchoamento das áreas de pressão e fixação do paciente à mesa cirúrgica. Realiza-se o pneumoperitônio através de punção com agulha de Verress ou, como preferido pelos autores, por minilaparotomia (2-3 cm, técnica de Hasson) no nível da borda lateral da cicatriz umbilical (pacientes magros/médio porte) ou 3 cm lateralmente e acima desta (pacientes obesos). Realiza-se introdução e fixação do primeiro trocarte (10 mm) e, sob visualização direta através da óptica laparoscópica, os demais trocartes (5 e 10-12 mm) e são posicionados por punção após insuflação abdominal (15 mmHg), em disposição levemente triangular, em situação subcostal (Figuras 6 e 7). Utiliza-se preferencialmente óptica de 30º, embora de 0º também possa ser empregada.[1,33,38,39]

Figura 7. *abordagem laparoscópica transperitoneal*



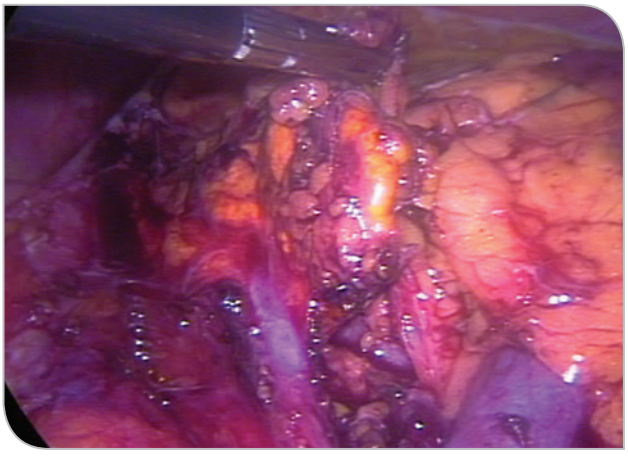
Lado Esquerdo:

a) Liberação do cólon esquerdo até exposição adequada da fáscia de Gerota no nível do pedículo renal e glândula adrenal.

b) Incisão anterior da Gerota e identificação da veia renal esquerda.

c) Identificação da veia adrenal esquerda, junto à borda cranial da veia renal, em altura semelhante à veia gonadal, que se localiza na borda inferior da veia renal (Figura 8A).

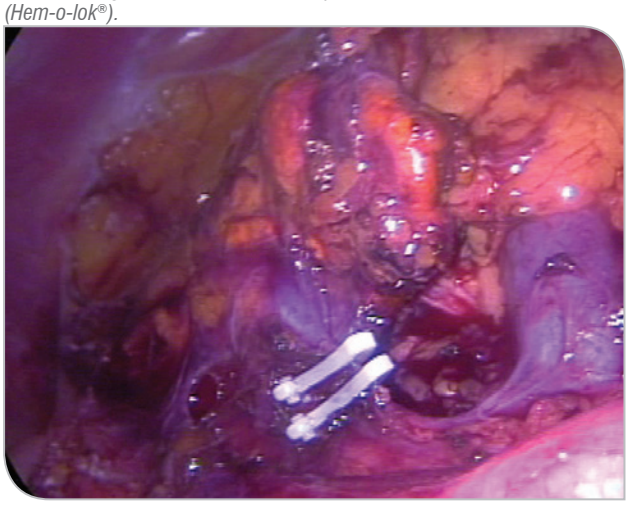
Figura 8A. *Identificação da veia adrenal esquerda, junto à borda cranial da veia renal.*



Arquivo do autor

d) Dissecção da veia adrenal e eventuais veias adrenais acessórias, ligadura dupla entre clipes (metálicos ou de polímero – Hem-o-lok®) e sua secção (Figura 8B).

***Figura 8B**. Ligadura da veia adrenal esquerda com clipes de polímero (Hem-o-lok®).*



Arquivo do autor

e) Elevação / tração por intermédio da gordura periglandular, com exposição de pequenos ramos arteriais provenientes da aorta, artéria renal e artéria frênica inferior, controlados com uso de eletrocautério (mono ou bipolar) ou outras formas de energia (bisturi ultrassônico, p. ex.), bem como uso eventual de clipes.

f) Liberação de aderências residuais entre a adrenal e o rim esquerdo, baço e cauda do pâncreas, com especial atenção para evitar lesão dessas estruturas.

g) Ensacamento do espécimen e revisão da hemostasia.

Lado Direito:

Semelhante à adrenalectomia esquerda, com as seguintes particularidades:

a) Exposição da veia cava inferior após liberação do ângulo hepático do cólon e duodeno.

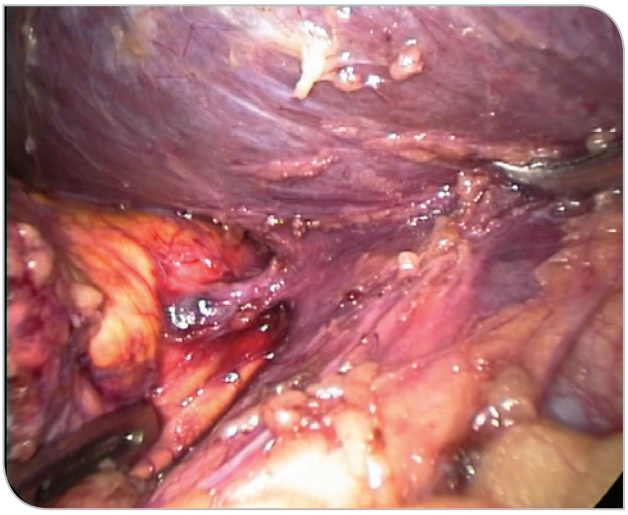
b) Necessidade frequente de trocarte adicional (5 mm) próximo ao apêndice xifoide para introdução de pinça de elevação do fígado (afastador de fígado ou, na experiência dos autores, pinça com cremalheira que permita sua elevação ao fixar-se cuidadosamente no diafragma). Evita-se lesão do parênquima hepático e vesícula biliar nesta manobra, sendo usual a liberação do ligamento hepático triangular direito para sua adequada mobilização.

c) Dissecção cuidadosa de plano entre a glândula adrenal e borda lateral da veia cava inferior, com liberação progressiva da face medial da glândula em direção cranial, até localização da veia adrenal direita.

d) Pequenos ramos arteriais provenientes da artéria renal direita e aorta (por trás da veia cava inferior) devem ser controlados por meio de alguma forma de energia ou uso de clipes nessa etapa.

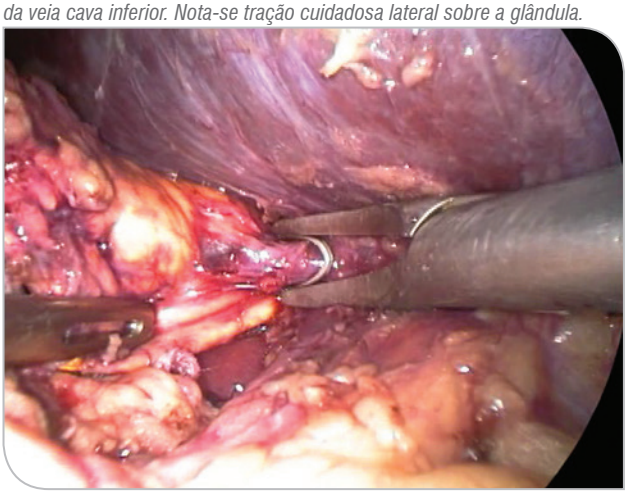
e) Individualização e ligadura proximal dupla da veia adrenal direita entre clipes (Figuras 9A e 9B).

***Figura 9A.** Individualização da veia adrenal direita junto à veia cava inferior e borda inferior do fígado.*



Arquivo do autor

***Figura 9B.** Ligadura entre clipes da veia adrenal direita, junto à borda lateral da veia cava inferior. Nota-se tração cuidadosa lateral sobre a glândula.*



Arquivo do autor

f) Liberação de aderências entre polo superior da adrenal direita e borda inferior do fígado, borda lateral e inferior da glândula, com posterior ensacamento e revisão da hemostasia.

Alguns grupos utilizam energia bipolar ou o Ligasure® para controle da veia adrenal, com documentada segurança dos métodos.[34] Em nossa experiência, utilizamos de rotina clipes metálicos ou de polímero (Hem-o-lok®), com pelo menos dois clipes no lado do paciente antes da secção da veia adrenal.

Embora a adrenalectomia laparoscópica transperitoneal

direita seja considerada por alguns autores como tecnicamente mais difícil em função da dissecção próximo à veia cava inferior e duodeno, além de uma veia adrenal mais curta, não se detectam diferenças significativas entre tempo cirúrgico ou índice de complicações entre os lados direito e esquerdo.[35]

Via laparoscópica retroperitoneal

A abordagem retroperitoneal apresenta a vantagem de não penetrar na cavidade abdominal, com potencial de menor íleo adinâmico pós-operatório, além de ser familiar ao urologista, a exemplo da cirurgia aberta de lombotomia. Como desvantagens, apresenta menor campo de trabalho e parâmetros de referência anatômicos mais restritos que a via laparoscópica transperitoneal. Nesta abordagem, o uso de óptica de 30º é de grande auxílio para uma adequada visualização do campo cirúrgico.[36]

O paciente é fixado e acolchoado à mesa em posição de lombotomia clássica. O acesso é realizado por técnica de Hasson, através de incisão da fáscia lombar no nível da ponta da 12ª costela, criando-se um espaço com dissecção digital no nível do polo inferior do rim, entre este e o músculo psoas. Introduz-se neste nível um balão dilatador, que pode ser elaborado de forma caseira (balão de Gaur), através de sonda retal ou trocarte conectados a um dedo de luva, ou dispositivo industrializado, permitindo a expansão com cerca de 800 mL de ar ou soro fisiológico (Figura 10). Dessa forma, o rim e glândula adrenal deslocam-se medialmente, em direção ao envelope peritoneal. Com a insuflação de CO_2 a 15 mmHg, obtém-se espaço para introdução, sob visão, de dois trocartes adicionais (5 e 10-12 mm), em nível subcostal e paralelos ao trocarte inicial, em posição medial e posterior a este (Figura 11).

Figura 10. *Abordagem retroperitoneoscópica.*

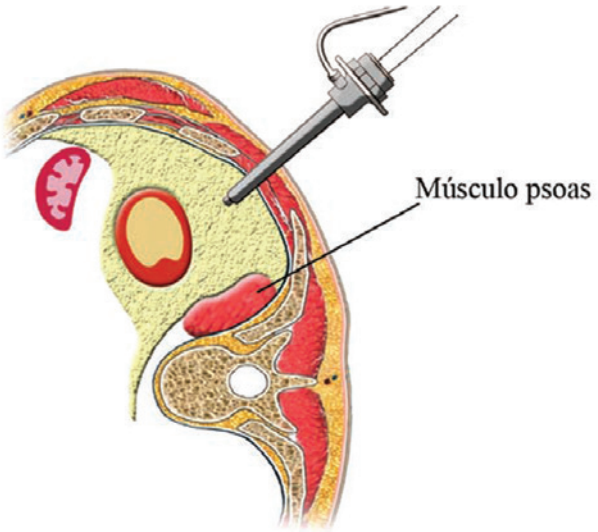


Figura 11. *Digito-dissecção através da fáscia lombo-dorsal (A) e identificação do espaço para introdução do balão dilatador (B). Nota-se a posição entre cirurgião e auxiliar (câmera com óptica de 30º) na retroperitoneoscopia em adrenalectomia direita (C) e ligadura da veia adrenal junto à veia cava inferior com clipes de polímero (D). Extração intacta do espécimen por um dos portais, ao final do procedimento (E).*

Arquivo do autor

Em ambos os lados, as etapas abaixo se seguem, conforme descrito por Gill e cols.:[22]

a) Incisão da fáscia de Gerota no nível do músculo psoas e exposição precoce dos pedículos renal.

b) Identificação da artéria renal, parâmetro referencial para localização da veia adrenal.

c) À esquerda, identificação e ligadura (entre clipes metálicos ou de polímero – Hem-o-lok®) da veia adrenal cranialmente à artéria renal, em direção à glândula, entre o polo superior do rim e músculo psoas.

d) À direita, identificação da veia cava inferior e da veia adrenal, entre o polo superior do rim e o músculo psoas. Individualização da veia adrenal e sua ligadura (clipes metálicos ou de polímero – Hem-o-lok®), com especial atenção à veia cava inferior nesta mobilização.

e) Como alternativa, em ambos os lados pode-se rebaixar o rim lateralmente, afastando-o da cavidade peritoneal e

"deitando-o" sobre a musculatura lombar. Tal manobra permite a identificação direta da glândula adrenal no nível do polo superior do rim e o plano avascular entre os dois órgãos. A partir da glândula, a dissecção progride até a identificação das veias adrenais e ligadura dos pequenos ramos arteriais adjacentes, conforme proposto por Zhang e cols.[40]

O grupo da *Cleveland Clinic* realizou, em 2005, estudo randomizado entre as técnicas trans e retroperitoneais, num total de 57 pacientes. Não foram observadas diferenças entre tempo cirúrgico, internação hospitalar e índice de complicações. Diferença significativa foi somente encontrada quanto à convalescença (retorno às atividades normais dos pacientes), que foi uma semana e meia mais precocemente no grupo retroperitoneal. Ambas as técnicas, segundo os autores, podem ser reproduzidas com segurança e equivalência de risco e eficácia.[41]

Via laparoscópica retroperitoneal posterior

A via retroperitoneoscópica pode também ser desenvolvida por meio de abordagem posterior, com o paciente em decúbito ventral, a exemplo da via lombar posterior aberta.[42] Tal modalidade é particularmente atraente para casos de adrenalectomia bilateral simultânea, preservando-se o aspecto minimamente invasivo do procedimento.

Adrenalectomia minilaparoscópica

O uso de mini-instrumentos (2, 3 e 5 mm) para realização da adrenalectomia laparoscópica já havia sido descrito em 1998 por Gill e cols.[43] Em 2008, Liao e cols., descreveram a maior série (112 pacientes) de adrenalectomias com mini-instrumentos (< 3 mm), com resultados comparáveis à laparoscopia convencional para lesões de até 5 cm. O índice de conversão para laparoscopia convencional (instrumentos de 5 a 12 mm) foi de 4,5%.[44]

Representa uma abordagem atraente para lesões não volumosas de adrenal, procurando otimizar os resultados alcançados pela laparoscopia convencional. O desenvolvimento recente de mini-instrumentos mais resistentes e de boa qualidade ampliam cada vez mais a utilização deste procedimento, normalmente realizado por via transperitoneal. Lesões acima de 5 cm e cirurgia abdominal prévia na região da adrenal são contraindicações relativas para esta técnica.[43,44]

Adrenalectomia laparoscópica robótica

Em 2002, Desai e cols. relataram os primeiros dois casos clínicos de adrenalectomia robótica,[45] técnica desenvolvida nos centros que atualmente dispõem desta tecnologia de maior custo. Por se tratar de procedimento ablativo, o uso da robótica atualmente ainda não alcançou superioridade em relação à técnica convencional laparoscópica. Apresenta tempo cirúrgico maior e custo mais elevado, conforme estudo comparativo em 2012, de Pineda-Solis e cols., ainda que sejam reconhecidas suas vantagens de visão tridimensional, maior ergonomia para o cirurgião e menor tremor dos instrumentos.[46]

Adrenalectomia em situações especiais

Eventualmente, a **adrenalectomia parcial** pode ser considerada em: a) pacientes com glândula adrenal única, b) tumores adrenais bilaterais.[47] Há necessidade, nesses casos, de detalhada avaliação por imagem, com protocolos dedicados de tomografia, com cortes < 3mm, permitindo descartar outras alterações anatômicas na mesma glândula. A utilização eletiva da adrenalectomia parcial no hiperaldosteronismo primário, embora descrita tanto por via trans como retroperitoneal, permanece controversa, em função de uma elevada taxa de lesões multicêntricas (27%) em algumas séries.[48,49]

Adrenalectomia bilateral pode ser realizada no mesmo tempo cirúrgico com adequada segurança. A Doença de Cushing (hipofisária) refratária a tratamentos prévios pode ser tratada por meio da adrenalectomia bilateral.[50]

A adrenalectomia pode constituir parte do procedimento cirúrgico de **nefrectomia radical**, no tratamento do câncer renal. Entretanto, temos evidências consistentes, em função do avanço nas técnicas de tomografia computadorizada e ressonância magnética, de que glândulas normais ao exame de imagem podem ser preservadas, mesmo em casos de tumores de polo superior renal.[51]

Complicações

As complicações mais conhecidas da adrenalectomia são: sangramento intraoperatório (veia adrenal, vasos renais, veia cava inferior), lesão de estruturas adjacentes (baço, fígado, pâncreas, cólon, duodeno), complicações incisionais (hérnia, infecção de parede), eventos tromboembólicos e cardiovasculares.[52-54] A baixa experiência da equipe, maior índice de massa corporal e presença de feocromocitoma são fatores de risco para complicações.[53] O manejo perioperatório adequado, como enfatizado ao longo do capítulo, e a atenção à técnica cirúrgica meticulosa, seja por via aberta ou laparoscópica, são aspectos fundamentais na prevenção de complicações maiores nesses indivíduos. Avaliação simultânea de complicações em duas séries nacionais demonstra a reprodutibilidade da técnica com segurança comparável à literatura internacional.[55] A descrição de um caso de recidiva em portal 6 meses após ressecção por retroperitoneoscopia de metástase única de carcinoma epidermoide de pulmão em adrenal reforça a necessidade de manipulação cuidadosa da glândula e da indicação seletiva da via laparoscópica na suspeita de neoplasia.[55]

Perspectivas futuras

A incorporação de instrumentos robóticos mais delicados e através uma plataforma de incisão única provavelmente será uma tendência de nossa especialidade, na área da cirurgia minimamente invasiva. Cirurgias por sítio de incisão único (*LESS surgery*) já têm sido realizadas por grupos pioneiros com o uso de instrumentos convencionais ou articulados, por ambas as vias trans e retroperitoneal.[56,57] Técnicas de ablação percutânea como a crioterapia também são promissoras na destruição de nódulos benignos selecionados.

Todas essas abordagens inovadoras devem ser analisadas criticamente ao longo do tempo, tal como aconteceu com a adrenalectomia laparoscópica convencional para a maioria das situações benignas, a fim de determinarmos o real benefício a ser oferecido aos nossos pacientes.

Referências

1. Gill IS. The case for laparoscopic adrenalectomy. J Urol 2001; 166(2):429-36.
2. Chow G, Blute M. Surgery of the adrenal glands. In: Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C (editors). Campbell-walsh Urology. 9th edition, Saunders-Elsevier, 2007. Ch. 58, pp. 1737-1752.
3. Novick AC. Opens surgery for adrenal disease. In: Novick AC, Jones JS, Gill IS, Klein E, Rackley R, Ross J (editors). Operative Urology at the Cleveland Clinic. Humana Press, 2006. Ch. 2, pp. 17-21.
4. Taffel M, Haji-Momenian S, Nikolaidis P, Miller FH. Adrenal imaging: a comprehensive review. Radiol Clin North Am 2012;50(2):219-43.
5. de Cannière L, Michel L, Hamoir E, Hubens G, Meurisse M, Squifflet JP, Urbain P, Vereecken L: Multicentric experience of the Belgian Group for Endoscopic Surgery (BGES) with endoscopic adrenalectomy. Surg Endosc 1997; 11:1065-7.
6. Mancini F, Mutter D, Peix JL, Chapuis Y, Henry JF, Proye C, Cougard P, Marescaux J. Experiences with adrenalectomy in 1997. Apropos of 247 cases. A multicenter prospective study if the French-speaking Association of Endocrine Surgery. Chirurgie 1999; 124: 368-374.
7. Gagner M, Pomp A, Heniford BT, Pharand D, Lacroix A. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. Ann Surg 1997; 226: 238-246.
8. Novick AC. Surgery of renal cell carcinoma, including partial nephrectomy. In: Ritchie JP, Damico A. Urologic Oncology. Elsevier Saunders 2005, 1a edição, Cap. 12, pp. 218-236.
9. Bonjer HJ, Sorm V, Berends FJ, Kazemier G, Steyerberg EW, de Herder WW, Bruining HA. Endoscopic retroperitoneal adrenalectomy: lessons learned from 111 consecutive cases. Ann Surg 2000; 232: 796-803.
10. Vaughan ED. Adrenal tumors. In: Ritchie JP, Damico A. Urologic Oncology. Elsevier Saunders 2005, 1a edição, Cap. 8, pp. 131-152.
11. Guerrieri M, Patrizi A, Rimini M, Romiti C, Baldarelli M, Campagnacci R. Laparoscopic adrenalectomy approaches: a 15-year experience in the search for a tailored procedure.Minerva Chir 2010; 65(6):601-7.
12. Carey RM. Primary aldosteronism. J Surg Oncol 2012; 106(5):575-9.
13. Toniato A, Bernante P, Rossi GP, Pelizzo MR. The role of adrenal venous sampling in the surgical management of primary aldosteronism. World J Surg 2006; 30(4):624-7.
14. Acosta E, Pantoja JP, Gamino R, Rull JA, Herrera MF: Laparoscopic versus open adrenalectomy in Cushing's syndrome and disease. Surgery 1999; 126:1111-6.
15. Ferrer FA, MacGillivray DC, Malchoff CD, Albala DM, Shichman SJ. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for adrenocorticotropic dependent Cushing's syndrome. J Urol 1997; 157: 16-18.
16. Lanzi R, Montorsi F, Losa M, Centemero A, Manzoni MF, Rigatti P, Cornaggia G, Pontiroli AE, Guazzoni G. Laparoscopic bilateral adrenalectomy for persistent Cushing's disease after transsphenoidal surgery. Surgery 1998; 123: 144-150.
17. Chigot JP, Movschin M, el Bardissi M, Fercocq O, Paraskevas A: Comparative study between laparoscopic and conventional adrenalectomy for pheochromocytoma. Ann Chir 1998; 52:346-9.
18. Inabnet WB, Pitre J, Bernard D, Chapuis Y. Comparison of the hemodynamic parameters of open and laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. World J Surg 2000; 24: 574-578.
19. Möbius E, Nies C, Rothmund M. Surgical treatment of pheochromocytomas: laparoscopic or conventional? Surg Endosc 1999; 13: 35-39.
20. Castilho LN, Medeiros PJ, Mitre AI, Denes FT, Lucon AM, Arap S. Pheochromocytoma treated by laparoscopic surgery. Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo 2000; 55: 93-100.
21. Sprung J, O'Hara JF, Gill IS, Abdelmalak B, Sarnaik A, Bravo EL. Anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy for pheochromocytoma. Urology 2000; 55: 339-343.
22. Desai M, Gill IS. Laparoscopic adrenalectomy. In: Novick AC, Jones JS, Gill IS, Klein E, Rackley R, Ross J (editors). Operative Urology at the Cleveland Clinic. Humana Press, 2006. Ch. 3, pp. 24-30.
23. Carvalhal EF, Carvalhal GF. Aspectos cirúrgicos dos tumores da adrenal (feo e não-feo). In: Guia Prático de Urologia, Sociedade Brasileira de Urologia, 2003. Capítulo 90.
24. Prando A, Urological Survey. Imaging. Utility of diffusion-weighted MRI in characterization of adrenal lesions. Int Braz J Urol 2010; 36(2):230-231.
25. Sandrasegaran K, Patel AA, Ramaswamy R, Samuel VP, Northcutt BG, Frank MS, Francis IR. Characterization of adrenal masses with diffusion-weighted imaging. AJR Am J Roentgenol 2011; 197: 132-8
26. Porpiglia F, Fiori C, Tarabuzzi R, Giraudo G, Garrone C, Morino M, Fontana D, Scarpa RM. Is laparoscopic adrenalectomy feasible for adrenocortical carcinoma or metastasis? BJU Inter 2004; 94:1026-29.
27. Machado MT, Tristão RA, Silva MNR, Wroclawski ER: Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease – Technical feasibility and oncological results. Einstein 2007; 5:44-7.
28. Tsuru N, Suzuki K, Ushiyama T, Ozono S.. Laparoscopic adrenalectomy for large adrenal tumor. J Endourol 2005; 19:537-40.
29. Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurowich C, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. Eur Urol 2010; 58(4): 609-15.
30. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, Zaggia B, Bollito E, Volante M. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. Eur Urol 2010; 57(5): 873-8.
31. Wang DS, Terashi T. Laparoscopic adrenalectomy. Urol Clin North Am 2008; 35(3): 351-63.
32. Gagner M, Lacroix A, Bolte E: Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. New Engl J Med 1992; 327:1003-6.
33. Takeda M. Laparoscopic adrenalectomy: transperitoneal vs retroperitoneal approaches. Biomed Pharmacother 2000; 54 (suppl): 207-210.
34. Castilho LN, Mitre AI, Arap S: Laparoscopic adrenal surgery in a Brazilian center. J Endourol 2003;17:11-8.
35. Surgit O. Clipless and sutureless laparoscopic adrenalectomy carried out with the LigaSure device in 32 patients. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2010; 20(2): 109-13.
36. Rieder JM, Nisbet AA, Wuerstle MC, Tran VQ, Kwon EO, Chien GW. Differences in left and right laparoscopic adrenalectomy. JSLS 2010; 14(3): 369-73.
37. Carvalhal EF, Rubinstein, M. Nefrectomia retroperitoneoscópica. In: Mariano M, Fonseca GN, Abreu S, Carvalhal EF. Videocirurgia em Urologia – Técnicas e Resultados. Ed. Roca, 2007. Capítulo 33, pp. 269-274.
38. Guilloneau B, Gill IS, Janetschek G, Tuerk I. Adrenalectomy. In: Guilloneau B, Gill IS, Janetschek G, Tuerk I. Laparoscopic techniques in Uro-oncology. 1a edição, Springer, 2009. Cap. 3, pp. 43-58.

39. Castilho LN, Castillo OA, Dénes FT, Mitre AI, Arap S: Laparoscopic adrenal surgery in children. J Urol 2002; 168:221-4.

40. Zhang X, Lang B, Ouyang JZ, Fu B, Zhang J, Xu K, Wang BJ, Ma X. Retroperitoneoscopic adrenalectomy without previous control of adrenal vein is feasible and safe for pheochromocytoma. Urology 2007; 69:840-53.

41. Rubinstein M, Gill IS, Aron M, Kilciler M, Meraney AM, Finelli A, Moinzadeh A, Ukimura O, Desai MM, Kaouk J, Bravo E. Prospective, randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. J Urol 2005, 174:442-445.

42. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, Ommer A, Groeben H, Peitgen K, Janssen OE, Philipp T, Neumann HP, Schmid KW, Mann K. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: result of 560 procedures in 520 patients. Surgery 2006; 140:943-8.

43. Gill IS, Soble JJ, Sung GT, Winfield HN, Bravo EL, Novick AC. Needlescopic adrenalectomy--the initial series: comparison with conventional laparoscopic adrenalectomy. Urology. 1998; 52(2):180-6.

44. Liao CH, Lai MK, Li HY, Chen SC, Chueh SC. Laparoscopic adrenalectomy using needlescopic instruments for adrenal tumors less than 5cm in 112 cases. Eur Urol 2008; 54(3):640-6

45. Desai MM, Gill IS, Kaouk JH, Matin SF, Sung GT, Bravo EL. Robotic-assisted laparoscopic adrenalectomy. Urology 2002; 60(6):1104-7.

46. Pineda-Solís K, Medina-Franco H, Heslin MJ. Robotic versus laparoscopic adrenalectomy: a comparative study in a high-volume center. Surg Endosc 2013; 27(2):599-602.

47. Walz MK. Extent of adrenalectomy for adrenal neoplasm: cortical sparing (subtotal) versus total adrenalectomy. Surg Clin North Am. 2004; 84(3):743-53.

48. Ishidoya S, Ito A, Sakai K, Satoh M, Chiba Y, Sato F, Arai Y. Laparoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. J Urol. 2005; 174(1):40-3.

49. Fu B, Zhang X, Wang GX, Lang B, Ma X, Li HZ, Wang BJ, Shi TP, Ai X, Zhou HX, Zheng T. Long-term results of a prospective, randomized trial comparing retroperitoneoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. J Urol 2011; 185(5):1578-82.

50. Castillo OA, López-Fontana G, Vitagliano G. Laparoscoscopic synchronous bilateral adrenalectomy. Arch Esp Urol. 2011; 64(2):114-20.

51. Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, Cheville JC, Thompson RH, Boorjian SA, Leibovich BC. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. Eur Urol 2011; 60(3):458-64.

52. Terachi T, Yoshida O, Matsuda T, Orikasa S, Chiba Y, Takahashi K, Takeda M, Higashihara E, Murai M, Baba S, Fujita K, Suzuki K, Ohshima S, Ono Y, Kumazawa J, Naito S. Complications of laparoscopic and retroperitoneoscopic adrenalectomies in 370 cases in Japan: a multi-institutional study. Biomed Pharmacother 2000; 54: 211-214.

53. Bergamini C, Martellucci J, Tozzi F, Valeri A. Complications in laparoscopic adrenalectomy: the value of experience. Surg Endosc 2011; 25(12):3845-51.

54. Castilho LN, Simões FA, Carcinoni TM. Adrenalectomia total e parcial. In: Milfont JAC, Fortes MAQR. Urologia Minimamente Invasiva. 2012. 2a edição. Ed. Revinter, pp. 396-402.

55. Castilho LN, Simões FA, Varzim CA, Carvalhal EF. Complicações em adrenalectomia laparoscópica. In: Fonseca GN, Abreu SC, Mariano M, Carvalhal EF. Complicações em Videocirurgia Urológica. 2010, 1a edição. Ed. Roca, Cap. 23, pp. 179-192.

56. Cindolo L, Gidaro S, Neri F, Tamburro FR, Schips L. Assessing feasibility and safety of laparoendoscopic single-site surgery adrenalectomy: initial experience. J Endourol. Jun 2010; 24(6):977-80.

57. Chung SD, Huang CY, Wang SM, Tai HC, Tsai YC, Chueh SC. Laparoendoscopic single-site (LESS) retroperitoneal adrenalectomy using a homemade single-access platform and standard laparoscopic instruments. Surg Endosc 2011; 25(4):1251-6.

Capítulo 117

Dr. Henrique Sarmento Barata
Dra. Franscine Gerson Carvalho

Nefrectomia e nefroureterectomia aberta

Palavras-chave: nefrectomia, nefroureterectomia, tumor renal, tumor ureteral, pionefrose

Nefrectomia

Introdução

As técnicas cirúrgicas para tratamento das afecções renais e ureterais evoluíram significativamente desde a primeira nefrectomia a céu aberto realizada por Gustav Simon em Heidelberg em 1869.[1]

O desenvolvimento das técnicas minimamente invasivas – cirurgia renal percutânea, videolaparoscopia, ureterorrenoscopia e cirurgia robótica – vieram ocupar espaço significativo no tratamento de patologias renais e ureterais.[2]

Apesar do avanço dessas técnicas, a nefrectomia para extirpação do rim e a nefroureterectomia para a retirada do rim e do ureter pelas técnicas clássicas com abertura das paredes abdominal, lombar e torácica continuam sendo utilizadas para tratamento de várias patologias dos rins, ureteres e de algumas doenças sistêmicas.

Indicações

As indicações formais para nefrectomia ou nefroureterectomia clássicas estão representadas por tumores renais de grandes volumes, pionefrose calculosa e tumores da pélvis renal e de ureter.

Traumatismo renal com importante hemorragia e destruição significativa de parênquima renal pode necessitar nefrectomia clássica de urgência, após avaliação prévia da função renal do rim contralateral.

A obtenção de rim cadavérico e, eventualmente, de rim de doador vivo para transplante renal ou, ainda, a retirada de rim transplantado – a transplantectomia – devem ser realizadas por nefrectomia a céu aberto.[3-5]

A hipertensão arterial renovascular, a insuficiência renal (rins policísticos, pielonefrite crônica), rins afuncionais pós-drenagem de abscesso renal e perirrenal são algumas das patologias que podem exigir a retirada do rim por cirurgia aberta.[6]

Anatomia cirúrgica

Os rins são órgãos retroperitoniais localizados logo abaixo do diafragma na fossa lombar de cada lado da coluna vertebral abaixo de L1 e L2 e dos grandes vasos abdominais (aorta e veia cava inferior)[7] (Figuras 1 e 2).

Figura 1. Rins e ureteres e suas relações.

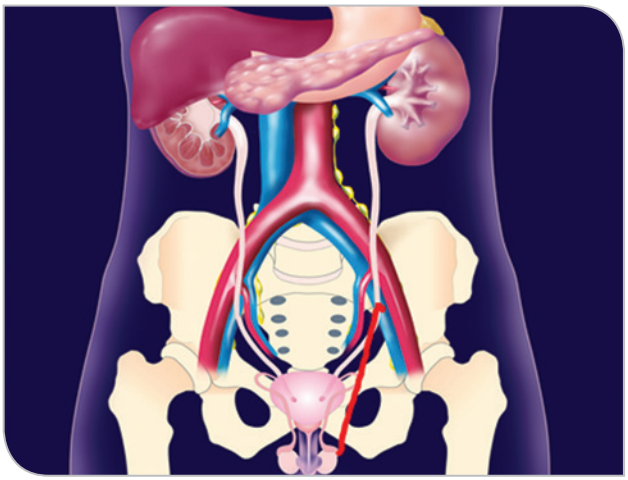
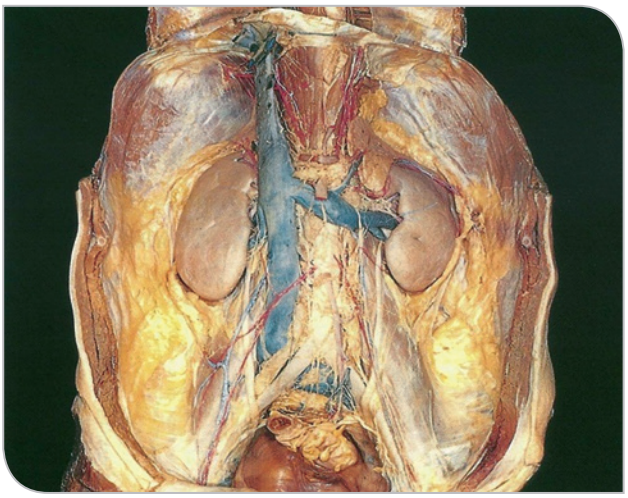


Figura 2. Rins, ureteres e grandes vasos – v. cava inferior, aorta, v. ilíacos, v. e artérias renais D e E.



O rim direito é mais baixo e um pouco menor que o esquerdo, por ser deslocado caudalmente pelo grande lobo D do fígado.

São envolvidos por fáscias de tecido conjuntivo e gordura, o que os protege de traumatismos.

Do ponto de vista cirúrgico, as três fáscias importantes que envolvem o rim são: a fáscia renal e suas extensões, a fáscia lateroconal e a fusão fáscial sob o cólon.

A fáscia renal, conhecida como fáscia de Gerota, deriva do tecido conjuntivo retroperitoneal e é constituída por uma lâmina anterior e uma lâmina posterior entre as quais situa-se o rim e as estruturas adjacentes.

Na lâmina anterior, conhecida como fáscia de Toldt, está a gordura perirrenal aderida ao rim e em contato íntimo com o peritônio visceral dos órgãos intra-abdominais: fígado, duodeno e cólon ascendente no lado direito.

No lado esquerdo, o peritônio separa a fáscia de Toldt e o rim esquerdo do pâncreas, baço, estômago e ângulo esplênico do cólon.

A fáscia posterior, conhecida como fáscia de Zuckerkandl, é mais espessa e constituída por tecido conjuntivo e gordura em contato íntimo com os músculos quadrado lombar e psoas, com a veia cava inferior e a segunda porção do duodeno.

Os polos superiores dos rins estão relacionados diretamente com o diafragma e com a pleura que se fixam à 11ª e 12ª costelas cruzando as faces posteriores e os polos renais antes de se fixarem aos músculos transverso abdominal, oblíquo externo e grande dorsal. Entre esses músculos se localizam os nervos subcostais e ilioinguinais.

Mais medialmente, os polos superiores dos rins também se relacionam com as adrenais.

A superfície superior do rim direito, o hilo renal e o polo inferior do rim direito estão em contato, através do peritônio, com o fígado, o duodeno e o ângulo hepático do cólon respectivamente.

As relações com o rim esquerdo se fazem com o baço, o pâncreas e o estômago no polo superior.

A região lateral e o polo inferior do rim esquerdo estão separados do cólon descendente e do ângulo esplênico do cólon pelo peritônio.[8-11]

Os rins são constituídos por córtex e medula, medem entre 10 e 12 cm verticalmente, de 5 a 7 cm transversalmente e têm espessura em torno de 3 cm.

Sua estrutura interna é responsável por funções fundamentais para a vida humana, especialmente o equilíbrio hidroeletrolítico.[12,13]

O néfron, unidade básica do rim, é formado por glomérulos e túbulos urinários. Nos glomérulos ocorre a filtração sanguínea e nos túbulos o filtrado glomerular é processado.

O glomérulo é formado por arteríolas aferentes, enovelado arteriolar, arteríolas eferentes e cápsula de Bowman.

O filtrado é processado à medida que passa pelos túbulos contornados proximais, pelas alças de Henle, pelos túbulos contornados distais e túbulos coletores que terminam na papila renal.[14,15]

Cada papila recebe o filtrado como urina já formada e a distribui aos cálices que se distendem e se esvaziam na pélvis renal em movimentos peristálticos.

Cada rim tem em torno de 12 cálices distribuídos em dois ou três grupos. São constituídos por músculos lisos longitudinais e circulares que permitem sua expansão e seu esvaziamento na pélvis renal.

Além da musculatura, os cálices são recobertos por epitélio transicional igual ao do ureter e da bexiga.

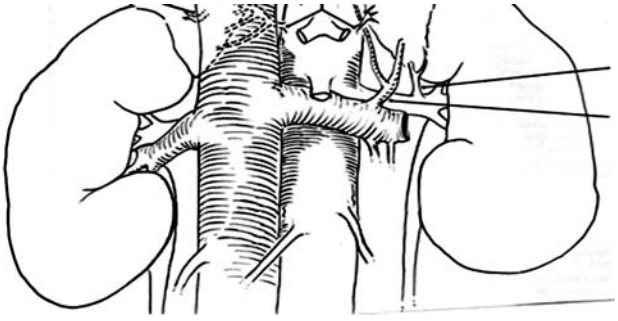
A pélvis renal também é constituída por músculos lisos circulares e longitudinais recobertos por epitélio transicional que se prolongam para o ureter. Ocupa posição posterior no hilo renal, mas, com frequência, apresenta anomalias que modificam seu aspecto e sua posição.[15]

Vascularização

Os rins situam-se de cada lado dos grandes vasos – rim esquerdo junto à aorta abdominal e o rim direito junto à veia cava inferior.[9,16]

A irrigação sanguínea dos rins se faz pelas artérias renais que emergem lateralmente da aorta abdominal abaixo da emergência da artéria mesentérica superior (Figura 3).

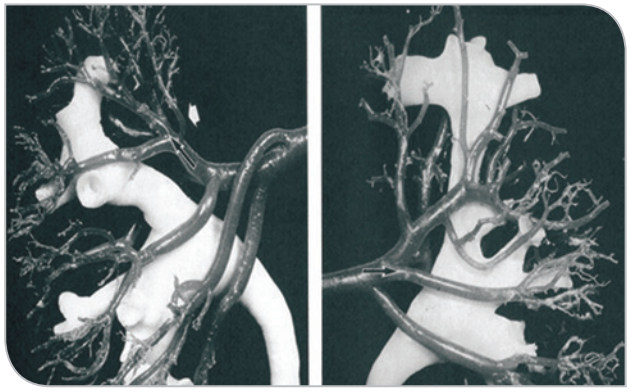
Figura 3. Vascularização renal.



Em geral, saem diretamente da aorta uma artéria para cada rim. Dirigem-se ao hilo renal correspondente onde se dividem em três ou mais ramos secundários que vão irrigar quatro segmentos renais nas regiões apical, anterior, posterior e basilar. Ramos da artéria renal principal irrigam as adrenais e, com alguma frequência, as arteriais renais principais se bifurcam antes de chegar ao hilo renal (23% unilateralmente e 10% bilateralmente).[17] No lado direito, o trajeto da artéria renal para o hilo renal se faz por trás da veia cava inferior.

As variações do suprimento sanguíneo são comuns e, eventualmente, artérias renais secundárias emergem diretamente da aorta[18] (Figura 4).

Figura 4. *Estrutura venosa dos rins.*



Nos rins displásicos, essas variações são frequentes. Em rins ectópicos pélvicos, por exemplo, o suprimento sanguíneo pode ser proveniente de outras artérias importantes como as ilíacas comuns ou mesmo artérias lombares.[19]

A drenagem venosa dos rins se faz para a veia cava inferior a partir das veias intrarrenais que se comunicam livremente umas com as outras e, em geral, formam uma veia renal única no hilo renal.[20]

A veia renal esquerda é longa e, seu curso, desde o hilo renal até a veia cava inferior, se faz por cima da aorta abdominal.

Em seu trajeto, a veia renal esquerda recebe, superiormente, ramo inferior da veia adrenal esquerda, inferiormente a veia gonadal esquerda e, posteriormente, uma ou duas veias lombares.

A veia renal direita, a partir do hilo renal, percorre um trajeto curto até a veia cava inferior, onde desemboca abaixo da veia adrenal direita e acima da veia gonadal direita.

As variações venosas do rim ocorrem frequentemente.

No lado direito pode haver mais de uma veia e à esquerda a veia pode se bifurcar e seus ramos podem passar anterior e posteriormente à aorta.

No lado esquerdo, com muita frequência, veias lombares importantes se terminam na face posterior da veia renal.[18]

Os linfáticos intrarrenais formam uma rede na medula e no córtex do rim acompanhando o curso das artérias arcuadas. Essa rede drena em linfonodos localizados no hilo em torno do pedículo vascular de cada rim.

Formam três a quatro troncos principais que se dirigem medialmente para a cisterna "*chyli*" (quilosa).[21] A inervação renal é proveniente dos sistemas nervosos simpático e parassimpático provenientes dos plexos esplâncnicos.

Os nervos passam para o plexo renal através dos gânglios celíacos e mesentéricos superiores.

Os nervos que entram no rim o fazem pelo hilo acompanhando as faces posterior e anterior das artérias.

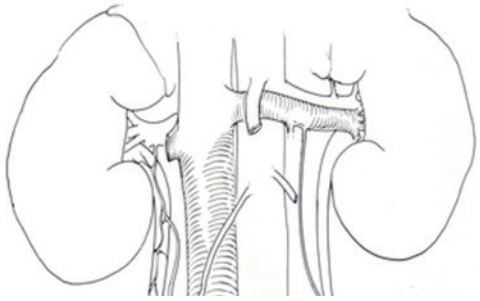
Ureteres

Os ureteres são estruturas fibromusculares de forma tubular que transportam urina da pélvis renal até a bexiga por meio de atividade peristáltica o que facilita sua identificação durante ato cirúrgico retroperitoneal.

Cada ureter inicia na pélvis renal atrás da artéria renal. A junção pieloureteral (JUP) é formada por fibras musculares circulares externas e internas da pélvis renal.[22]

As fibras internas continuam longitudinalmente, formando o ureter, estrutura tubular uma de mais ou menos 30 cm (25-34 cm) que conduz a urina até a bexiga[9] (Figura 5).

Figura 5. *Vascularização ureter proximal.*



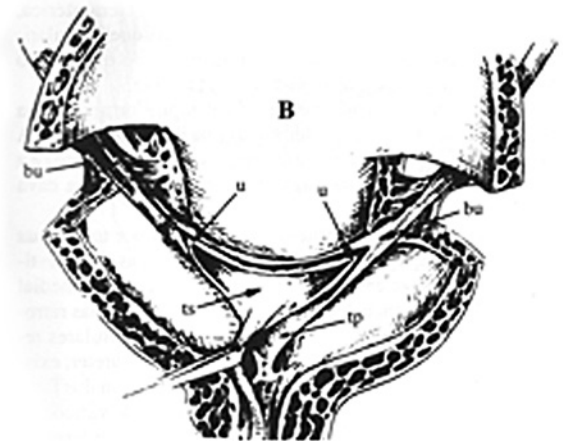
Em seu trajeto caudal em direção à parede vesical posterior, as fibras longitudinais do ureter são abraçadas por fibras musculares circulares que vão se tornando oblíquas ao se aproximar da bexiga.[14]

Essa disposição das fibras musculares do ureter permite o peristaltismo que impulsiona a urina em direção à bexiga.

Em seu terço terminal, as fibras musculares externas do ureter misturam-se com fibras musculares vesicais e tecido conjuntivo, criando a bainha de Waldeyer.[23]

O ureter, com apenas fibras musculares longitudinais, passa a ter trajeto oblíquo entre a musculatura vesical até a mucosa da bexiga onde se forma o meato ureteral.[23,24] Na bexiga, encontram as fibras musculares longitudinais do ureter contralateral e formam o trígono vesical, cujas fibras musculares descem pela uretra e se inserem na crista *uretralis* (Figura 6).

Figura 6. Ureter intravesical e trígono.



O ureter durante todo seu percurso é revestido por epitélio transicional semelhante ao da bexiga e ao da pélvis renal.

A musculatura ureteral é envolvida pela adventícia onde existe rede vascular e linfática que irriga e drena o ureter.

O ureter em seu percurso está estreitamente relacionado posteriormente ao músculo psoas, aos nervos ilioinguinais, a bifurcação da artéria ilíaca comum e ambos os ureteres são cruzados pelas veias gonadais.

O ureter direito relaciona-se com a parede lateral da veia cava inferior, o duodeno, o ceco, o apêndice cecal e o cólon ascendente. O ureter esquerdo relaciona-se com a veia mesentérica inferior e a aorta.[25]

Em seu trajeto final, antes de entrar na bexiga, o ureter passa por trás da artéria vesical superior, ramo da artéria hipogástrica, e os canais deferentes no homem e, na mulher, pelo ligamento de Mackenrodt de cada lado da cérvix uterina.[23,26]

Avaliação pré-operatória

Pacientes que serão submetidos a nefrectomia ou nefroureterectomia devem ter avaliação clínica sistêmica não só porque o ato cirúrgico em si é uma agressão importante ao organismo, mas, também porque a retirada do rim e do ureter são cirurgias de grande porte realizadas para a correção de patologias que ocasionam distúrbios sistêmicos como neoplasias, infecções, hipertensão e insuficiência renal.

Além disso, várias cirurgias renais exigem posicionamento do paciente na mesa cirúrgica que dificultam o mecanismo respiratório e o retorno venoso dos membros inferiores.

Os pacientes devem chegar ao bloco cirúrgico preferencialmente bem hidratados e com o melhor estado nutricional possível, após avaliação pré-operatória clínica e anestésica.[27]

O planejamento adequado da técnica e da tática cirúrgicas deve ser realizado levando em consideração eventuais ocorrências cirúrgicas inesperadas como acidentes anestésicos, lesão da pleura, de víscera oca e lesões vasculares.

A limpeza intestinal pré-operatória intensa e completa pode ser necessária em pacientes que necessitam ou sofrem danos ou lesões no trato digestivo, mas, em geral, um enema glicerinado feito algumas horas antes da cirurgia é suficiente.

A avaliação hematimétrica deve ser realizada e, com alguma frequência, dependendo da patologia a ser tratada e do estado geral do paciente, podem ser necessárias transfusão de sangue, cristaloides ou, então, expansores plasmáticos.[28]

Provas de função renal, hemograma, glicemia, avaliação da coagulação sanguínea, RX de tórax e eletrocardiograma são obrigatórios no pré-operatório de nefrectomia e de nefroureterectomia.

Pacientes com infecção urinária devem receber antibioticoterapia, no mínimo 48 horas antes da cirurgia renal e, em situações especiais, terapia antibacteriana adicional, deve ser considerada.[6,11] Uma sólida relação médico-paciente, com descrição adequada da patologia e seu tratamento, deve ser mantida, lembrando sempre que a opinião do paciente é fator importante na decisão do planejamento estratégico do tratamento cirúrgico.[29]

Técnicas cirúrgicas

As abordagens do rim para a realização de nefrectomia ou nefroureterectomia são extremamente variadas e dependem das patologias a serem tratadas, da extensão da doença e do biótipo do paciente.

As abordagens cirúrgicas ao rim podem ser agrupadas em lombares, toracolombares e abdominais.[26]

Abordagens lombares

Lombotomia clássica

A abordagem lombar clássica extraperitoneal continua sendo muito utilizada por permitir acesso direto ao rim sem violar as cavidades abdominal e torácica.[30] Evita lesões e infecções dos órgãos abdominais e torácicos que podem, eventualmente, ser contaminados por urina e secreções decorrentes de cirurgias renoureterais infectadas.

A pleura, durante a abordagem lombar, pode ser lesada e é importante que a lesão seja identificada e reparada antes do fechamento da ferida operatória para evitar pneumotórax no pós-operatório imediato.

Em pacientes obesos, o panículo adiposo desloca-se para o abdômen, permitindo o acesso mais fácil à região lombar.

Raramente pessoas obesas têm gordura no flanco.[31]

As maiores desvantagens da lombotomia clássica são a dificuldade de acesso direto ao pedículo vascular e a dor pós-operatória.

A dor pós-operatória dificulta a ventilação pulmonar aumentando a possibilidade de complicações, mas pode ser diminuída pela analgesia regional da ferida operatória

com drogas anestésicas locais de longa duração, como a bupivaicaína ou a ropivacaína.[27]

Pacientes com problemas cardiorrespiratórios não toleram bem a posição lombar clássica por apresentarem diminuição do retorno venoso dos membros inferiores com queda na pressão venosa central e da pressão arterial sistólica.

Em crianças, o espaço entre a crista ilíaca e as últimas costelas é pequeno, o que dificulta o acesso ao rim.

Pacientes adultos portadores de patologias da coluna vertebral que impedem o posicionamento adequado para lombotomia clássica, devem ter a abordagem renal para nefrectomia por outra via.

O posicionamento do paciente deve ser orientado pelas equipes cirúrgica e anestésica após a indução adequada da anestesia e introdução do tubo endotraqueal.[32]

O paciente deve ser colocado em decúbito lateral na mesa cirúrgica, com a região lombar contralateral apoiada acima da área em que a mesa cirúrgica pode ser flexionada (Figura 7).

Figura 7. *Lombotomia clássica.*

Algumas mesas cirúrgicas possuem dispositivo que eleva a região lombar contralateral ("*pillet*"). Quando a mesa cirúrgica não tem esse dispositivo, deve ser colocado um "coxim" por baixo da região lombar contralateral e a mesa cirúrgica é flexionada. As pernas ficam em nível inferior ao da região lombar e o tórax e a cabeça ficam na posição de Trendelemburg.

Com esse posicionamento, a região lombar a ser operada fica tensionada abrindo espaço entre a 12ª costela e a crista ilíaca.

Os braços do paciente são colocados horizontalmente em suportes transversais à mesa cirúrgica e as axilas são protegidas por pequenos travesseiros para evitar dano ao plexo braquial.

A perna inferior é flexionada em direção ao abdômen e a superior permanece estendida. As pernas são vestidas com meias elásticas conectadas a um sistema automático de pressurização para prevenção de estase venosa.

Entre as pernas é colocado um pequeno travesseiro e o paciente é fixado à mesa.

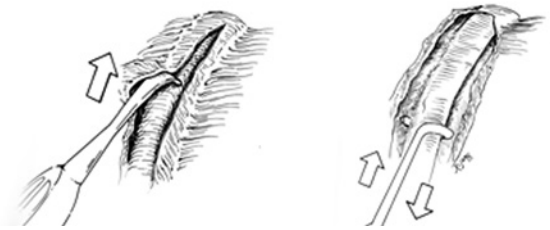
A incisão cutânea é feita abaixo da 12ª costela, mas quando se pretende ressecá-la, a incisão é realizada sobre a costela.

Alguns cirurgiões preferem incisar no espaço entre a 11ª e a 12ª costelas, quando o rim é muito alto.[33]

Preferimos a ressecção cuidadosa da 12ª costela que permite um campo adequado na maioria das nefrectomias simples.[34]

Quando existe intenção de retirar a 12ª, a incisão é feita no corpo da costela, como foi referido acima, e à incisão deve interessar não só a pele, mas também a musculatura e o periósteo (Figura 8).

Figura 8. *Ressecção da 12ª costela.*



Um elevador de periósteo - rugina reta – descola o periósteo na face anterior da costela. A rugina deve criar espaço nos bordos superior e inferior da costela, que permita a colocação do descolador de periósteo tipo Doyen, para liberar a face posterior.

O descolador é usado com cuidado por baixo da costela até a completa separação do periósteo, o que permite a entrada de um costótomo, tipo Alexander, para seccionar a costela na sua porção superior.

As arestas da costela retirada devem ser regularizadas com "saca bocado" e, eventualmente, é lixada para evitar danos à pleura.

Para conseguir melhor exposição com a retirada da costela, é necessário também seccionar o ligamento costo vertebral que conecta superiormente 11ª e a 12ª costelas, o que deve ser feito após o afastamento da pleura superiormente.

A abertura dos planos musculares, - fáscia lombo-dorsal, oblíquo externo, oblíquo interno e transverso – é feita no mesmo sentido da incisão cutânea, evitando lesão dos nervos 12º torácico e 1º lombar que cruzam entre os músculos oblíquo externo e o transverso.[35] Antes da abertura ampla do transverso, é importante fazer uma pequena abertura neste músculo e na fáscia lombo-dorsal para afastar anteriormente o peritônio e seu conteúdo - cólon, alças intestinais - com gazes montadas em pinça ou pequenas torundas de gaze.[36]

Na porção cranial da incisão, após o afastamento anterior do peritônio, a pleura deve ser afastada do rebordo costal superior e a incisão é aumentada com a abertura superior do músculo grande dorsal.

A fáscia de Gerota é aberta no sentido da incisão, iniciando a liberação da gordura perirrenal posteriormente, por uma combinação de dissecção com tesoura, bisturi elétrico e dissecção romba com torundas de gaze e pinças de Mixter.

A face posterior do rim é liberada da gordura, sem ferir a cápsula renal, cauterizando pequenos vasos ou laqueando vasos mais significativos que se dirigem à cápsula e para o polo inferior do rim.

Após a dissecção do polo inferior, o ureter é identifi-

cado junto ao peritônio posterior, próximo aos vasos gonadais e deve ser reparado com dreno de Penrose ou fita cardíaca.

No lado direito, o deslocamento medial do peritônio afasta o duodeno, ângulo hepático do cólon e alças intestinais, permitindo a identificação da veia cava inferior e a inserção da veia gonadal direita na cava que, eventualmente, pode ser lesada originando hemorragia significativa.

Os polos renais são dissecados com cuidado para não lesar a pleura e a adrenal direita.

A dissecção do hilo renal deve iniciar a partir da identificação da veia renal entrando na veia cava inferior.

Os vasos do pedículo ocupam posição anterior à pélvis renal e sua identificação deve ser feita por uma combinação de dissecção romba com torundas de gaze, pinças de Mixter e tesoura.

A veia renal direita é curta e entra na cava inferior abaixo da entrada da veia adrenal direita e, após seu isolamento, deve ser reparada com fita cardíaca o que facilita a identificação e o isolamento da artéria renal direita que é posterior àveia e anterior à pélvis renal.

A ligadura da artéria renal direita deve ser feita previamente à ligadura da veia e, em ambas, devem ser realizadas laqueaduras duplas com fio inabsorvível nº 0 distal e proximalmente à aorta.

A secção tanto da artéria quanto da veia renal deve ser realizada com bisturi nº 15 ou tesoura delicada entre as ligaduras e é importante não incluir porções da pélvis renal nas ligaduras vasculares.

O rim é liberado de seu leito no músculo psoas e o ureter é ligado com fio absorvível a uma distância entre 10 a 15 cm da pélvis renal direita.

A peça cirúrgica, constituída por rim e porção proximal do ureter, é retirada da loja renal.

O fechamento da parede é feito por planos músculo -aponeuróticos com fios inabsorvveis.

É importante não incluir na linha de sutura o nervo intercostal para evitar dor pós-operatória e flacidez abdominal que ocorre quando nervo é lesado.

Usualmente não deixamos drenos na loja renal, mas quando ocorre contaminação por tecido ou urina infectada, colocamos dreno de Penrose médio nº 2 ou dreno tubular.

Dreno de tórax deve ser colocado em espaço intercostal acima da incisão renal na eventualidade de lesão significativa da pleura. A drenagem torácica deve ser realizada em frasco coletor com água (“selo de água”).

A nefrectomia por via lombar do lado esquerdo é semelhante à realizada no lado direito.

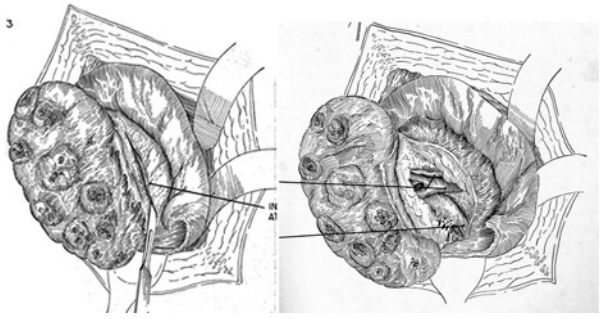
A veia renal esquerda é muito mais longa que a direita e, em seu trajeto, recebe veias adrenais superiormente, veia gonadal inferiormente e uma ou mais veias lombares posteriormente.

A artéria renal esquerda emite ramos para a adrenal esquerda.[10]

Nefrectomia subcapsular

Em pacientes com processos inflamatórios renais e perirrenais significativos, e mesmo em reoperações no rim, os tecidos perirrenais sofrem alterações importantes que tornam a retirada do rim extremamente difícil pela impossibilidade de dissecar e isolar o pedículo vascular.[37] Nessas situações a alternativa para a retirada do rim está representada pela nefrectomia subcapsular (Figura 9).

Figura 9. *Nefrectomia subcapsular.*



Após a abertura da parede por lombotomia, a cápsula renal é aberta e descolada do parênquima com cuidado para evitar sua lesão, o que pode ocasionar hemorragias importantes.

Com o descolamento da cápsula é possível discreta tração do rim, o que permite criar, com tesoura delicada ou pinça de Mixter, pequeno plano de clivagem entre a cápsula e o hilo renal.

Através deste espaço é possível a dissecção, a identificação e a ligadura dos vasos do pedículo renal.[38]

Nefrectomia em rins ectópicos

As técnicas para nefrectomia em rins ectópicos são variáveis em função das anomalias que alteram significativamente a vascularização, a posição e as relações do rim.

Nos rins ectópicos pélvicos, por exemplo, o hilo renal é anterior, desde que o defeito congênito impediu a rotação e ascensão do rim.[39,40] Sendo o hilo renal anterior ao restante do parênquima, os vasos renais mais significativos estão localizados no hilo, ou seja, anteriormente.

Por outro lado, como o rim não ascendeu, o suprimento sanguíneo pode ser proveniente de outras artérias importantes como as ilíacas comuns ou mesmo artérias lombares.

Rins em “ferradura” podem ser sede de nefrectomia em um dos rins com secção do istmo que conecta os rins e, eventualmente, de ambos os rins.[41]

Lombotomia vertical posterior

A abordagem renal por lombotomia posterior foi a primeira via de acesso utilizada por Simon para retirar o rim e foi popularizada por Gil Vernet da Espanha.[42] Em nosso meio, foi difundida por Floriano de Toledo que realizou a abordagem renal por via lombar posterior, com sucesso, para tratar diferentes patologias renais e adrenais.[43]

A via posterior é útil em cirurgias renais limitadas como retiradas de cálculos únicos de pélvis renal, nefrectomias simples em rins atróficos e, eventualmente, em pieloplastias.

Lombotomia de Foley

A incisão lombar de Foley, sem secção muscular, foi muito utilizada para a remoção de cálculos do ureter médio. Com o advento da cirurgia renal percutânea e da litotripsia extracorpórea e intracorpórea, é raramente utilizada.

Abordagens toracoabdominais

A incisão toracoabdominal é especialmente valiosa em grandes tumores renais e em tumores do polo superior.[44]

Deve ser utilizada, também, quando se pretende realizar linfadenectomia meticulosa concomitante ou quando se pretende ressecar, simultaneamente, metástases pulmonares provenientes do tumor renal do mesmo lado.

A técnica toracoabdominal também é extremamente útil quando é preciso realizar nefrectomia radical com retirada de trombos tumorais da veia cava em diferentes níveis.[45]

O paciente é posicionado em decúbito dorsal com o hemitórax do lado a ser operado ligeiramente elevado (45º) na mesa cirúrgica com a pélvis do mesmo lado elevada a 15º.

A perna do lado a ser operado deve ficar estendida e a contralateral em ligeira flexão sobre o abdômen.

A incisão inicia pela lombotomia a partir do rebordo costal entre o 10º e o 9º espaço intercostal e se estende até a linha média, seccionando os músculos grande dorsal, oblíquo externo, oblíquo interno, transverso e reto abdominal (Figura 10).

Figura 10. *Incisão toracoabdominal.*

Após a abertura do peritônio, a cavidade abdominal é inspecionada e, dependendo dos achados intra-abdominais e da avaliação do rim, a incisão se estende cranialmente, em geral, através no nono (9º) espaço intercostal. Os músculos intercostais e a cartilagem costovertebral são seccionados seguidos pela abertura formal do diafragma e da pleura.

A secção da musculatura do 9º espaço intercostal deve ser feita junto ao bordo superior da costela, para evitar lesão dos vasos e nervos intercostais.

Alguns cirurgiões preferem realizar a toracotomia com a retirada da 9ª ou 10ª costela.

A abertura do diafragma inicia a dois centímetros de sua inserção no peito e segue, circunferencialmente, para a região posterior do tórax, deixando margem, de mais ou menos três centímetros, no arco costal para permitir o fechamento adequado no final da cirurgia.

A incisão toracoabdominal com abertura do peritônio posterior lateralmente ao cólon ascendente para a abordagem do rim direito e lateralmente ao cólon descendente e sigmoide para tratar lesões do rim esquerdo, permite realizar nefrectomia radical com ligadura prévia do pedículo renal, linfadenectomia retroperitoneal e cavotomia para a retirada de trombos tumorais na veia cava inferior e até a altura do diafragma.

A ligadura prévia do pedículo renal é sempre importante para evitar a manipulação do tumor renal e foi sugerida por Poutasse na década de 1960.[46]

Mesmo que a importância da manipulação prévia possa ser atualmente discutida, esta abordagem propicia tratar patologias retroperitoneais junto aos grandes vasos com segurança e facilidade.

O fechamento da parede deve iniciar com sutura contínua do peritônio com fio inabsorvível nº 00.

A pleura deve ser fechada com fio absorvível e sutura contínua, mas, no diafragma devem ser utilizados pontos em "U" que, em alguns momentos, incluem a pleura.

Antes do fechamento da pleura e do diafragma, deve ser posicionado na porção superior da incisão, dreno de tórax nº 20 ou dreno de Robinson nº 14.

A cartilagem costal deve ser aproximada com fio de Prolene 1-0 e as camadas musculares, tanto do tórax quanto de abdômen, são fechadas com fio inabsorvível.

Aproximação do tecido subcutâneo é feita com fio absorvível nº 000 e a pele com mononylon nº 000.

O dreno de tórax permanece em drenagem selada com água por 24 horas e só deve ser retirado após a realização de RX de tórax.

Abordagem transabdominal

A abordagem transabdominal passou a ser utilizada com muita frequência para a retirada do rim e também do ureter após o advento dos antibióticos.

Além de permitir a abordagem direta ao pedículo vascular, os pacientes são colocados em decúbito dorsal durante todo o ato cirúrgico, o que não compromete a capacidade ventilatória e causa menos dor no pós-operatório.

A abordagem transabdominal pode ser realizada por incisão longitudinal e por incisões transversais.[35]

A incisão longitudinal mediana inicia logo abaixo do apêndice xifoide e pode ser estendida até o púbis (Figuras 11, 12 e 13).

Figura 11. Incisão abdominal mediana.

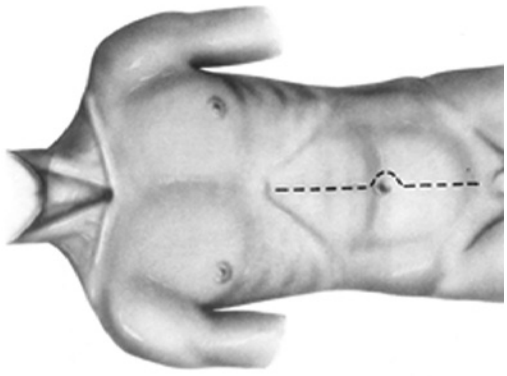


Figura 12. Incisão abdominal subcostal.

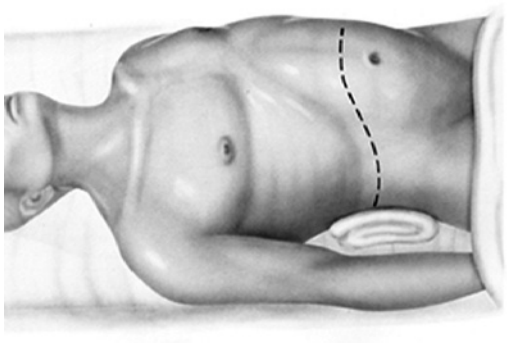
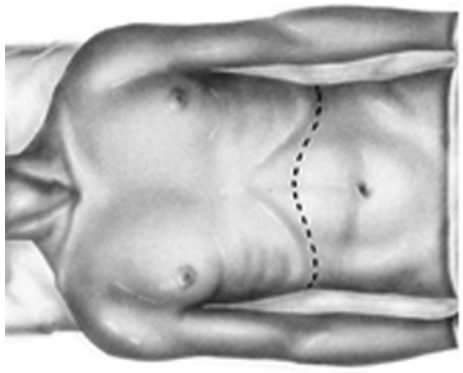


Figura 13. Incisão abdominal transversa (Chevron).



As incisões transversais são, em geral, subcostais e se iniciam na linha axilar anterior, dois centímetros abaixo do arco costal e acompanham o rebordo costal atá a linha média abaixo do apêndice xifoide.

Eventualmente, passam para o outro lado do abdômen e terminam na outra linha axilar anterior, caracterizando a incisão conhecida como "Chevron".[44]

A abertura dos planos musculares obedece a linha de incisão até a abertura do peritônio.

Para a nefrectomia direita, após abertura do peritônio, as alças intestinais, o ceco, o cólon ascendente, e o ângulo hepático do cólon são rebatidos medialmente e o peritônio posterior é aberto na linha branca, lateralmente ao ceco, cólon ascendente e ângulo hepático do cólon.

Eventualmente, a incisão necessita ser aumentada para a mobilização do fígado, o que se consegue seccionando o ligamento triangular do fígado e o ligamento coronário anterior direito.

A abordagem transabdominal, assim como a tóraco-abdominal, possibilitam a inspeção do abdômen antes da nefrectomia e o acesso ao pedículo renal sem mobilização do rim.

Após o afastamento das alças intestinais, duodeno e cólon, a veia cava inferior é visualizada. A veia gonadal direita, em sua trajetória para entrar diretamente na cava inferior, deve ser identificada para evitar sua lesão que pode causar hemorragia significativa.

O ureter direito é localizado na parede do peritônio posterior e deve ser isolado e reparado com fita cardíaca para facilitar a identificação da pélvis e do hilo renal antes de ser seccionado.

A dissecção cranial do coto proximal do ureter até a pélvis renal facilita a dissecção do hilo e a identificação da veia renal direita na entrada da cava inferior.

A veia renal é isolada com fita cardíaca, facilitando a identificação da artéria renal direita, que fica abaixo da veia e acima da pélvis renal.

A artéria renal direita é isolada, ligada duplamente com fio inabsorvível nº 0 (zero) e seccionadas as ligaduras.

Após a ligadura da artéria, a veia renal, já isolada previamente, também é laqueada com fio inabsorvível nº 00 (dois zeros) e seccionada.

O rim é dissecado em seus polos e depois em suas faces lateral e posterior.

A peça cirúrgica, constituída por rim e ureter previamente seccionados, a mais ou menos 15 cm da pélvis renal, é retirada da ferida operatória.

No lado esquerdo, a abertura do peritônio posterior inicia caudalmente na linha branca de Told, lateral ao cólon descendente e se estende no sentido cranial acima do ângulo esplênico, com divisão do ligamento esplenocólico para diminuir a tração no baço.

Eventualmente, em tumores renais muito grandes, o cólon transverso pode ser liberado para permitir melhor acesso ao pedículo renal.

O cólon e as alças intestinais são afastados medialmente e a seguir, o baço e às vezes o pâncreas, são deslocados cranialmente, com prévia colocação de compressas úmidas para evitar traumatismo desses órgãos.

A veia e artéria renal são identificadas junto ao hilo do rim, dissecadas e ligadas separadamente, primeiro a artéria e, então, a veia.

A veia renal esquerda merece atenção especial por receber, em sua superfície inferior, a veia gonadal esquerda, superiormente à veia adrenal inferior e, e em sua face pos-

terior, uma ou duas veias lombares.

O rim é liberado lateralmente e, depois, os polos superior e inferior.

O ureter é identificado, ligado com fio absorvível, seccionado e retirado da loja renal.

O fechamento da parede abdominal é realizado por planos que aproximam músculos e fáscia. O peritônio posterior, em geral, não necessita ser fechado, e raramente é necessário deixar dreno na cavidade abdominal.

Nefrectomia radical

A nefrectomia radical está indicada, fundamentalmente, para tratar tumores renais de grandes proporções e inclui linfadenectomia regional completa.

Os tumores renais comprometem a veia cava inferior de 4 a 10% dos casos e a remoção dos trombos junto com a nefrectomia radical é a única chance de cura para esses pacientes.

Vários autores mostraram que a sobrevida de 5 anos com tratamento agressivo está entre 40% e 68%.[6]

Segundo Novick, a extensão tumoral cranial em diferentes níveis da veia cava, e mesmo, o comprometimento intra-atrial, não se acompanha de prognóstico desfavorável, desde que não existam metástases ganglionares.

A nefrectomia radical com cavotomia para retirada de trombos pode ser realizada por cirurgião urológico, mas, quando o tumor alcança o átrio do coração, é preciso uma equipe cardiovascular e circulação extracorpórea.[16]

Os melhores resultados são obtidos quando o tumor não invade a gordura perirrenal e os gânglios regionais.

A nefrectomia radical pode ser realizada por via transabdominal, mas a abordagem toracoabdominal permite um melhor acesso para a remoção desses tumores.

As complicações transoperatórias mais importantes da nefrectomia radical estão representadas por hemorragia, lesões pleurais, lesões no baço e no pâncreas.

A hemorragia ocorre com alguma frequência por lesões diretas na veia cava, mas pode acontecer por lesão da veia cava inferior por tração da veia gonadal direita quando da dissecção da veia renal.

Eventualmente, na tentativa de isolar a veia renal direita que é curta, lesamos a veia adrenal que termina diretamente na cava inferior.

Outra causa de hemorragia significativa está representada por ruptura de veias lombares que ocorre quando não se visualiza apropriadamente a veia renal esquerda que possui veias lombares em sua face posterior. Na tentativa de individualizar e visualizar a veia renal se faz tração lateral exagerada da veia cava inferior rompendo as veias lombares que terminam diretamente na cava.

A veia adrenal esquerda e a veia gonadal esquerda, que também terminam na veia renal esquerda, podem ser lesadas quando da dissecção do pedículo vascular esquerdo.

Lesões pleurais detectadas durante o ato cirúrgico devem ser corrigidas pela sutura da pleura. O fechamento da sutura deve ser realizado enquanto se aspira com cateter a cavidade torácica e o anestesista expande o pulmão. Quando a lesão é grande, deve ser deixado dreno de tórax em espaço intercostal mais alto do que a incisão. O dreno torácico é mantido em drenagem selada e os pacientes devem ser submetidos a raio X de tórax na sala de recuperação para detectar possível pneumotórax antes da retirada do dreno.

Lesões no baço, em geral, requerem esplenectomia, mas lesões pequenas da cápsula podem ser observadas depois do uso de Surgicel ou Oxycel.

Lesões hepáticas devem receber sutura dupla do tipo Sarnoff e as lesões na cauda do pâncreas devem ser tratadas por amputação da cauda, mas quando a lesão compromete o duto pancreático, os pacientes devem permanecer com dreno adequado, pois pode ocorrer pancreatite, formação de fístula pancreática e pseudocisto. Esses pacientes devem permanecer por longos períodos drenados e submetidos a hiperalimentação. Alguma vezes a fístula pancreática necessita ser ressecada completamente e o local da fístula deve ser anastomosado ao jejuno (*Roux-en-Y*) com auxílio de cirurgião gastrointestinal.[47]

Transplantectomia

A transplantectomia consiste na retirada do rim após a falha definitiva do transplante renal.

Pacientes que apresentaram rejeição definitiva do enxerto, não necessariamente devem ser submetidos a transplantectomia, mas, em algumas situações clínicas como processos inflamatórios no rim transplantado, no entanto, tornam a retirada do enxerto – a transplantectomia - obrigatória.

Em geral, a transplantectomia, é uma nefrectomia tão difícil quanto a nefrectomia subcapsular, mesmo com o rim localizado mais superficialmente na fossa ilíaca.[3]

O rim rejeitado apresenta-se sempre envolvido por processo inflamatório o que dificulta sua dissecção e o acesso ao pedículo renal.

É importante conhecer como foi feita a anastomose dos vasos do enxerto com os vasos do receptor para saber a localização das anastomoses vasculares.

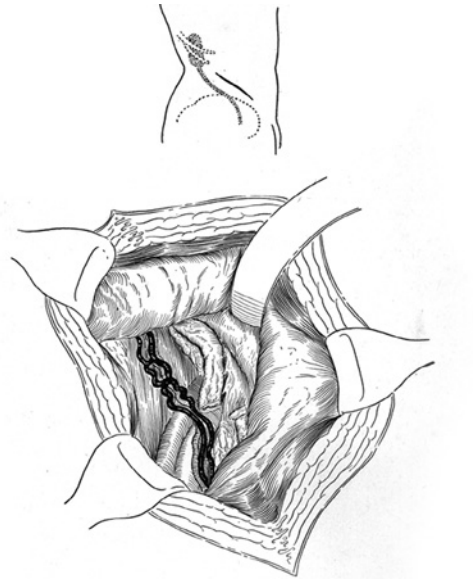
A disposição das anastomoses vasculares são variáveis o que dificulta sua localização.

O trajeto ureteral também apresenta reação inflamatória e a anastomose do ureter na bexiga também deve ser retirada.

Nefroureterectomia

A nefroureterectomia, representada pela retirada cirúrgica completa do rim e do ureter, é o tratamento fundamental dos tumores malignos do epitélio transicional - tumores de cálices, da pélvis renal e do ureter (Figura 14).

Figura 14. *Nefroureterectomia.*



Pacientes com certas anomalias renoureterais e alguns casos de tuberculose renoureteral devem, também, ser tratados pela retirada simultânea do rim e do ureter.

A nefroreterectomia pode ser realizada por incisão única ou por duas incisões.

A técnica que permite a retirada do rim e do ureter por incisão única pode ser realizada na parede abdominal anterior na linha média, iniciando abaixo do apêndice xifoide, terminando no púbis.

A nefroureterectomia por incisão única também pode ser realizada por lombotomia clássica e mesmo suas variações como a lombotomia é prolongada para a fossa ilíaca homolateral. Em pacientes pequenos, ou menos volumosos, esta lombotomia estendida pode ser realizada com sucesso.

A via toracoabdominal para a realização de nefroureterectomia está indicada em tumores grandes de via excretora ou quando se pretende realizar linfadenectomia extensa e meticulosa.

A linfadenectomia mais agressiva nos tumores de via excretora tem sido recomendada para os gânglios paraaórticos e interaórtico cava nos tumores do ureter esquerdo e ao lado da veia cava inferior nos tumores do ureter direito.

A dissecção deve iniciar acima do pedículo renal e inclui a retirada dos gânglios paraaórticos e paracava até a altura da emergência da artéria mesentérica inferior.[16]

A nefroureterectomia pode não ser necessária em alguns pacientes com tumores solitários do ureter terminal, ou em pacientes com tumores ureterais bilaterais ou, ainda, em pacientes com tumores no ureter terminal de rim único.

Esses pacientes podem ser submetidos a ureterectomia parcial seguida do reimplante do ureter remanescente na bexiga, ou, então, pela substituição do ureter por segmentos de intestino.[48]

A nefroureterectomia realizada por duas incisões é feita por lombotomia e incisão abdominal baixa, oblíqua tipo Gibson na fossa ilíaca.

Com essas duas incisões é possível realizar nefrectomia por via lombar adequada sem secção do ureter e a incisão abdominal baixa, por outro lado, possibilita a dissecção do ureter médio e inferior, a abertura da bexiga e a retirada do meato ureteral e o ureter intramural com um retalho de bexiga em torno do meato ureteral (*cuff*).

A incisão lombar é semelhante à utilizada para a nefrectomia simples, de preferência com retirada da 12ª costela.

Inicia na região lombar e termina na fossa ilíaca. Após a ligadura do pedículo renal, o ureter é isolado com sua gordura periureteral e adventícia preservadas.

O rim, após o afastamento do peritônio posterior e dos tecidos que compõem sua loja, tem seu pedículo vascular isolado da aorta e da veia cava inferior e é ligado, com fio inabsorvível zero, separada e duplamente.

A gordura de Gerota em tumores pequenos de ureter pode ser aberta, mas em tumores da pélvis renal e dos cálices, a gordura deve ser mantida em torno do rim que é retirado em bloco, conectado ao ureter que não deve ser seccionado.[48] O ureter é dissecado, como foi descrito previamente, com sua adventícia e sua gordura até o cruzamento dos vasos ilíacos.

Os vasos ilíacos, após a bifurcação da aorta, ou seja, no local em que são cruzados pelos ureteres, ao contrário do que acontece no pedículo renal, têm a artéria ilíaca anterior à veia. Os ureteres ficam em contato direto com as artérias ilíacas.

O suprimento sanguíneo dos ureteres superiores é proveniente das artérias renais, o ureter médio recebe ramos das ilíacas e o inferior, ramos da artéria vesical superior.

A drenagem venosa, os linfáticos e os nervos que deixam os ureteres fazem o trajeto inverso do suprimento arterial.

Os ramos provenientes desses vasos formam uma rede vascular na adventícia dos ureteres e é envolvida por gordura periureteral.[17]

Durante a dissecção do ureter, os vasos que vão ou deixam os ureteres médios são fulgurados ou clipados e a peça cirúrgica, constituída por rim e ureter, é envolvida por compressas de gazes e colocadas no retroperitônio junto aos vasos ilíacos.

A lombotomia é fechada por planos com fios absorvíveis e não absorvíveis.

A abordagem abdominal do ureter é realizada por incisão oblíqua, tipo Gibson, na fossa ilíaca.

A incisão da pele e tecido celular subcutâneo inicia na altura da espinha ilíaca anterior, em torno de 5 cm medialmente a ela, e se dirige à sínfise pubiana na linha média.

Os músculos, grande oblíquo, pequeno oblíquo e fáscia transversalis, são abertos e o peritônio é rebatido medialmente.

O ureter é dissecado preservando-se sua gordura e sua adventícia e eletrocoagulando ou ligando-se os vasos que se conectam à gordura periureteral.

A peça cirúrgica, representada por rim, ureter médio e inferior, é envolvida por compressas e trazida para fora da incisão abdominal.

A bexiga é distendida com água através de sonda vesical, tipo *Foley*, previamente colocada pela uretra.

Pontos de reparo são colocados na parede vesical distendida e, entre eles, é feita pequena abertura naa bexiga, através da qual é colocado um aspirador para esvaziar o conteúdo vesical.

A incisão da bexiga é aumentada com eletrocautério e afastamento digital da musculatura vesical, permitindo sua inspeção e a identificação dos meatos ureterais no trígono vesical.

Um cateter plástico, nº 05 ou 06 Fr, é introduzido por dois ou três centímetros no ureter a ser retirado. O cateter é fixado à mucosa vesical em torno do meato ureteral com um ponto de fio inabsorvível.

Uma pequena tração no cateter fixado ao meato facilita a incisão circunferencial da mucosa em torno do meato ureteral criando um pequeno retalho de bexiga (*cuff*).
A separação deste retalho contendo o meato separado da mucosa vesical permite dissecar e isolar o ureter intramural da parede muscular da bexiga.

Com pequena tração cranial da peça cirúrgica envolta em compressas (rim, ureter médio e inferior), as pequenas ligações da musculatura vesical e de tecido conjuntivo (bainha de Waldeyer) com o ureter intramural são desfeitas por dissecção com tesoura e torundas e, eventualmente, eletrocautério.

O ureter intramural é retirado em continuidade com o restante da peça cirúrgica.

A mucosa vesical é fechada com fio absorvível nº 4 zeros e as camadas musculares da parede vesical em dois planos com fios absorvíveis nº 2 zeros com sutura contínua e pontos separados. Dreno aspirativo (Penrose ou Blake) é colocado no retroperitônio, atrás da parede vesical e o fechamento da parede é realizado por planos.

O paciente é mantido com sonda uretral de *Foley* por 7 a 10 dias.

As complicações mais frequentes da nefroureterectomia são as mesmas que ocorrem na nefrectomia, acrescidas pela fístula urinária da bexiga para a pele e, eventualmente para o útero e a vagina.[49,50]

Referências

1. Thorwald J:O Século dos Cirurgiões", Hemos ed.1976.
2. Sampaio FGB. Anatomy of the kidney for endourology. In: Segura JW., editor. Smith's textbook of endourology. Part II: Percutaneous Surgery. St Louis: Quality Medical; 1996. p.150-84.
3. Mazzuchi E, Nahas W C. Aspectos técnicos e complicações cirúrgicas do transplante renal. In Urologia, – Princípios e Prática, Barata HS, Carvalhal GF. Pg 606-627.Ed Art Med. Porto Alegre,1999.
4. Nicol, D L. Urological aspects of renal transplantation. Current opinion in Urology 5, 86, 1996.
5. Cosini AB: The donnor and the donnor nephrectomy, in Morris PJ (ed) Kidney transplantation; Principles and Pratices 93, 121,1965.
6. Novick A.C."Open Surgery of the Kidney" in Campbell-Walsh Urology,Sauders-Elsevier,2007.
7. Healey JE Jr, Seybold WD. A Synopsis of clinical anatomy. Philadelphia: WB Saunders;1969.
8. Hinmann,Jr.F "Atlas of Urologic Surgery" W,B.Saunders,Co.Philadelphia, 1989.
9. Gray's Anatomy, 35 th British Edition, WB.Saunders Co.Philadephia,1973.
10. Kaye KW, Goldberg ME. Applied anatomy of the kidney and ureter. Urol Clin N Am, 9, 1990.
11. Woodbourne RT. Essentials of Human Anatomy. 5th ed. London: Oxford University Pfress; 1973.
12. Dixon JS, Gosling JA. Fundamentals of renal anatomy in Chilson G D, Fair WR(eds) "Scientific foundations of Urology" 3rd ed.1-10. Oxford Heinemann,1999.
13. Floriano de Toledo A, Dornelles Neto EJ. Neoplasias benignas e malignas de rim. In: Barata HS, Carvalhal GF. Urologia: princípios e prática. Porto Alegre: Art Med; 1999. p. 333-338.
14. Graves FT. The anatomy of the pelvis and ureter. Anatomical studies for renal and intra renal surgery. Bristol:Wright,1986. p.72-85.
15. Blandy J, Fowler C. Kidney and ureter-anatomy. In "Urology" 2nd ed. Pg 39-56,1996.
16. Grayhaac J T, Grahan J B. Surgery of the Kidney. (ed) Glenn's "Urologic Surgery" 6th ed Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia, 2004.
17. Sampaio FJB, Favorito LA, Rodrigues H C: Anatomia do Sistema Urinário Aplicado à Urologia. In Urologia, – Princípios e Prática, Barata HS, Carvalhal GF. Pg 21=35.Ed Art Med. Porto Alegre,1999.
18. Sampaio FGB. Renal arterial pedicle anatomical analysis applied to urological and radiologic procedures. In Sampaio FJB, Uflacker R (eds). Renal anatomy applied to urology and radiologic procedures. New York: Thieme Medical,1993.
19. Silva E. Embriologia Urogenital: Organogenese Normal e Patológica. São Paulo: Servier,1997.
20. Sampaio FGB, Aragão AHM. Anatomical relationship between the renal venous arranjement and the kiney collecting system. J Urol143 p.679,1990
21. Gosling JÁ, Dixon JS, Hampherson TR. " Functional Anatomy of the Urinary Tract". London, Gower Medical Publishing, 1983.
22. Sampaio FGB. Vascular anatomy at the ureteropelvic junction. Urol Clin N Am 25, p.251,1998.
23. Tanagho EA, Smith DR. The anatomy and function of the bladder neck. Brit J Urol 28, P.54, 1966.
24. Kelalis PP. Ureterovesical junction. In: Kelalis PP, King RL., editors. Clinical pediatric urology. WB Saunders Co: Philadelphia; 1976. p. 239.
25. Babaian RJ, Johnson DE. Primary carcinoma of the ureter. J Urol. 1980;123(3):357-9.
26. Callander's Surgical Anatomy, 12-18. 4th -18 ed . WW Saunders, Philadelphia, 1958.
27. Agosto FM, Reck I, Charão, Leão S C: In Urologia, – Princípios e Prática, Barata HS, Carvalhal GF. Pg 631-644.Ed Art Med. Porto Alegre,1999.
28. Steward B. Preoperative studies. In: Operative Urology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1975.p 17-37.
29. Bergman EV, Bruns P, von Mikulicz J. A system of Practical Surgery, vol. BullW T Foote EM . New York: Lea Brother NY; 1904.
30. Lyon R. An anterior extraperitoneal incision for kidney surgery. J Urol. 1958; 79(3):383-92.
31. Smith RB. Complications of urologic surgery. Complications of renal surgery.pg 128 – 159 2nd ed W Saunders, Philadelphia, 1990.
32. Kropp KA: Surgical requirements. In Martin JA, ed: Positioning in Anesthesia and Surgery. Pg 162-170. Philadephia,WB Saunders Co. 1978.
33. Presman D: Eleven intercostal space incision for renal surgery. J Urol74:578,1955).
34. Hess E: Ressection of the rib in the renal operations. J.Urol 42:943,1939.
35. Steward B.: Surgical anatomy. in "Operative Urology" ed 1975.p 3-16, Williams and Wilkins,Baltimore,1975.
36. Steward BH: Operative Urology: The Kidneys, Adrenals Glands and Retro-peritoneum. Baltimore: Wiliams and Wilkins, 1975.
37. Steward B.: Incisions. in "Operative Urology" ed 1975.p 38- 59, Williams and Wilkins,Baltimore,1975.
38. Roen PR. Subcapsular nephrectomy. In: Atlas of genito urinary surgery. New York: Appeton-Century-Croft; 1951. p.12.
39. Silva E. Embriologia Urogenital: Organogenese Normal e Patológica. São Paulo: Servier,1997).
40. Silva, FAQ. Organogênese urogenital. In Urologia, – Princípios e Prática, Barata HS, Carvalhal GF. Pg 65-81.Ed Art Med. Porto Alegre,1999.
41. Moore KL, Persau TVN. O sistema urogenital. In: Embriologia Clínica. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993.
42. Gil Vernet JM: New surgical concepts in removing renal calculi. Urol Int 20: 255-288, 1965.
43. Floriano de Toledo A. Apresentação de vídeo"Pielolitotomia por via lombar posterior". Congresso Brasileiro de Urologia, outubro 1993; São Paulo.
44. Chute R, Souter L. Kerr WS,Jr: Value of the thoraco-abdomional incision in removal of kiney tumors. New England J Med 241:951,1949).
45. Clayman RV, Gonzales R, Fraley EE; Renal cell cancer invading the inferior vena cava: clinical review and anatomical approach. J Urol,123:15 7,198J Urol,123:15 7,1983.
46. Poutasse EF: Anterior approach in the upper urinary tract. J Urol85:199.1961.
47. Glenn,JF, Boyce WH (eds). Urologic Surgery, 1st ed. Harper and Row, 1969.
48. Teflens J, Nagel R. Tumors of the renal and ureter. Cancer Res,:1045,1989.
49. Abercrombie GFet al. Modified nephroureterectomy: long term follow up with particularreterence to subsequente bladder tumors. Br J Urol. 1988;61(3):198-200.
50. Culp OS. Anterior nefroureterectomy: advantages and limitations of a single incision. J Urol 85:1973,1961.

Capítulo 118

Dr. Romolo Guida Junior
Dr. Ricardo Castellani de Mattos
Dr. Bruno Lopes Cançado

Nefrectomia e nefroureterectomia laparoscópica e robótica

Palavras-chave: nefrectomia radical, nefrectomia parcial, laparoscopia, nefrectomia para doação renal, robótica, nefroureterectomia, tempo de isquemia quente, linfadenectomia

Introdução

Nas últimas décadas, a evolução tecnológica permitiu-nos tratar nossos pacientes por meio de formas menos invasivas. Embora a urologia tenha sido pioneira em acesso por orifícios naturais há décadas (cistoscopia, ressecção transuretral...), as cirurgias cavitárias tiveram seu grande impulso com a introdução da cirurgia videolaparoscópica (VL) nos anos 80. A partir daí, a contínua evolução de novos equipamentos e melhor treino dos cirurgiões permitiram que essas técnicas fizessem parte da rotina urológica, suplantando em alguns casos, como nas nefrectomias radicais, a cirurgia aberta como "padrão ouro".

Este capítulo é iniciado com a clássica descrição de uma nefrectomia radical. Ela servirá como base, e o que diferir da técnica clássica será descrito em sua respectiva seção.

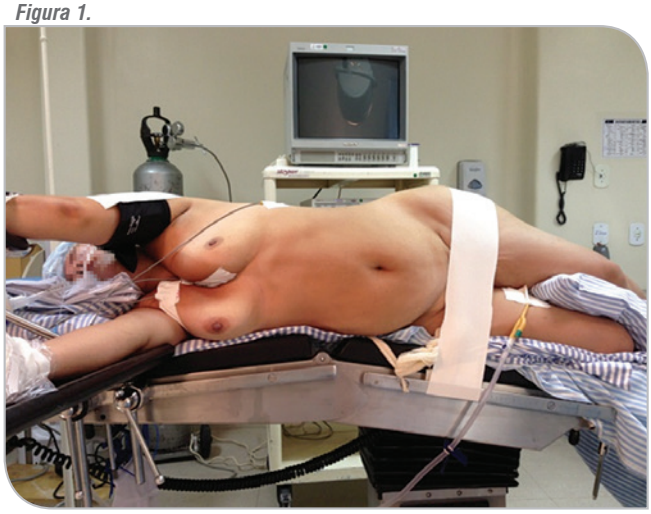
Nefrectomia radical

A nefrectomia radical laparoscópica é o "padrão ouro" para o tratamento dos tumores renais maiores do que 7 cm (T2). Também está indicada para tumores menores que não podem ser submetidos a nefrectomia parcial.[1]

Técnica cirúrgica

O paciente é colocado em decúbito lateral a 90º, fixado com esparadrapo sobre a bacia, e tendo as áreas com risco de úlcera de pressão protegidas. Um coxim sob a articulação do ombro é colocado a fim de evitar lesões no plexo braquial. O dorso da mesa deve ser abaixado afim de aumentar a área do abdômen em que os trocartes serão inseridos (Figura 1).

Figura 1.



O posicionamento dos trocartes é muito variável e depende da anatomia do paciente. O primeiro trocarte a ser colocado é de 10 mm, e será utilizado para a introdução da óptica. A opção dos autores é sempre a via aberta para realização do pneumoperitônio, sendo a preferência pela via transperitoneal laparoscópica (VTPL).

A óptica utilizada de rotina é de 0º e deve ser colocada, de preferência, em frente ao hilo renal. A incisão é realizada na linha pararretal, ipsilateral ao lado que iremos operar, cerca de 4 a 5 cm da cicatriz umbilical no sentido cefálico. Em caso de utilização de uma óptica de 30º, nossa opção é o uso da cicatriz umbilical como local do primeiro trocarte.

Na nefroureterectomia radical, a primeira punção é um pouco mais baixa no sentido da pelve, mantendo-se a mesma altura da linha pararretal.

A colocação dos outros trocartes dependerá da anatomia do paciente. Após a realização do pneumoperitônio, observa-se a posição do rim em relação à parede abdominal. O segundo trocarte a ser colocado corresponderá à mão direita do cirurgião. Este deverá estar também de frente para o rim, mais alto que o da óptica para que não haja conflito. Através deste trocarte passarão os instrumentos de dissecção e hemostasia em geral. Portanto deve ser utilizado um trocarte de 12 mm para que seja possível a introdução do aplicador de clipes de polímero grande ou *stapler* vascular.

Os outros 2 trocartes serão de 5 mm. Nos procedimentos à direita do paciente, a mão esquerda do cirurgião deverá ficar o mais cefálica possível. Nos procedimentos à esquerda, a mão esquerda deverá posicionar-se mais em direção à pelve. Não há local específico; a determinação leva em conta a ergonomia do cirurgião, tipo de cirurgia e anatomia do paciente. O assistente controla a câmera com a mão esquerda, e auxilia com uma pinça na mão direita. Isto é feito através de um trocarte de 5 mm colocado de forma oposta ao trocarte do cirurgião da forma mais ergonômica possível. Nos procedimentos à direita, pode-se incluir um quinto trocarte abaixo do processo xifoide para afastamento do fígado quando necessário.

Essa técnica de colocação de trocartes, desenvolvida na *Clinique Saint Augustin em Bordeaux* (França), permite que o cirurgião sempre utilize sua mão dominante para todas as funções básicas da cirurgia. O auxiliar utiliza somente uma mão para a óptica de 0º e auxilia com outra pinça na mão direita. Essa técnica necessita apenas 2 cirurgiões para realizar qualquer procedimento (Figura 2).

Figura 2.

O cirurgião fica em posição mais cefálica em relação ao auxiliar nos procedimentos à esquerda, e ao contrário nas nefrectomias à direita. Isto garante que a mão dominante esteja sempre de frente para o órgão (Figura 3).

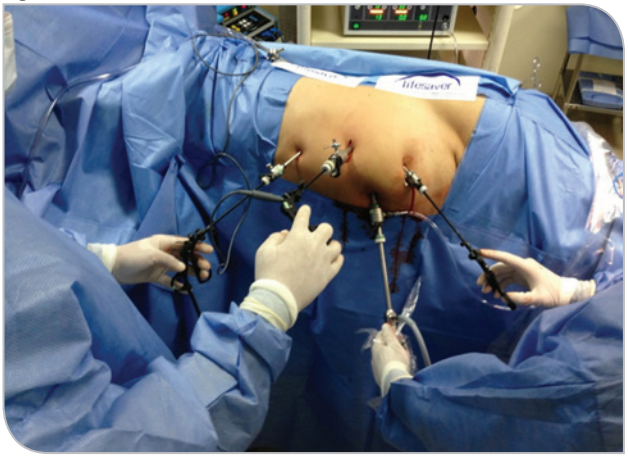
A cirurgia propriamente dita é iniciada pela incisão da linha de Toldt e rebatimento do cólon. Deve-se ter muito cuidado para achar o plano correto entre a fáscia de Gerota e o meso do cólon. Outro detalhe fundamental é que não se deve dissecar a parte posterior do rim, isto fará com que ele se desloque medialmente, sobre o hilo renal, tornando a cirurgia mais difícil.

A extensão do descolamento é variável, mais extensa à esquerda do que a direita, visto que o ângulo hepático não ocupa toda a face medial do rim direito. O importante é ter espaço suficiente para abordagem das estruturas com clareza.

Nossa rotina inclui, nas nefrectomias a esquerda, a secção do ligamento esplenorrenal e discretas aderências entre o baço e a parede abdominal a fim de que o baço se desloque medialmente. Essa manobra faz com que o angulo esplênico seja deslocado junto com o baço, permitindo um excelente acesso ao polo superior do rim esquerdo.

Nas nefrectomias à direita, para uma melhor exposição da veia cava, é frequente a necessidade de liberação da segunda porção duodenal (manobra de Kocher).

Figura 3.



O próximo passo é a identificação do pedículo renal. A abordagem é de dissecção direta sobre os vasos. Outra tática possível é a identificação da v. gonadal e ureter, dissecção em sentido cefálico até a identificação dos vasos do hilo.

Nas nefrectomias à esquerda, após a liberação do cólon, realizamos uma incisão sobre a fáscia de Gerota logo acima da aorta. Na grande maioria das vezes, é possível visualizar a v. renal por transparência. A dissecção se faz em torno da v. renal, e sobre o músculo psoas maior. A intenção é identificar a a. renal e clipá-la, sem no entanto seccioná-la. Com isto, a veia fica com menor volume de sangue no seu interior podendo-se trabalhar com maior segurança. A liberação do restante da v. renal é realizada caso haja necessidade, e colocam-se clipes nas vv. lombares porventura encontradas. A ligadura da v. renal é realizada então com o uso de um grampeador vascular ou clipe de polímero grande, então sua secção é realizada. Assim a a. renal é melhor dissecada, clipada

e seccionada com maior segurança visto que a veia não está mais na frente.

Agora tem-se uma visão frontal de todo o rim, com os vasos já seccionados, o que permite uma dissecção sobre o músculo psoas até a parede abdominal, incluindo uma linfadenectomia hilar, sem a necessidade de manipulação excessiva do rim.

À direita, após a liberação do duodeno, a face medial da v. renal e da v. cava apresentam-se praticamente dissecadas. Uma janela logo acima da v. cava, junto a v. renal, é aberta para localização do músculo *psoas* maior e identificação da artéria renal (Figura 4). Os passos cirúrgicos seguintes são realizados igualmente à dissecção realizada à esquerda.

Nos casos de múltiplas artérias, todas devem ser clipadas antes da ligadura da v. renal. A realização da adrenalectomia, quando indicada, deve ser realizada após o controle do hilo renal.

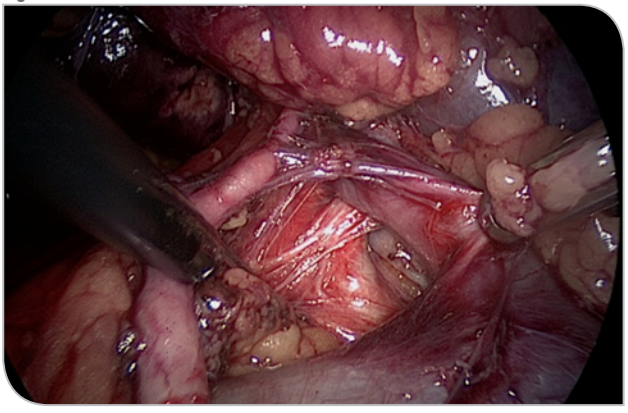
Seguimos o músculo psoas em direção à pelve do paciente. Todo tecido adiposo que contém o ureter e a v.gonadal é dissecado e seccionado a critério do cirurgião. Não há necessidade de dissecção extensa como nas nefroureterectomias. O ureter e v. gonadal são identificados, clipados e seccionados.

Com o rim todo liberado de sua face anterior e do músculo psoas, resta somente a liberação da face posterior, junto à parede abdominal. Deve-se atentar aos vasos localizados na parede abdominal, que podem sangrar durante esse descolamento.

O rim é colocado em saco próprio para retirada do espécimen. A incisão para exérese da peça fica a critério do cirurgião. Utilizamos habitualmente uma incisão de Pfannenstiel ou Gibson.

A drenagem da cavidade é feita de rotina com dreno de aspiração e os portais de 10 mm e 12 mm devem ser fechados.

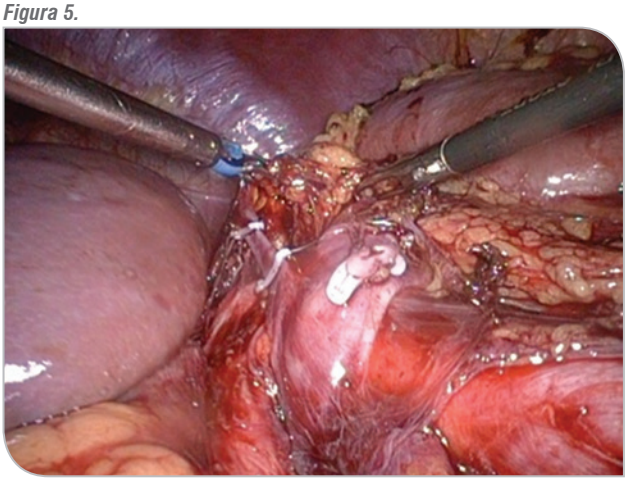
Figura 4.



Observações;

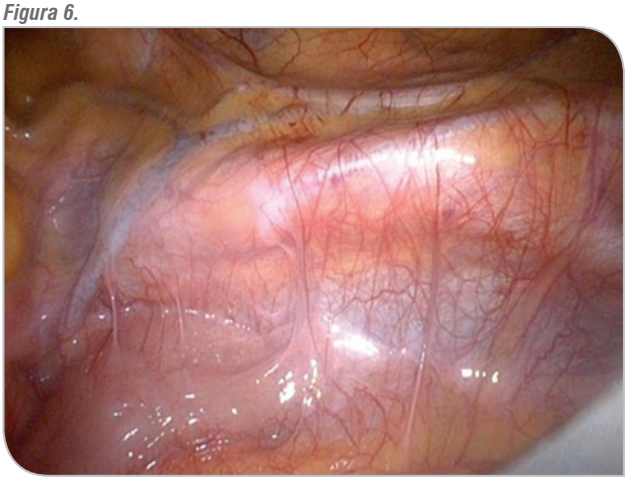
- Durante a dissecção da v. renal esquerda, a v. gonadal e/ou v. adrenal podem limitar o acesso à parte posterior e dificultar a visualização da artéria. Nesses casos pode-se realizar a ligadura de ambas as veias, o que facilita a mobilização da v. renal (Figura 5).

Figura 5.



- Em pacientes muito magros ou naqueles com linfonodomegalia importante que dificulta o acesso ao hilo pela técnica descrita, podemos liberar a quarta porção duodenal, ter acesso direto à aorta e clipar a artéria renal na sua emergência. Atenção para não confundir com a a. mesentérica superior (Figura 6).

Figura 6.



- Sempre que possível, realize a secção dos ligamentos esplênicos. O acesso ao polo superior esquerdo fica muito mais fácil. Da mesma forma que o afastamento do fígado com um trocarte extra de 5 mm permite uma exposição muito mais confortável do polo superior direito.

Papel da linfadenectomia

A extensão da linfadenectomia durante a nefrectomia não está associada a melhor prognóstico;[2] esta deve se limitar à região hilar com finalidade de estadiamento somente. Pacientes com linfonodomegalia à tomografia computadorizada (TC) ou detectados durante o ato operatório, devem ter os linfonodos retirados com a intenção de estadiamento.[1]

Variações técnicas

Via retroperitoneal laparoscópica (VRPL)

A VRP é bem conhecida pela comunidade urológica há anos em função do seu extenso uso nas cirurgias abertas. A técnica laparoscópica retroperitoneal já esta bem estabelecida, tendo mais de 15 anos de evolução.[3] A literatura demonstra não haver diferenças oncológicas de longo prazo relacionadas à via de acesso, desde que respeitados os princípios oncológicos. O acesso ao pedículo é mais rápido na VRP em comparação a VTPL, mas o tempo de hospitalização, necessidade de analgesia, e incidência de complicações foram semelhantes entre as duas técnicas.[4,5]

A escolha da via vai depender da experiência do cirurgião, do tamanho e localização da lesão.

Cirurgia de porte único (LESS)

O uso de novos dispositivos de acesso único tem crescido no meio urológico. Em recente meta-análise, Fan et al. demonstraram que a utilização desta via é segura. No entanto, o índice de conversão ainda foi alto se compararmos com laparoscopia convencional (6% x 0,3%, p = 0,001). A quantidade de analgésicos no pós-operatório e o tempo de internação foram significativamente melhores, somado a um melhor resultado estético.[6] Faltam ainda artigos de boa qualidade metodológica para melhor avaliação do método.

Robótica

Em um estudo publicado em 2009 por Hemal et al., não houve vantagem de utilização do robô em comparação à VL pura nos casos de nefrectomia radical.[7]

O crescente uso do acesso único, e sua intrínseca dificuldade técnica, fez com que se utilizasse o robô para esse tipo de acesso, facilitando assim, a curva de aprendizado do cirurgião. Algumas séries pequenas já foram publicadas com resultados positivos, mas ainda é cedo para confirmar sua utilidade clínica.[8]

Nefrectomia Laparoscópica para doenças benignas

Enquanto as primeiras nefrectomias em seres humanos foram realizadas em 1868 e 1869[9,10], a primeira nefrectomia laparoscópica foi realizada em 25 de junho de 1990 por Clayman et al., na *Universidade de Washigton*, St. Louis, nos Estados Unidos. A paciente era uma mulher de 85 anos, portadora de uma massa mesorrenal à direita, de 3 cm. Foi realizada embolização renal prévia e implante de cateter ureteral. O procedimento se deu pela via transperitoneal e utilizou cinco trocartes. O procedimento durou 6 horas e 45 minutos, com perda sanguínea estimada em 300 mL. A paciente recebeu alta hospitalar no 6º dia, e retornou às suas atividades normais no 10º dia pós-operatório. Tratava-se de um oncocitoma. O relato completo do caso foi inicialmente rejeitado, tendo sido publicado na forma de carta na edição de maio de 1991 do *New England Journal of Medicine*.[11] Em agosto do mesmo ano o relato completo foi publicado no *The Journal of Urology*.[12]

Com o passar dos anos, e depois do relato da abordagem retroperitoneal em 1993 por Gaur[13], a laparoscopia tornou-se o "padrão ouro" de tratamento para a doença renal benigna com indicação de cirurgia. Desde a introdução do método tem havido um contínuo avanço com relação ao instrumental cirúrgico disponível. Instrumentos de menor calibre ou desenvolvidos para funções específicas, câmeras com melhor definição, e outros avanços tecnológicos têm ampliado as indicações e ajudado a aprimorar os resultados obtidos com a técnica. Mais recentemente surgiram as técnicas *single site* (*LESS*), assistida por robô, e a através de orifícios naturais (*NOTES*).

Várias são as vantagens que o método apresenta: menor dor pós-operatória, menor tempo de permanência hospitalar, mais rápido retorno às atividades cotidianas e melhor aspecto cosmético.

A indicação mais comum de cirurgia renal laparoscópica é a nefrectomia simples por rim atrófico, que pode ser de menor complexidade técnica. No entanto, há condições em que o procedimento pode se mostrar um verdadeiro desafio técnico, como na pielonefrite xantogranulomatosa, na nefrite tuberculosa, e na presença de cirurgia prévia.

Indicações

São indicações de nefrectomia simples todas as condições patológicas benignas que indiquem a remoção do rim, entre elas: doença renovascular, estenose de junção ureteropélvica/estenose ureteral, nefropatia de refluxo, doença litiásica, displasia renal, tuberculose renal, pielonefrite xantogranulomatosa, doença renal policística, doença renal cística relacionada à diálise quando sintomática e nefrectomia de rim nativo pré-transplante.[14]

As contraindicações são similares às do procedimento aberto: coagulopatia, peritonite ativa, doença cardiopulmonar grave. Não são consideradas contraindicações absolutas, considerando a experiência do cirurgião, a obesidade, as anomalias anatômicas como rim em ferradura ou rim ectópico, ou a presença de rins de grande volume, como na doença renal policística autossômica dominante. A cirurgia renal laparoscópica, quando comparada ao procedimento aberto, apresenta vantagens no paciente obeso: menor perda sanguínea e recuperação mais rápida. Contudo, entre obesos e não obesos operados pela via laparoscópica, os primeiros apresentam maior tempo operatório e maior perda sanguínea estimada, com taxas de complicações, conversões e tempo de recuperação semelhantes.[15,16]

Os casos mais complexos são aqueles em que há presença de fibrose intensa com perda dos planos anatômicos, como na pielonefrite xantogranulomatosa, tuberculose renal e cirurgia prévia renal ou abdominal. Nesses casos as taxas de complicações são maiores. Em função do desafio técnico que representa, a pielonefrite xantogranulomatosa constitui contraindicação relativa à abordagem laparoscó-

pica. Apesar de relatos iniciais de altas taxas de conversão, trabalhos posteriores observaram resultados semelhantes em se tratando de tuberculose renal quando comparado a casos benignos de não tuberculose.[17]

Na avaliação pré-operatória, o paciente candidato a nefrectomia simples laparoscópica deve ser submetido a levantamento atencioso de seu histórico, exame físico e exames laboratoriais. É fundamental nesses casos avaliação por imagem precisa, que na maioria dos casos se dará por tomografia computadorizada sem e com contraste venoso, e com fase tardia. Quando necessária a avaliação da função residual do órgão, deve ser utilizada a cintilografia renal.

Novamente são possíveis as abordagens trans e retroperitoneais, com ou sem o auxílio da mão. Aparentemente, hoje não há predileção por uma ou outra via de acesso e os resultados com ambas costumam ser equivalentes. A decisão continua sendo orientada pela preferência e experiência do cirurgião, sendo que em casos com cirurgia prévia e inflamação exuberante a opção retroperitoneal pode ser a melhor alternativa, ainda que com taxas de conversão elevadas.

Complicações

É importante o reconhecimento de possíveis fatores de risco para complicações antes da cirurgia: cirurgias prévias, idade avançada, obesidade, insuficiência renal e variações anatômicas vasculares.[18]

As complicações relatadas costumam ser: íleo, infecções de ferida, sangramento, lesões de órgãos adjacentes, rabdomiólise, tromboembolismo, conversão para cirurgia aberta e morte.

Parrek et al. em interessante meta-análise foram capazes de demonstrar taxas de complicações maiores ou menores (13,7% e 5,7%) mais elevadas na nefrectomia simples do que na cirurgia radical (10,7% e 3,3%) e na nefrectomia de doação (10,6% e 0,5%). Tais dados levam ao questionamento da denominação de cirurgia simples.[19]

Técnica cirúrgica

Grande parte da técnica cirúrgica da nefrectomia simples é comum às outras cirurgias descritas neste capítulo. Salientamos aqui apenas questões próprias de cirurgias não oncológicas e importantes quando em casos inflamatórios com fibrose intensa.

Nessas circunstâncias naturalmente não é prioridade a manutenção da irrigação ureteral, de forma que ele pode ser dissecado intimamente e tracionado de acordo com a necessidade que se imponha. A dissecção vascular não necessitará ser tão extensa e a inserção da veia gonadal na veia renal poderá ser preservada. Assim espera-se que seja menos frequente a necessidade de secção de veias lombares, no entanto continua necessária grande atenção por parte do cirurgião à possibilidade da presença de tais vasos.

Assim como descrito na nefrectomia de doação, em casos de inflamação e fibrose intensas, o plano que preserva a fáscia de Gerota poderá ser utilizado, da forma que se faz na nefrectomia radical.[14] Nesse tipo de cirurgia também é fundamental a atenção com relação à possibilidade de lesão de órgãos adjacentes, principalmente o cólon.

Mais uma vez é preciso cuidado na dissecção do polo superior do rim com relação aos vasos suprarrenais, que podem representar sangramento capaz de incomodar o cirurgião na obtenção dos planos cirúrgicos.

Nefrectomia parcial

A nefrectomia parcial (NP) foi descrita como opção para o tratamento de doença malignas do rim na década de 1950.[20] A partir de então suas indicações vêm sendo ampliadas e nos dias de hoje é considerada o "padrão ouro" para o tratamento da neoplasia renal do tipo T1 com até 4 cm de diâmetro, sempre que for possível realizá-la.[20-43]

A primeira NP videolaparoscópica (NPVL) foi realizada em 1993[20,26], e suas dificuldades técnicas (por exemplo, controle do pedículo, sutura do sistema coletor/parênquima renal, tempo de isquemia quente) fizeram com que os urologistas tivessem dificuldade em colocá-la em seu arsenal terapêutico.[20,22,23,26,27,32,37] A cirurgia robótica surgiu para auxiliar na mudança desse paradigma, levando a técnica minimamente invasiva a um patamar mais acessível ao urologista em geral.[20,22,23,26,30,32]

Muito embora ainda hoje a NP aberta ainda seja considerada o padrão para massas renais do tipo T1, o avanço e o desenvolvimento das técnicas minimamente invasivas, seja por laparoscopia convencional ou robótica, tem demonstrado que estas são opções viáveis para a realização da nefrectomia parcial.[21-24,26,28,29,32,33,37]

Indicações

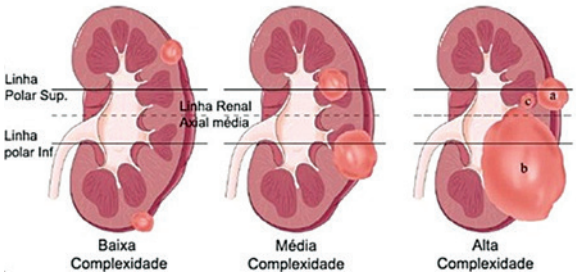
A nefrectomia parcial está indicada como "padrão ouro" para o tratamento de tumorações renais do tipo T1 até 4 cm de diâmetro e/ou outras condições benignas, e.g., duplicação pielocalicinal, exclusão de um polo renal por cálculo, entre outras.[20,22,24,26,32,33,37,38] Entretanto, sua aplicação em casos selecionados em tumores com mais de 4 cm de diâmetro tem se mostrado promissora.[26,29,37]

O avanço da VL como método para a realização da NP expôs a falta de um sistema de classificação unificado das tumorações renais.[25,36] Isto levou à proposição de 3 sistemas de classificação de massas renais descritos na literatura: C – index, PADUA (*Pre-operative Aspects and Dimentions Used for na Anatomical classification for patients of nefro sparing surgery*), sistema de pontuação nefrométrica R.E.N.A.L. (Tabela 1 e Figura 7).[25,26,29,36-38] Esses sistemas têm poucas vantagens um em relação ao outro e se equivalem como preditores em relação a complicações per e pós-operatórias.[26,43] A escolha de um ou outro sistema de classificação, dá-se pela preferência dos autores.

Tabela 1.

	1 pt	2 pts	3 pts
(R)aio Diâmetro máximo em cm (E) xofítico/ endofítico (N) earness - proximidade do tumor do sistema coletor ou seio renal em mm (A)nterior/ Posterior (L)ocalização relativa as linhas polares	≤ 4	entre 4 e 7	≥ 7
	≥ 50%	< 50%	todo endofífico
	≥ 7	entre 4 e 7	≤ 4
	0 pontos, o sufixo A, P, ou X é colocado após a classificação		
	Completamente acima ou abaixo das linhas polares superiores ou inferirores	Lesão cruza uma das linhas polares	> 50% da massa cruza linha polar (A), ou a massa cruza a linha média renal axial (B) ou a massa está completamente entre linhas polares (C)

Figura 7.



Nefrectomia parcial videolaparoscópica convencional *versus* nefrectomia parcial robô-assistida (NPVL x NPRA)

A indicação quanto o tipo de técnica laparoscópica a ser utilizada na NP é uma questão em aberto ainda na literatura. Atualmente há uma tendência maior ao uso da NPRA, pois a facilidade de movimentos proporcionada pelas pinças robóticas permite realizar procedimentos mais desafiadores do ponto de vista técnico.[20-24,26,28,29,31,32,34,37]

Long et al. (2012) encontrou taxas de conversão para nefrectomias radicais (NR) (mantendo a via VL) 10 vezes superiores em pacientes submetidos a NPVL quando comparados aos operados por NPRA. O próprio autor, porém, postula que talvez tais resultados tenham ocorrido, pois os cirurgiões ao iniciarem a série robô-assistida já apresentavam experiência anterior em VL convencional.[26] A literatura entretanto, não evidencia de modo geral uma diferença significativa entre o número de complicações maiores ou menores, por exemplo, tempo operatório, perda estimada de sangue, taxas de conversão para NR entre os pacientes submetidos a NP seja por via laparoscópica convencional ou robô-assistida.[22-24,26,27,29,31,35,37-39]

Técnica cirúrgica

Vias de acesso

Tradicionalmente a via de acesso para a cirurgia videolaparoscópica é a Via transperitoneal (VTP). A maioria dos trabalhos publicados na literatura utiliza a técnica TP e apesar de a Via retroperitoneal (VRP) ser a via clássica para a realização da NP aberta, na laparoscopia seu uso é menos frequente.[40,42]

Publicações recentes evidenciam que os resultados do ponto de vista oncológico e complicações são semelhantes e que a escolha da via de acesso usualmente está relacionada com a preferência do cirurgião.[40,42]

A preferência na literatura pela VTP está relacionada ao maior campo operatório para o cirurgião, o que leva a menor dificuldade para a manipulação do tecido renal. Tumores com tamanho superiores a 4 cm de diâmetro, demonstram uma dificuldade muito elevada na ressecção pela VRP. Entretanto para tumores localizados na face posterior com tamanhos inferiores a 4 cm a VRP apresenta-se como uma alternativa viável na literatura.[40,42]

Via transperitoneal

A colocação dos trocartes e o acesso à cavidade retroperitoneal são feitos do mesmo modo que na NR.

O tratamento do pedículo renal deve ser mais cuidadoso do que na NR, pois o objetivo aqui é preservar o rim operado. No hilo renal a separação dos componentes arterial e venoso deve ser tentada, entretanto no caso de variações anatômicas complexas (Figura 2) a interrupção do fluxo vascular renal (IFVR) em bloco pode ser realizada.[40,42]

Após dissecção do hilo renal e individualização de suas estruturas (quando possível), é realizada a liberaçãoda gordura perirrenal (fáscia de Gerota - FG), para que se possa encontrar a região a ser extirpada. É importante que todo o rim esteja livre antes que a IFVR seja realizada. A mobilidade do rim é condição vital para que o reparo do parênquima renal seja realizado da forma mais rápida possível diminuindo assim o tempo de isquemia.[33,40,42]

Uma vez com o hilo dissecado e com a região a ser operada identificada e o rim livre, podemos realizar a IFVR arterial (tronco principal ou secundário) (Figura 2) ou em bloco com um *bulldog* ou pinça vascular (*Satinsky*) para a realização da exérese parcial do rim.[33,40,42]

A partir do momento da IFVR é importante atentarmos ao tempo de ressecção. Este não deve ultrapassar 25-28 minutos, sendo que tempos inferiores a 20 minutos devem ser o objetivo.[21,23,28,33]As alterações e as alternativas à isquemia serão discutidas nos itens 3.2 e 3.3.

A ressecção da região afetada pode ser executada com dispositivos térmicos ou com a tesoura laparoscópica comum (preferência dos autores) sem o uso da energia térmica.[40,42]Após ressecção total do tumor, coloca-se este em uma posição que não atrapalhe o reparo do parênquima renal e parte-se para a sua reconstrução.

A reconstrução do parênquima deve ser realizada em 2 planos. No primeiro plano utiliza-se um fio monofilamentar absorvível com agulha de 2,5 cm. Faz-se uma sutura contínua do sistema coletor incluindo os vasos medulares. O uso de cateter duplo jota para drenagem interna do

sistema coletor é opcional. Pode-se liberar a artéria nesse momento para reduzir o TIQ. Um segundo fio monofilamentar pode ser usado para cerrar de forma individual ou contínua os vasos parenquimatosos de maior calibre. O segundo plano é feito com um fio multilfilamentar, poliglactina, em sutura contínua ou pontos separados interrompido com clipes de polímero, que devem passar de um lado ao outro pela cápsula renal. O uso de esponjas hemostáticas como Surgicel®, Gelfoam®, também pode ser feito colocando-as entre as duas bordas cruentas da ferida renal.[40,42]

Feito isto, o fluxo renal deve ser reestabelecido, caso não tenha sido feito antes. Observa-se a presença de possíveis sangramentos na região suturada. Caso haja algum, deve-se realizar a sutura do parênquima renal até seu término. No caso de ausência de sangramento pode-se utilizar uma cola biológica sobre a região suturada e a critério do cirurgião cobrir ou não a área da ressecção com FG (fáscia de Gerota).

A drenagem da cavidade é realizada com dreno de aspiração de calibre mediano (16-19 Fr.).[40,42]

A peça então é colocada dentro do saco plástico para a retirada que usualmente é realizada por um dos orifícios de 10-12 mm que caso seja necessário será alargado.

Via retroperitoneal

Apesar de menos utilizada a via retroperitoneal é uma excelente indicação para tumores de localização posterior inferiores a 4 cm.[40,42]

A colocação dos trocartes e o acesso à cavidade retroperitoneal são feitos da mesma forma que na NR retroperitoneal. Uma vez com o pedículo acessado e dissecado seguem-se os mesmos preceitos descritos na VTP.[40,42]

Tempo de isquemia quente (TIQ)

O tempo de isquemia quente (TIQ) é o fator mais em voga na literatura relacionada à NP laparoscópica. Tradicionalmente é aceito um tempo de TIQ menor ou igual a 30 min.[23,24,26,30,31,33] Entretanto, nos últimos anos diversos trabalhos vêm sendo publicados buscando estabelecer o TIQ ideal ao rim humano.[22-24,30,31,33,37]

Em 2010, Thompson R.H. et al.,no artigo de título provocativo *Every Minute Counts When the Renal Hilum is Clamped During Partial Nephrectomy* (em tradução livre: Todo Minuto Conta Quando o Hilo Renal Está Clampeado Durante a Nefrectomia Parcial), fazem uma análise retrospectiva de 362 pacientes com rim único, submetidos a cirurgia de NP aberta/NPVL/NPRA. Eles concluíram que 25 minutos seria o máximo de tempo que um rim suportaria sem sofrer o risco de desenvolver uma lesão renal aguda ou crônica permanente.[30] Na mesma publicação descrevem que cada minuto a mais de interrupção do fluxo sanguíneo renal, eleva de 5 a 6 % a chance de desenvolvimento de insuficiência renal aguda (IRA) no pós-operatório imediato desses pacientes. No caso de pacientes com alguma doença renal crônica (DRC) cada minuto adicional elevaria em 6% a chance de mudança de estágio da DRC.[30]

Com isto os autores propõem que o objetivo do cirurgião deve ser sempre atingir o menor tempo possível de isquemia do parênquima renal e se possível nenhum tempo de isquemia (isquemia-zero – I_0).

Em uma análise realizada na *Universidade de Seoul*-com pacientes portadores de ambos os rins funcionais,os autores coreanos chegaram a uma conclusão semelhante quanto ao TIQ máximo (o TIQ < ou = 28 min. seria o limite).[23] Nesse estudo os pacientes foram avaliados com cintilografia com Tc99m – DTPA no pré-operatório e 3 meses depois do ato cirúrgico.

Abordagem "isquemia-zero" (I_0)

A abordagem isquemia-zero (I_0) tem conquistado cada vez mais espaço na literatura, principalmente depois da disseminação mais consistente da cirurgia robótica.[21,24,26,28,30,31,33]

O principal objetivo da I_0 é eliminação completa do TIQ para que o tecido renal não sofra com a falta de nutrição. Seus defensores[31,24,26,28,30,33] postulam que nenhuma isquemia é sempre melhor que qualquer tempo de isquemia.

A proposta mais frequente para se realizar a I_0 é uma dissecção anatômica mais fina dos ramos da artéria renal, até se atingir ramos terciários ou quaternários que irão nutrir a área que se deseja extirpar com sofrimento mínimo do parênquima renal subjacente, associada com uma queda farmacológica na pressão arterial no momento da ressecção.[21,28,30,33] A dissecção mais acurada é facilitada pelo estudo minucioso com reconstrução por meio de TC ou RM da árvore arterial renal.[21,28,33]Outras propostas como o uso de tromboembolização pré-operatória da região afetada também são descritas, mas com aceitação menor em função de sua alta complexidade.[33]

A principal crítica à abordagem I_0com microdissecção do parênquima renal, está no fato de que até o momento esta não mostrou resultados melhores nos índices de filtração renal (IFR) no pós-operatório após um ano quando comparada à abordagem tradicional com TIQ < 25 min.[28,31]Além disso não só o TIQ é importante para a preservação renal, mas também o volume do parênquima ressecado.[27,28,31]

Complicações

As complicações na NPVL ou NPRA têm incidência semelhante na literatura.[22,24,26,29,32,33,37-39] Inicialmente o TIQ era igual ou superior em ambas as abordagens, entretanto em 2009 foi publicado o primeiro artigo em que o TIQ foi inferior na NPRA comparado a NPVL.[39] A partir daí, a literatura tem apresentado TIQ ligeiramente menores nos pacientes operados por NPRA.[22,24,26,27,29,30,32,33,37-39]

Entre as complicações mais frequentes estão a hemorragia peroperatória, hematomas pós-operatórios, a fístula urinária e a fístula arteriovenosa.[22,24-26,28,29,31,36-39] Estas aparentam ser independentes da técnica cirúrgica escolhida (NPVL/NPRA) e da via (VTP/VRP), mas dependem da experiência do cirurgião e/ou do grau de complexidade do tumor operado (Classificações R.E.N.A.L./ PADUA/ C-Index).[22,24-26,28,29,31,36-43]

O manejo das complicações é feito de forma conserva-

dora na maioria dos casos com a reintervenção cirúrgica para a realização de NR sendo necessária em pouquíssimos casos.[22,24-26,28,29,31,36-43]

Margens cirúrgicas positivas (MCP)

Aproximadamente de 2,6% a 7%dos pacientes operados, independentemente da técnica cirurgia escolhida (NP Aberta/NPVL/NPRA), apresentarão MCP.[26,27,35] O risco é inversamente proporcional ao tamanho da tumoração e seu grau de extrusão no parênquima renal.[27,35] O uso de técnicas I_0 parece favorecer levemente a presença de MCP.[27]

A realização de biópsias de congelação da margem renal se mostram supérfluas quando comparadas a avaliação macroscópica realizada pelo cirurgião no ato operatório na detecção das MCP.[27,35]

O manejo das MCP deve ser conservador. Foi observado que em pacientes submetidos a novos procedimentos ou para extirpação total do rim (NR) ou para alargamento da margem da NP na esmagadora maioria dos casos apresentavam margens cirúrgicas negativas nas peças cirúrgicas. Nos poucos pacientes nos quais a doença recorreu, a vigilância ativa foi suficiente para a realização de uma terapia de resgate. Entretanto no momento não há nenhum protocolo de seguimento validado para pacientes com MCP após NP.[27,35]

Prognóstico

O prognóstico oncológico na NPVL/NPRA tanto por VTP como VRP são semelhantes entre si e com a NP aberta.[21,24,26,27,29,30,32,37,39-42] As taxas de morbidade também são semelhantes. Muito embora as técnicas VL apresentem dificuldades inerentes a sua aplicação, o avanço da cirurgia robótica parece, pelo menos em centros com grande volume, contrabalancear os percalços da VL convencional.[21,24,26,27,29,30,32,37,39] Com o aumento na habilidade dos cirurgiões no manejo da NPVL/NPRA estas podem vir a se tornar dentro em breve, o "padrão ouro" para o tratamento das afecções renais eletivas ao tratamento parcial sejam elas de caráter maligno ou não.[21,24,26,27,29,30,32,37,39]

Situações especiais

Há diversas situações especiais na NPVL/NPRA que não foram abordadas de forma mais extensiva neste capítulo, por exemplo, pacientes com rim único, tumores superiores a 4 cm de diâmetro, embolização prévia, múltiplos tumores, LESS (***Laparo-Endoscopic Single Site***) e Notes (***Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery***), etc.

Apesar de na literatura haver diversos artigos explorando cada um desses temas, estes ainda não alcançaram um grau de consenso entre os especialistas mundiais e permanecem restritos a experimentação em grandes centros de estudo.

Nefrectomia para transplante renal

As vantagens do transplante renal intervivos são várias: menor tempo de isquemia fria, resultando em menor lesão isquêmica e melhor função do enxerto em longo prazo; utilização de um órgão em perfeito estado, e que apresente função imediatamente, com melhores sobrevidas do enxerto e do receptor; menor tempo de espera em fila de transplante, o que permite maior precocidade no tratamento e diante de receptor em melhores condições de saúde, além da possibilidade da realização do transplante preemptivo.[44-46] No entanto, é preciso lembrar que a doação é feita por indivíduo saudável, de forma que a nefrectomia deve corresponder à menor morbidade possível para o doador sem afetar a função do enxerto.[47]

A nefrectomia laparoscópica de doador vivo (NLDV) foi primeiramente descrita em 1995. Por se tratar de método menos invasivo, ela pode ser preferível caso reproduza os mesmos resultados e segurança para o doador ainda que, por motivo de segurança, se possa utilizar o procedimento assistido pela mão.[48] No entanto, trata-se de procedimento mais desafiador tecnicamente do que a cirurgia aberta e com curva de aprendizado maior.[49]

A NLDV parece ter aumentado o número de candidatos a doação renal em alguns países como EUA, Espanha e Japão. Em 2005 cerca de 83% das doações renais nos EUA eram feitas pela técnica laparoscópica.[50,51]

A doação renal pode ser realizada empregando-se várias técnicas: o procedimento puramente laparoscópico (trans ou retroperitoneal), a técnica assistida pela mão e o procedimento aberto (por lombotomia clássica com ou sem ressecção costal ou por minilaparotomia). Uma vantagem do procedimento minimamente invasivo é a questão cosmética independentemente da técnica empregada. O procedimento puramente laparoscópico pode ser vantajoso em doadores menores, quando pode não houver espaço suficiente para a introdução da mão. A cirurgia assistida pela mão é defendida por seus proponentes por ser mais rápida, mais segura e proporcionar menor tempo de isquemia quente. Essa técnica ainda permite a possibilidade de sensação tátil e de eventual controle manual de sangramento. A nefrectomia laparoscópica retroperitoneal é defendida por oferecer acesso mais fácil ao pedículo renal.[52,53]

O cirurgião deve optar pela técnica com a qual se sente mais confortável, uma vez que mesmo intercorrências breves podem ser decisivas tanto para o doador quanto para o enxerto. Algumas questões cirúrgicas são relevantes com ou sem relação com a técnica específica empregada.[53]

Rim esquerdo *versus* rim direito

Geralmente os estudos revelam a preferência pela nefrectomia esquerda em função do maior comprimento venoso, a não ser que existam variações anatômicas vasculares significativas no rim esquerdo ou que, à cintilografia renal, a função relativa do rim direito seja menor que 40%. A nefrectomia laparoscópica do rim direito ainda é alvo de discussões por ser considerada tecnicamente mais difícil levando-se em conta a necessidade de retração hepática e a presença de ramos venosos delicados que drenam diretamente para a veia cava junto à veia renal.[54]

Multiplicidade de artérias

A utilização de rins com multiplicidade de artérias também não é mais considerada contraindicação, apesar de existirem estudos que relacionam o número de artérias renais com a incidência de complicações ureterais[55] (NE III).

Doador obeso

A NLDV no obeso pode representar verdadeiro desafio técnico ao cirurgião laparoscópico. Além de dificuldades relativas ao posicionamento do paciente e à instrumentação e do maior tempo operatório, são mais frequentes as complicações pós-operatórias e estéticas. Somando-se o maior risco cardiovascular da população obesa aos efeitos da obesidade na função renal (maior fração de filtração), a doação renal pode representar risco para o doador no seguimento de longo prazo. Assim, mesmo diante de resultados precoces animadores, deve haver cuidadosa seleção entre doadores obesos[56] (NE III).

Contraindicações

As contraindicações ao procedimento laparoscópico também são motivo de discussão. Em geral são consideradas contraindicações do ponto de vista técnico o histórico de extenso procedimento cirúrgico intra-abdominal e em alguns casos a obesidade. Os autores deste capítulo também consideram contraindicação relativa o histórico de abdominoplastia, que pode resultar em grande dificuldade na obtenção do espaço de trabalho criado pelo pneumoperitônio.

Estudos comparativos

A função do enxerto e a segurança do procedimento têm sido discutidas desde a introdução do procedimento laparoscópico. Vários estudos vêm comparando as diferentes técnicas disponíveis.

Nas comparações entre a cirurgia aberta e o procedimento laparoscópico a maioria dos estudos observa maior tempo operatório e maior tempo de isquemia quente com o procedimento laparoscópico. Também foram observados menos dor, menor permanência hospitalar[8], recuperação mais rápida, menor perda sanguínea, retorno ao trabalho mais precoce e melhor qualidade de vida com o procedimento laparoscópico. A maioria das revisões sistemáticas confirma tais achados, no entanto, uma meta-análise comparando o procedimento laparoscópico com a minilaparotomia para nefrectomia constatou não haver diferenças significativas quanto ao tempo operatório e o tempo de isquemia quente. O mesmo estudo demonstrou menos dor e menor permanência hospitalar com a minilaparotomia.[57]

Estudos prospectivos não randomizados ou retrospectivos não puderam demonstrar diferenças significativas quanto aos resultados peri e pós-operatórios ou quanto à função ou sobrevida do enxerto.[58]

Apesar de já ter sido demonstrada maior porcentagem de pacientes com creatinina acima de 1,4 mg/dl na alta hospitalar, após um ano de cirurgia a mesma revisão não observou diferenças nos níveis de creatinina, na frequência de rejeições agudas ou na sobrevida do enxerto.[59]

Um ensaio clínico randomizado comparou a cirurgia aberta com o procedimento assistido pela mão. A nefrectomia aberta se mostrou vantajosa quanto ao tempo operatório e ao tempo de isquemia quente. Por sua vez, a cirurgia assistida pela mão resultou em menos dor, menor permanência hospitalar e menor período de convalescença.[60]

Os estudos que comparam o procedimento aberto com o assistido pela mão são de menor nível de evidência, consistindo basicamente de avaliações retrospectivas. Ainda assim, há evidência que sugere menor tempo cirúrgico, tempo de recuperação e morbidade com o procedimento assistido pela mão, com os mesmos resultados funcionais.

As comparações entre a cirurgia puramente laparoscópica e a assistida pela mão nem sempre são capazes de demonstrar diferenças significativas quanto ao tempo operatório médio, tempo de isquemia quente, tempo de permanência hospitalar, uso de analgesia venosa e função do enxerto. A qualidade de vida do doador em 1 e 3 meses de pós-operatório foi avaliada por meio de questionário específico em ensaio clínico randomizado e não houve diferença significativa entre os dois grupos.[61]

Há ainda alguns estudos que comparam as três modalidades técnicas que também revelaram resultados semelhantes quanto ao tempo operatório, tempo de isquemia quente, e função do enxerto. Foi encontrada menor dor pós-operatória e permanência hospitalar com as modalidades laparoscópicas (tanto a puramente laparoscópica quanto a assistida pela mão). O retorno às atividades físicas normais também foi mais rápido no grupo laparoscópico[62] (NE IIa).

Complicações

As principais complicações intraoperatórias reportadas são: falha de material, lesão vascular, sangramento venoso ou arterial, lesão esplênica, conversão para a cirurgia aberta e transfusão, além de lesões pleurais, ureterais, hepáticas e diafragmáticas. São descritas como complicações pós-operatórias: hematoma, febre, dor, pneumonia, íleo, náuseas, infecção de sítio cirúrgico, infecção do trato urinário, perda do enxerto, reoperação, rabdomiólise, ascite quilosa, estreitamento ureteral e linfocele.[18,63,64]

Parrek et al. demonstraram em meta-análise considerando mais de 1300 pacientes taxas de complicações maiores de 10,6% e menores de 0,5%. As complicações maiores mais importantes foram: sangramento venoso (1,7%), lesão esplênica (1,3%) e sangramento arterial (1,2%).[19]

Uma revisão considerando 300 pacientes na *Universidade da Califórnia*, Los Angeles, observou complicações em 4% dos casos. Destas 0,6% eram maiores intraoperatórias e 3,3% pós-operatórias. Dentre as pós-operatórias apenas 1% foi descrita como maior. As referidas taxas são comparáveis às encontradas em outros estudos em cirurgia renal laparoscópica.[65]

As taxas de conversão para a cirurgia aberta estão entre 0

e 13,3%.[22] Os motivos para a conversão descritos podem ser hemorragia ou lesão vascular (65%), dificuldade na exposição do rim ou obesidade (20%), mau funcionamento do *stapler* vascular (12%), e perda do pneumoperitônio (3%).[18,66]

Tipicamente, as complicações pulmonares são mais comuns com a cirurgia aberta em decorrência da incisão necessária. Já as complicações de ferida operatória não parecem ter predileção por determinada modalidade técnica.

Mortalidade após a doação renal

A literatura sugere importante redução das taxas de complicações com a cirurgia por vídeo de acordo com a experiência. As taxas de complicações com a cirurgia do doador em séries recentes não sugere diferenças entre as técnicas laparoscópicas e a cirurgia convencional.

Já foram descritas mortes por sangramento intraoperatório, embolia pulmonar e insuficiência respiratória. No entanto, existe grande preocupação com a possibilidade de omissão nos relatos de complicações graves e casos de morte. Atualmente a mortalidade está estável em 0,03% tanto em doações abertas quanto em procedimento laparoscópicos.[67]

Técnica cirúrgica

Técnica laparoscópica transperitoneal

Grande parte da técnica cirúrgica já foi descrita anteriormente neste capítulo. Salientaremos alguns aspectos próprios da cirurgia de doação renal praticados pelos autores.

Rotineiramente utilizamos a cicatriz umbilical para a introdução do trocarte da câmera. Também utilizamos óptica de 30º. O manuseio da câmera com óptica de 30º apenas pelada mão esquerda do auxiliar demanda habilidade na medida em que se fazem necessárias alterações no ângulo de visão ao mesmo tempo em que não se pode perder a referência do horizonte.

Com relação à dissecção ureteral, os autores consideram melhor opção a ressecção em conjunto com a v. gonadal, apesar de ela já ter sido questionada. A preservação do suprimento vascular ureteral é fundamental na prevenção da estenose de ureter. Quando sua dissecção se faz mais proximamente, a possibilidade de desvascularização é maior e deve-se evitar que a manipulação do rim, antes da secção ureteral, gere movimento de deslizamento do ureter dentro da gordura que o reveste. Esse movimento poderá resultar em extensa área de "esqueletização" ureteral e vascularização insuficiente.

A nefrectomia de doação é classicamente descrita com a abertura da cápsula renal e liberação da gordura perirrenal. No entanto, poderá ser empregada técnica que preserve a cápsula, em semelhança à cirurgia de nefrectomia radical. Tal abordagem se dá por planos avasculares e aos autores parece poupar tempo operatório, além de também não resultar em maior incisão para a retirada do enxerto, pois o aumento do volume do rim é de fato mínimo.

Outra peculiaridade da nefrectomia de doação é a possibilidade de presença de veia ou veias lombares à esquerda que deverão ser cuidadosamente ligadas. Tais vasos são considerados a maior fonte de acidentes cirúrgicos em nefrectomias em geral. No doador tal problema é mais importante, pois a dissecção da veia renal será a mais extensa possível, eventualmente se dando até à direita da aorta em caso de rim esquerdo. Assim, as veias lombares são presença frequente em campo operatório. Usualmente, são identificadas posteriormente à borda caudal da veia renal, frequentemente são múltiplas e podem apresentar variados calibres. É comum que os vasos lombares se apresentem drenando num tronco único junto à veia, de forma que junto ao músculo psoas são empregados múltiplos clipes e junto à veia renal um clipe único.

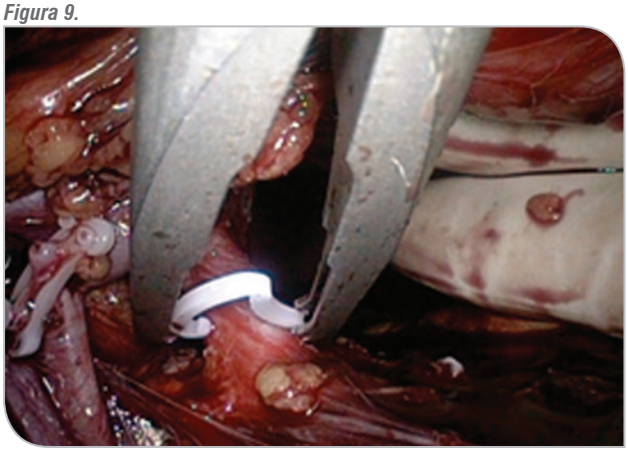
Geralmente a dissecção arterial se dá após a veia já bastante individualizada. A grande quantidade de vasos linfáticos para-aórticos pode dificultar a identificação da artéria. Nesses casos o cirurgião pode optar por liberar a face posterior do rim junto ao músculo psoas cuidadosamente até enfim encontrá-la.

Após toda a dissecção renal e hilar, cirurgião e auxiliar realizam a incisão pela qual será retirado o enxerto. Na maioria das vezes optamos pela incisão de Pfannestiel, mas na dependência da anatomia do doador pode ser empregada incisão do tipo Gibson. Após a abertura da parede e do peritônio o assistente introduz a mão no abdômen (mão direita em caso de rim esquerdo, mão esquerda em caso de rim direito) (Figura 8). O punho cerrado do assistente levemente tracionado para fora do abdômen funcionará como válvula que impedirá a perda do pneumoperitônio. Assim, a incisão não deve ser grande demais que dificulte a manutenção do pneumoperitônio nem pequena demais que dificulte a retirada do rim. A técnica descrita sem o emprego de bolsa laparoscópica própria permite baixar os custos da cirurgia sem afetar o tempo de isquemia quente.

Figura 8.

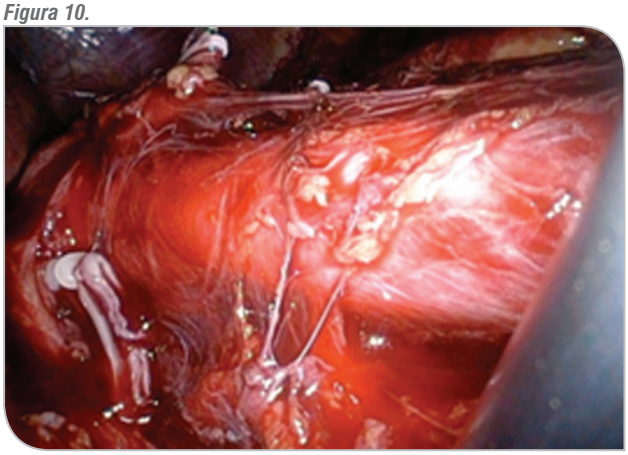
Com o pneumoperitônio refeito e o leito sobre a aorta o mais seco possível, já com todo o rim liberado e o ureter seccionado, o cirurgião procederá a ligadura vascular. Na maioria das vezes é possível obtermos a visualização da emergência arterial junto à aorta com a pinça da mão esquerda posicionada entre artéria e veia (anteriormente à veia) e exercendo leve tração para o alto. A artéria é assim ligada junto à aorta (Figura 9). A ligadura venosa é feita então com o pinçamento cuidadoso da própria veia e tração superior, de forma que muitas vezes é possível o posicionamento do clipe à direita da aorta. Os vasos são seccionados e o assistente retira o rim com a mão direita. Esta estratégia permite curto tempo de isquemia quente: na maioria das vezes entre um minuto e meio e quatro minutos. Ao final se faz uma inspeção na ligadura dos vasos (Figura 10).

Figura 9.



Ainda deve ser mencionada como estratégia técnica fundamental, diante de acidente vascular que determine conversão cirúrgica, a necessidade de controle mínimo da hemorragia ainda pela via laparoscópica. Ainda que tal controle não se dê por completo, essa abordagem é preferível à conversão intempestiva para a técnica aberta com sangramento importante ativo. O cirurgião, portanto, obtém controle ainda que relativo do sangramento, enquanto o auxiliar procede a incisão.

Figura 10.



É possível observar também que, preferencialmente, a manipulação final dos vasos hilares deve ocorrer com o ureter já dissecado e a cirurgia já avançada, pois em caso de conversão cirúrgica é necessária retirada rápida do rim eventualmente isquêmico.

A nefrectomia de doação direita apresenta outros detalhes técnicos importantes. Muitas vezes é necessário o uso de uma quinta punção para emprego de pinça que afastará o fígado. A dissecção junto à veia cava deve ser cuidadosa, pois é possível a presença de veias delicadas provenientes da adrenal. Pode ser necessária dissecção arterial extensa, inclusive posteriormente à veia cava, para que sua ligadura junto à aorta resulte em satisfatório comprimento vascular. A ligadura venosa pode ser realizada com clipe, no entanto, a obtenção do maior comprimento vascular se dá diante do emprego de pinça hemostática de Satinski introduzida através de punção na fossa ilíaca direita com posterior rafe laparoscópica da veia cava. Tal manobra é extremamente complexa e delicada e só deve ser realizada por cirurgiões experientes. Nesse momento é necessário lembrar que a mão do assistente, que retirará o rim, já deve estar dentro do abdômen, de forma a possibilitar controle vascular manual diante de eventual falha de material.

Nefroureterctomia laparoscópica

Nefrouretrectomia radical é o tratamento padrão para tumores uroteliais do trato urinário superior. Embora sua prevalência seja baixa, cerca de 5% dos tumores do urotélio, seu prognóstico ainda é sombrio na grande maioria dos casos. Aproximadamente 28% dos pacientes apresentam recidiva tumoral fora da bexiga e 23% morrem em 5 anos.[68]

Ao longo dos últimos 30 anos, a melhora na técnica cirúrgica, novas drogas e esquemas quimioterápicos e um melhor estadiamento clínico trouxeram grandes avanços no manejo do carcinoma urotelial. Esta afirmação se traduz melhor para os carcinomas vesicais, mas não podemos dizer o mesmo do carcinoma urotelial do trato superior.

Em uma longa revisão histórica, Adibi et al. avaliou 1462 pacientes ao longo de 3 décadas, dividindo-os em 3 grandes grupos em função da época do tratamento: antes 1990, 1990-1999 e 2000-2007.

Nota-se aumento no diagnóstico de lesões assintomáticas na última década e maior utilização de quimioterapia apartir da segunda década. No entanto, isto não demonstra uma migração para estádios menores, permanecendo constante ao longo do tempo o percentual de doença restrita e não-restrita ao órgão.

Após a estratificação pelo estádio patológico, não houve aumento significativamente estatístico na sobrevida livre de doença (66-71%) e sobrevida câncer-específica em 5 anos (72-75%) ao longo das 3 décadas. Os

autores apontam como causa para esta situação a pouca utilização da terapia multimodal, a grande variabilidade na técnica cirúrgica (extensão da linfadenectomia) e atrasos no diagnóstico e intervenção.[69]

A cirurgia consiste em 2 momentos distintos: excisão em bloco do rim e do ureter extravesical e linfadenectomia e a remoção do trajeto intramural e orifício ureteral (*cuff* ureteral).

As indicações da realização de uma nefroureterectomia laparoscópica ou aberta são a mesmas: tumores de grande volume e/ou alto grau, invasivos da pelve renal e ureter.[70]

Com a evolução dos materiais endoscópicos, pequenas lesões de baixo grau podem ser tratadas por esta via, no entanto em função do alto custo e falta de experiência do cirurgião, visto que são raras, a cirurgia radical se impõe como uma alternativa segura. Cirurgia parciais devem ser avaliadas em situações muito especiais, como pacientes com rim único ou com déficit de função renal e somente utilizadas após extensa avaliação do risco oncológico futuro.

Comparativo entre técnica laparoscópica e aberta

Simone Get al. randomizou 80 pacientes a serem submetidos às 2 técnicas e os acompanhou prospectivamente por um tempo médio de 44 meses: não mostrou diferença significativa na sobrevida câncer-específica em 5 anos. Demonstrou menor perda sanguínea (104 x 430 mL) e menor tempo de permanência hospitalar (2,3 x 3,65 dias) na via laparoscópica[71] (NE :2).

Em uma recente meta-análise publicada por Rai et al, foram incluídos 32 artigos, sendo a grande maioria observacionais. Na via laparoscópica ocorre menor perda sanguínea, menor dor pós-operatória e menor tempo de hospitalização.

Ainda nesse artigo, a recorrência local não teve diferença estatística entre as técnicas (OR 0,71 p = 0,25), tendo a via laparoscópica menor incidência de metástases (OR 0,72 p < 0,03).[72] Esses dados devem ser avaliados com cuidado visto que, mesmo sendo um meta-análise, a grande maioria dos estudos tem baixa qualidade metodológica (observacionais) e o tempo de seguimento não foi suficiente na maioria deles.[72]

Stewart et al. não demonstraram diferença na sobrevida global ou câncer-específica ao longo de 10 anos de seguimento entre a técnica aberta e a laparoscópica.[73] Capitano et al. numa análise multicêntrica retrospectiva de 1.249 pacientes demonstraram uma sobrevida livre de doença em 5 anos de 85,8 % no grupo laparoscópico e 73,1% no grupo aberto, não tendo diferença estatística.[74]

Diversos artigos realizaram análises multivariadas e a conclusão a que se chega é que a técnica cirúrgica utilizada (laparoscopia x aberta) não influencia no resultado oncológico.[74,75]

Manejo do ureter distal na nefroureterectomia radical

Conforme dito anteriormente, o ureter intramural e o óstio devem ser totalmente retirados a fim de se garantir o sucesso oncológico da cirurgia. A não ressecção total implica em aumento no risco de recidiva tumoral, chegando a 30 %.[68,76]

Diversas técnicas foram descritas para retirada do *cuff* ureteral, e de modo mais abrangente podemos dividi-las em 3 grandes grupos: transvesical, extravesical e endoscópicas. O fundamental é a retirada total e evitar que durante a manipulação, células uroteliais cancerígenas entrem em contato com outros órgãos.

Técnica transvesical

Após a realização da nefroureterectomia, uma incisão de Pfannenstiel ou Gibson é realizada. Por meio de uma cistostomia anterior, o óstio ureteral é reparado com fio e se prossegue com uma incisão circunferencial ao óstio que progride por todo o trajeto transmural. A peça cirúrgica junto com o ureter são retirados pela incisão; o orifício na mucosa é suturado e a cistostomia anterior fechada em 2 planos.

Técnica extravesical

O ureter é totalmente liberado até o limite de sua entrada na bexiga. Faz-se uma tração no ureter a fim de facilitar uma dissecção do trajeto intramural ao redor do próprio até a visualização de mucosa sendo evertida. Nesse momento aplica-se um *clamp* cirúrgico ou um *stapler* para a sua secção. É realizada a rafe do orifício de forma habitual.

A vantagem dessa técnica é que não há necessidade de se abrir a bexiga, mas deve-se ter cuidado com o óstio contralateral. A tração realizada pode deslocar o outro ureter e acabar por incluí-lo no tecido que será clampeado.

Técnica endoscópica

Diversas técnicas são descritas, sendo que ao longo do tempo uma mistura de diversas técnicas foram sendo praticadas.

Ressecção transuretral do óstio ureteral – também chamada de técnica de Pluck. A cirurgia se inicia com o paciente em litotomia e cistoscopia. A técnica consiste em ressecção agressiva do óstio e ureter até a gordura perivesical com o ressectoscópio. Considerando-se a multifocalidade característica do tumor urotelial, existe grande risco de extravasamento de urina para fora de bexiga, com inúmeros relatos de implante extravesical após utilização desta técnica.[76] Uma variante técnica consiste em realizar o procedimento ao final, quando o ureter já está ligado distalmente à lesão. Outra possibilidade é continuar realizando a RTU do óstio inicialmente e clipando o ureter como primeira manobra durante a nefroureterectomia propriamente dita. O defeito vesical não é fechado e o paciente permanece com sonda por 7 dias.

Esta técnica não é indicada a pacientes com suspeita de lesão vesical associada, ou alto risco de implante vesical.[77]

Xylinas et al. em uma meta-análise com 2.681 pacientes comparou os resultados oncológicos em relação às 3 técnicas de manejo do ureter distal entre 1987 e 2007. Não houve diferença estatística entre as 3 técnicas em relação à sobrevida global, sobrevida câncer-específica e sobrevida livre de doença (recorrência local e sistêmica, excluindo recorrência vesical).

No entanto, analisando as recorrência vesicais, pacientes submetidos ao manejo endoscópico apresentaram maior risco em comparação às técnicas trans e extravesicais (p = 0,02). Não houve diferença entre as últimas duas (p = 0,40).[77]

Phe et al. em uma excelente revisão das técnicas e suas variantes, não conseguiu demonstrar superioridade de uma técnica sobre a outra, muito em função da falta de artigos de boa qualidade metodológica.[78]

Papel da linfadenectomia

Aproximadamente 30 a 40 % dos pacientes apresentam metástases para linfonodos no momento da cirurgia.[79] Conforme demonstrado por Rai et al., a linfadenectomia não é ainda um procedimento de rotina associado àrealização da nefroureterectomia radical.[72]

Roscigno et al. numa análise retrospectiva multi-institucional com 1130 pacientes demonstrou que a sobrevida câncer-específica em 5 anos é significativamente pior nos pacientes N+ (35 x 69%, p < 0,001) e que o envolvimento-linfonodal é fator independente de mau prognóstico.[79] No entanto, o papel da linfadenectomia como fator de melhor prognóstico ainda permanece controverso.[79-81]

Ocorre que a linfadenectomia é a melhor forma de estadiamento do *status* nodal, sendo portanto indicada durante a nefroureterectomia a fim de melhor estratificação.[70] (NE:3), no entanto a extensão e número de linfonodos ideal ainda permanece sem resposta.[81]

Técnica cirúrgica

A técnica é semelhante à nefrectomia; pequenas diferenças serão descritas aqui.

O primeiro passo é a dissecção do ureter e clipagem, sem secção. Isto evita que durante a manipulação cirúrgica, células do trato alto cheguem à bexiga.

Após a realização da nefrectomia propriamente dita, o ureter é dissecado o máximo possível em direção à bexiga.

O paciente é colocado em decúbito dorsal e realizamos uma incisão de Gibson. Acreditamos que em função de termos que retirar a peça cirúrgica por uma incisão abdominal, podemos usá-la para retiramos o *cuff* ureteral pela técnica extravesical aberta, o que garante segurança oncológica já bem demonstrada.

Realizamos linfadenectomia de rotina que inclui o hilo renal sempre, aórtica e para-aórtica à esquerda, caval e paracaval à direita. Os linfonodos pélvicos ipsilaterais sobre os vasos ilíacos são removidos. Toda gordura que envolve o ureter é dissecada incluindo a veia espermática ipsilateral.

Referências

1. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. European urology. 2010 Sep;58(3):398-406. PubMed PMID: 20633979.
2. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. European urology. 2009 Jan;55(1):28-34. PubMed PMID: 18848382.
3. Gill IS, Clayman RV, Albala DM, Aso Y, Chiu AW, Das S, et al. Retroperitoneal and pelvic extraperitoneal laparoscopy: an international perspective. Urology. 1998 Oct;52(4):566-71. PubMed PMID: 9763072.
4. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. The Journal of urology. 2005 Jan;173(1):38-41. PubMed PMID: 15592021.
5. Taue R, Izaki H, Koizumi T, Kishimoto T, Oka N, Fukumori T, et al. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy: a comparative study. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2009 Mar;16(3):263-7. PubMed PMID: 19087210.
6. Fan X, Lin T, Xu K, Yin Z, Huang H, Dong W, et al. Laparoendoscopic single-site nephrectomy compared with conventional laparoscopic nephrectomy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. European urology. 2012 Oct;62(4):601-12. PubMed PMID: 22704730.
7. Hemal AK, Kumar A. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. World journal of urology. 2009 Feb;27(1):89-94. PubMed PMID: 18704439.
8. White MA, Autorino R, Spana G, Laydner H, Hillyer SP, Khanna R, et al. Robotic laparoendoscopic single-site radical nephrectomy: surgical technique and comparative outcomes. European urology. 2011 May;59(5):815-22. PubMed PMID: 21334805.
9. Moll F, Rathert P. The surgeon and his intention: Gustav Simon (1824-1876), his first planned nephrectomy and further contributions to urology. World journal of urology. 1999 Jun;17(3):162-7. PubMed PMID: 10418090.
10. Cohen J. Sir William Hingston. Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie. 1996 Oct;39(5):422-7. PubMed PMID: 8857994.
11. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Merety KS, Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy. The New England journal of medicine. 1991 May 9;324(19):1370-1. PubMed PMID: 1826761.
12. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. The Journal of urology. 1991 Aug;146(2):278-82. PubMed PMID: 1830346.
13. Gaur DD, Agarwal DK, Purohit KC. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy: initial case report. The Journal of urology. 1993 Jan;149(1):103-5. PubMed PMID: 8267683.
14. Liao JC, Breda A, Schulam PG. Laparoscopic renal surgery for benign disease. Current urology reports. 2007 Jan;8(1):12-8. PubMed PMID: 17239312.
15. Anast JW, Stoller ML, Meng MV, Master VA, Mitchell JA, Bassett WW, et al. Differences in complications and outcomes for obese patients undergoing laparoscopic radical, partial or simple nephrectomy. The Journal of urology. 2004 Dec;172(6 Pt 1):2287-91. PubMed PMID: 15538250.
16. Klingler HC, Remzi M, Janetschek G, Marberger M. Benefits of laparoscopic renal surgery are more pronounced in patients with a high body mass index. European urology. 2003 May;43(5):522-7. PubMed PMID: 12705997.
17. Lee KS, Kim HH, Byun SS, Kwak C, Park K, Ahn H. Laparoscopic nephrectomy for tuberculous nonfunctioning kidney: comparison with laparoscopic simple nephrectomy for other diseases. Urology. 2002 Sep;60(3):411-4. PubMed PMID: 12350474.
18. Elsamra S, Pareek G. Complications of laparoscopic renal surgery.

International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2010 Mar;17(3):206-14. PubMed PMID: 20409216.

19. Pareek G, Hedican SP, Gee JR, Bruskewitz RC, Nakada SY. Meta-analysis of the complications of laparoscopic renal surgery: comparison of procedures and techniques. The Journal of urology. 2006 Apr;175(4):1208-13. PubMed PMID: 16515961.
20. Yates DR, Vaessen C, Roupret M. From Leonardo to da Vinci: the history of robot-assisted surgery in urology. BJU international. 2011 Dec;108(11):1708-13; discussion 14. PubMed PMID: 21951677. Epub 2011/09/29. eng.
21. Patil MB, Lee DJ, Gill IS. Eliminating global renal ischemia during partial nephrectomy: an anatomical approach. Current opinion in urology. 2012 Mar;22(2):83-7. PubMed PMID: 22223066. Epub 2012/01/10. eng.
22. Van Haute W, Gavazzi A, Dasgupta P. Current status of robotic partial nephrectomy. Current opinion in urology. 2010 Sep;20(5):371-4. PubMed PMID: 20616740. Epub 2010/07/10. eng.
23. Choi JD, Park JW, Choi JY, Kim HS, Jeong BC, Jeon SS, et al. Renal damage caused by warm ischaemia during laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy: an assessment using Tc 99m-DTPA glomerular filtration rate. European urology. 2010 Dec;58(6):900-5. PubMed PMID: 21414862. Epub 2011/03/19. eng.
24. Ficarra V, Bhayani S, Porter J, Buffi N, Lee R, Cestari A, et al. Predictors of warm ischemia time and perioperative complications in a multicenter, international series of robot-assisted partial nephrectomy. European urology. 2012 Feb;61(2):395-402. PubMed PMID: 22079308. Epub 2011/11/15. eng.
25. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. European urology. 2009 Nov;56(5):786-93. PubMed PMID: 19665284. Epub 2009/08/12. eng.
26. Long JA, Yakoubi R, Lee B, Guillotreau J, Autorino R, Laydner H, et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy for complex tumors: comparison of perioperative outcomes. European urology. 2012 Jun;61(6):1257-62. PubMed PMID: 22464543. Epub 2012/04/03. eng.
27. Marszalek M, Carini M, Chlosta P, Jeschke K, Kirkali Z, Knuchel R, et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery. European urology. 2012 Apr;61(4):757-63. PubMed PMID: 22136987. Epub 2011/12/06. eng.
28. Ng CK, Gill IS, Patil MB, Hung AJ, Berger AK, de Castro Abreu AL, et al. Anatomic renal artery branch microdissection to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy. European urology. 2012 Jan;61(1):67-74. PubMed PMID: 21908096. Epub 2011/09/13. eng.
29. Sprenkle PC, Power N, Ghoneim T, Touijer KA, Dalbagni G, Russo P, et al. Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4-7 centimeters. European urology. 2012 Mar;61(3):593-9. PubMed PMID: 22154728. Epub 2011/12/14. eng.
30. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. European urology. 2010 Sep;58(3):340-5. PubMed PMID: 20825756. Epub 2010/09/10. eng.
31. Weight CJ, Thompson RH. The role of ischemia, or the lack thereof, during partial nephrectomy. European urology. 2012 Jan;61(1):75-6; discussion 6-7. PubMed PMID: 21930340. Epub 2011/09/21. eng.
32. Passerotti CC, Pessoa R, da Cruz JA, Okano MT, Antunes AA, Nesrallah AJ, et al. Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial experience in Brazil and a review of the literature. International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology. 2012 Jan;38(1):69-76. PubMed PMID: 22397788. Epub 2012/03/09. eng.
33. Martin GL, Warner JN, Nateras RN, Andrews PE, Humphreys MR, Castle EP. Comparison of total, selective, and nonarterial clamping techniques during laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy. Journal of endourology / Endourological Society. 2012 Feb;26(2):152-6. PubMed PMID: 22192110. Epub 2011/12/24. eng.
34. Tobis S, Knopf JK, Silvers C, Messing E, Yao J, Rashid H, et al. Robot-assisted and laparoscopic partial nephrectomy with near infrared fluorescence imaging. Journal of endourology / Endourological Society. 2012 Jul;26(7):797-802. PubMed PMID: 22250958. Epub 2012/01/19. eng.
35. Breda A, Stepanian SV, Liao J, Lam JS, Guazzoni G, Stifelman M, et al. Positive margins in laparoscopic partial nephrectomy in 855 cases: a multi-institutional survey from the United States and Europe. The Journal of urology. 2007 Jul;178(1):47-50; discussion PubMed PMID: 17574057. Epub 2007/06/19. eng.
36. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. The Journal of urology. 2009 Sep;182(3):844-53. PubMed PMID: 19616235. Epub 2009/07/21. eng.
37. Mullins JK, Feng T, Pierorazio PM, Patel HD, Hyams ES, Allaf ME. Comparative analysis of minimally invasive partial nephrectomy techniques in the treatment of localized renal tumors. Urology. 2012 Aug;80(2):316-21. PubMed PMID: 22698464. Pubmed Central PMCID: 3411877. Epub 2012/06/16. eng.
38. Stroup SP, Palazzi K, Kopp RP, Mehrazin R, Santomauro M, Cohen SA, et al. RENAL nephrometry score is associated with operative approach for partial nephrectomy and urine leak. Urology. 2012 Jul;80(1):151-6. PubMed PMID: 22748871. Epub 2012/07/04. eng.
39. Altunrende F, Autorino R, Laydner H, White MA, Yang B, Khanna R, et al. [Robot assisted laparoscopic partial nephrectomy: techniques and outcomes]. Archivos espanoles de urologia. 2011 May;64(4):325-36. PubMed PMID: 21610276. Epub 2011/05/26. Nefrectomia parcial laparoscopica asistida por robot: tecnicas y resultados. spa.
40. Marszalek M, Chromecki T, Al-Ali BM, Meixl H, Madersbacher S, Jeschke K, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: a matched-pair comparison of the transperitoneal versus the retroperitoneal approach. Urology. 2011 Jan;77(1):109-13. PubMed PMID: 20970830. Epub 2010/10/26. eng.
41. Pearce R, Subramaniam R. Minimally invasive partial or total nephrectomy in children: a comparison between transperitoneal and retroperitoneal approaches. Pediatric surgery international. 2011 Nov;27(11):1233-7. PubMed PMID: 21877242. Epub 2011/08/31. eng.
42. Ng CS, Gill IS, Ramani AP, Steinberg AP, Spaliviero M, Abreu SC, et al. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: patient selection and perioperative outcomes. The Journal of urology. 2005 Sep;174(3):846-9. PubMed PMID: 16093967. Epub 2005/08/12. eng.
43. Okhunov Z, Rais-Bahrami S, George AK, Waingankar N, Duty B, Montag S, et al. The comparison of three renal tumor scoring systems: C-Index, P.A.D.U.A., and R.E.N.A.L. nephrometry scores. Journal of endourology / Endourological Society. 2011 Dec;25(12):1921-4. PubMed PMID: 21905850. Epub 2011/09/13. eng.
44. Rettkowski O, Hamza A, Markau S, Osten B, Fornara P. Ten years of laparoscopic living donor nephrectomy: retrospect and prospect from the nephrologist's point of view. Transplantation proceedings. 2007 Jan-Feb;39(1):30-3. PubMed PMID: 17275469.
45. Alcaraz A, Rosales A, Guirado L, Diaz JM, Musquera M, Villavicencio H. Early experience of a living donor kidney transplant program. European urology. 2006 Sep;50(3):542-7; discussion 7-8. PubMed PMID: 16632181.
46. Liem YS, Weimar W. Early living-donor kidney transplantation: a review of the associated survival benefit. Transplantation. 2009 Feb 15;87(3):317-8. PubMed PMID: 19202433.
47. Bachmann A, Wolff T, Ruszat R, Giannini O, Dickenmann M, Gurke L, et al. Retroperitoneoscopic donor nephrectomy: a retrospective, non-randomized comparison of early complications, donor and recipient outcome with the standard open approach. European urology. 2005 Jul;48(1):90-6; discussion 6. PubMed PMID: 15967257.
48. Ratner LE, Ciseck LJ, Moore RG, Cigarroa FG, Kaufman HS, Kavoussi LR. Laparoscopic live donor nephrectomy. Transplantation. 1995 Nov 15;60(9):1047-9. PubMed PMID: 7491680. Epub 1995/11/15. eng.
49. Martin GL, Guise AI, Bernie JE, Bargman V, Goggins W, Sundaram CP. Laparoscopic donor nephrectomy: effects of learning curve on surgical outcomes. Transplantation proceedings. 2007 Jan-Feb;39(1):27-9. PubMed PMID: 17275468.
50. Kuo PC, Johnson LB. Laparoscopic donor nephrectomy increases the supply of living donor kidneys: a center-specific microeconomic analysis. Transplantation. 2000 May 27;69(10):2211-3. PubMed PMID: 10852629.
51. Wright AD, Will TA, Holt DR, Turk TM, Perry KT. Laparoscopic living donor nephrectomy: a look at current trends and practice patterns at major transplant centers across the United States. The Journal of urology. 2008 Apr;179(4):1488-92. PubMed PMID: 18295274.
52. Greco F, Hoda MR, Alcaraz A, Bachmann A, Hakenberg OW, Fornara P. Laparoscopic living-donor nephrectomy: analysis of the existing

literature. European urology. 2010 Oct;58(4):498-509. PubMed PMID: 20417024.

53. Minnee RC, Bemelman F, Kox C, Surachno S, Ten Berge IJ, Bemelman WA, et al. Comparison of hand-assisted laparoscopic and open donor nephrectomy in living donors. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2008 Mar;15(3):206-9. PubMed PMID: 18304213.
54. Saad S, Paul A, Treckmann J, Nagelschmidt M, Heiss M, Arns W. Laparoscopic live donor nephrectomy for right kidneys: Experience in a German community hospital. Surgical endoscopy. 2008 Mar;22(3):674-8. PubMed PMID: 17623244. Epub 2007/07/12. eng.
55. Fettouh HA. Laparoscopic donor nephrectomy in the presence of vascular anomalies: evaluation of outcome. Journal of endourology / Endourological Society. 2008 Jan;22(1):77-82. PubMed PMID: 18315478.
56. Heimbach JK, Taler SJ, Prieto M, Cosio FG, Textor SC, Kudva YC, et al. Obesity in living kidney donors: clinical characteristics and outcomes in the era of laparoscopic donor nephrectomy. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2005 May;5(5):1057-64. PubMed PMID: 15816886.
57. Antcliffe D, Nanidis TG, Darzi AW, Tekkis PP, Papalois VE. A meta-analysis of mini-open versus standard open and laparoscopic living donor nephrectomy. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2009 Apr;22(4):463-74. PubMed PMID: 19175543.
58. Wilson CH, Bhatti AA, Rix DA, Soomro NA. Comparison of laparoscopic and open donor nephrectomy: UK experience. BJU international. 2005 Jan;95(1):131-5. PubMed PMID: 15638910.
59. Troppmann C, Perez RV, McBride M. Similar long-term outcomes for laparoscopic versus open live-donor nephrectomy kidney grafts: an OPTN database analysis of 5532 adult recipients. Transplantation. 2008 Mar 27;85(6):916-9. PubMed PMID: 18360277. Epub 2008/03/25. eng.
60. Wolf JS, Jr., Merion RM, Leichtman AB, Campbell DA, Jr., Magee JC, Punch JD, et al. Randomized controlled trial of hand-assisted laparoscopic versus open surgical live donor nephrectomy. Transplantation. 2001 Jul 27;72(2):284-90. PubMed PMID: 11477354. Epub 2001/07/31. eng.
61. Bargman V, Sundaram CP, Bernie J, Goggins W. Randomized trial of laparoscopic donor nephrectomy with and without hand assistance. Journal of endourology / Endourological Society. 2006 Oct;20(10):717-22. PubMed PMID: 17094745.
62. Wilson CH, Sanni A, Rix DA, Soomro NA. Laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. Cochrane database of systematic reviews. 2011 (11):CD006124. PubMed PMID: 22071829.
63. Capocasale E, Iaria M, Vistoli F, Signori S, Mazzoni MP, Dalla Valle R, et al. Incidence, diagnosis, and treatment of chylous leakage after laparoscopic live donor nephrectomy. Transplantation. 2012 Jan 15;93(1):82-6. PubMed PMID: 22143459. Epub 2011/12/07. eng.
64. Fisher PC, Montgomery JS, Johnston WK, 3rd, Wolf JS, Jr. 200 consecutive hand assisted laparoscopic donor nephrectomies: evolution of operative technique and outcomes. The Journal of urology. 2006 Apr;175(4):1439-43. PubMed PMID: 16516016.
65. Breda A, Veale J, Liao J, Schulam PG. Complications of laparoscopic living donor nephrectomy and their management: the UCLA experience. Urology. 2007 Jan;69(1):49-52. PubMed PMID: 17270612.
66. Manikandan R, Sundaram CP. Laparoscopic live-donor nephrectomy. BJU international. 2006 Jun;97(6):1154-60. PubMed PMID: 16686703. Epub 2006/05/12. eng.
67. Shokeir AA. Open versus laparoscopic live donor nephrectomy: a focus on the safety of donors and the need for a donor registry. The Journal of urology. 2007 Nov;178(5):1860-6. PubMed PMID: 17868736.
68. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. Urology. 1998 Oct;52(4):594-601. PubMed PMID: 9763077.
69. Adibi M, Youssef R, Shariat SF, Lotan Y, Wood CG, Sagalowsky AI, et al. Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: Comparison over the three decades. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2012 Dec;19(12):1060-6. PubMed PMID: 22882743.
70. Roupret M, Zigeuner R, Palou J, Boehle A, Kaasinen E, Sylvester R, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. European urology. 2011 Apr;59(4):584-94. PubMed PMID: 21269756.
71. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Ferriero M, Leonardo C, Forastiere E, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. European urology. 2009 Sep;56(3):520-6. PubMed PMID: 19560259.
72. Rai BP, Shelley M, Coles B, Somani B, Nabi G. Surgical management for upper urinary tract transitional cell carcinoma (UUT-TCC): a systematic review. BJU international. 2012 Nov;110(10):1426-35. PubMed PMID: 22759317.
73. Stewart GD, Humphries KJ, Cutress ML, Riddick AC, McNeill SA, Tolley DA. Long-term comparative outcomes of open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial-cell carcinoma after a median follow-up of 13 years*. Journal of endourology / Endourological Society. 2011 Aug;25(8):1329-35. PubMed PMID: 21815793.
74. Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H, Weizer A, Remzi M, Roscigno M, et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. European urology. 2009 Jul;56(1):1-9. PubMed PMID: 19361911.
75. Ariane MM, Colin P, Ouzzane A, Pignot G, Audouin M, Cornu JN, et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. Annals of surgical oncology. 2012 Jan;19(1):301-8. PubMed PMID: 21691878.
76. Macejko AM, Pazona JF, Loeb S, Kimm S, Nadler RB. Management of distal ureter in laparoscopic nephroureterectomy--a comprehensive review of techniques. Urology. 2008 Nov;72(5):974-81. PubMed PMID: 18602140.
77. Xylinas E, Rink M, Cha EK, Clozel T, Lee RK, Fajkovic H, et al. Impact of Distal Ureter Management on Oncologic Outcomes Following Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. European urology. 2012 May 4. PubMed PMID: 22579047.
78. Phe V, Cussenot O, Bitker MO, Roupret M. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? BJU international. 2011 Jul;108(1):130-8. PubMed PMID: 21070580.
79. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz P, Remzi M, Kikuchi E, et al. Impact of lymph node dissection on cancer specific survival in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. The Journal of urology. 2009 Jun;181(6):2482-9. PubMed PMID: 19371878. Epub 2009/04/18. eng.
80. Burger M, Shariat SF, Fritsche HM, Martinez-Salamanca JI, Matsumoto K, Chromecki TF, et al. No overt influence of lymphadenectomy on cancer-specific survival in organ-confined versus locally advanced upper urinary tract urothelial carcinoma undergoing radical nephroureterectomy: a retrospective international, multi-institutional study. World journal of urology. 2011 Aug;29(4):465-72. PubMed PMID: 21630120. Epub 2011/06/02. eng.
81. Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A, Lotan Y, Margulis V, Shariat SF, et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. European urology. 2011 Oct;60(4):776-83. PubMed PMID: 21798659. Epub 2011/07/30. eng.

Capítulo 119

Dr. Wladimir Alfer Jr.
Dr. José Roberto Colombo Jr.

Cirurgia reconstrutiva do rim e ureter (pieloplastia, calicoplastia, substituição de ureter)

Palavras-chave: pieloplastia, substituição ureteral, estenose de junção pielouretera, calicoplastia

Pieloplastia

A estenose da junção pieloureteral é a anomalia congênita mais frequente do ureter com uma incidência de 5 / 100.000 na população.[1] Durante muitos anos a pieloplastia por cirurgia aberta permaneceu como tratamento padrão, com taxa de sucesso em torno de 90%. Nos últimos 10 anos vem sendo substituída em nosso meio pelos procedimentos minimamente invasivos, com o uso das endopielotomias anterógradas e retrógradas, laparoscopia e recentemente em alguns locais a laparoscopia auxiliada por robô.

Considerações gerais

A estenose intrínseca de segmento do ureter é uma das causas da estenose da junção pieloureteral (EJUP), mas ao contrário do que esperamos não é a mais frequente. Geralmente ocorre um defeito próprio do ureter, quando sua estrutura muscular é substituída por fibras anormais e/ou tecido fibroso e/ou depósito de colágeno no local estenosado e/ou produção de citoquinas no local.[2-4] Assim, o ureter pode parecer normal no momento da cirurgia, sendo possível inclusive a passagem de sondas pelo segmento obstruído. É também descrita a obstrução por pregas na mucosa ureteral causada por dobras no ureter ("*kinks*") que podem resultar da manutenção das dobras congênitas do ureter presentes nos fetos.[5] Existe publicação relatando resolução da obstrução apenas com a liberação das pregas ureterais.[6]

Diagnóstico

Não é o escopo deste capítulo, mas geralmente a suspeita de diagnóstico se dá em ultrassom realizado como rotina ou para exploração do trato urinário.[7] Pode ser diagnosticado em pacientes mais idosos que geralmente relatam dor no flanco. Renograma com uso de diurético permite o diagnóstico, quantifica o grau de obstrução e pode avaliar a função renal diferencial. O exame ideal hoje é o renograma com ^{99m}Tc-MAG3; estando este indisponível pode ser utilizado o ^{99m}Tc-DTPA presente na maioria dos centros médicos.[8] Pacientes adultos com menos de 15% de função renal diferencial devem ter a unidade renal descartada (nefrectomia).[9] O uso da tomografia computadorizada permite uma reconstrução tridimensional da junção pieloureteral mostrando a relação da pelve renal com o hilo renal e eventual presença de vaso anômalo, podendo detectar vasos com 1/2mm de diâmetro, ajudando muito no planejamento estratégico da correção cirúrgica.

Presença de vasos anômalos

É controverso o papel da presença de vasos anômalos na etiopatogenia da EJUP.[10] A presença de vasos anômalos é a causa mais frequente de dilatações do trato urinário alto em crianças, chegando a 80% nos diagnósticos antenatais. Estudo com ultrassom endoureteral mostrou presença de vasos cruzando uma JUP normal em 19,2% e em 13,2% de pacientes com EJUP.[11] Na realidade esses vasos descritos como anômalos são ramos normais da artéria renal.[12] Estudo mostra que a localização do vaso "anômalo" não corresponde ao ponto de obstrução da EJUP.[13] Porém outro mostra que 43% dos pacientes com vasos anômalos e EJUP não têm alterações intrínsecas do ureter contra

apenas 10% dos pacientes sem a presença de vasos anômalos.[14] A presença de vasos anômalos parece ter efeito negativo no sucesso da correção da EJUP.[15]

Cirurgias

A correção cirúrgica da EJUP era até 10-15 anos atrás realizada por técnica cirúrgica aberta extra ou transperitoneal, com ótimos resultados, em torno de 90 % ou mais de sucesso.

Apareceram então os procedimentos minimamente invasivos, a pielopastia anterógrada, muito útil se há presença de cálculo pélvico, realizada através de nefrostomia; a pieloplastia retrógrada realizada por ureteroscopia, dependente de ureteroscópios flexíveis e laser; e as técnicas por laparoscopia que mimetizam a cirurgia aberta, e são hoje o tratamento padrão da EJUP podendo ser auxiliadas por robô.

As chances de sucesso com as técnicas endourológicas não provaram ser tão eficazes quanto as pieloplastias (abertas ou laparoscópicas). Revisão de 2008 mostra sucesso radiológico de 67 a 86% em procedimentos endourológicos e 95 a 100% nas laparoscópicas / robóticas.[16]

As vantagens dos procedimentos minimamente invasivos incluem menor tempo de internação e recuperação mais rápida.

A presença de vasos anômalos tem considerável importância, 42% de sucesso em endopielotomias na presença desses vasos e 73% quando ausentes.[17]

Em casos de EJUP secundárias, já submetidas a tratamento, deve-se oferecer pieloplastia aberta / laparoscópica aos pacientes que falharam no tratamento endourológico e pieloplastia retrógrada / anterógrada e nos casos de falha da cirurgia aberta / laparoscópica.[18]

O controle de todos os procedimentos deve ser realizado após 1 mês, com uso de renograma, MAG3 ou DTPA.

A nefrectomia deve ser opção quando a função renal diferencial avaliada pelo renograma for inferior a 15/20% (Fluxograma).

Pieloplastia por cirurgia aberta

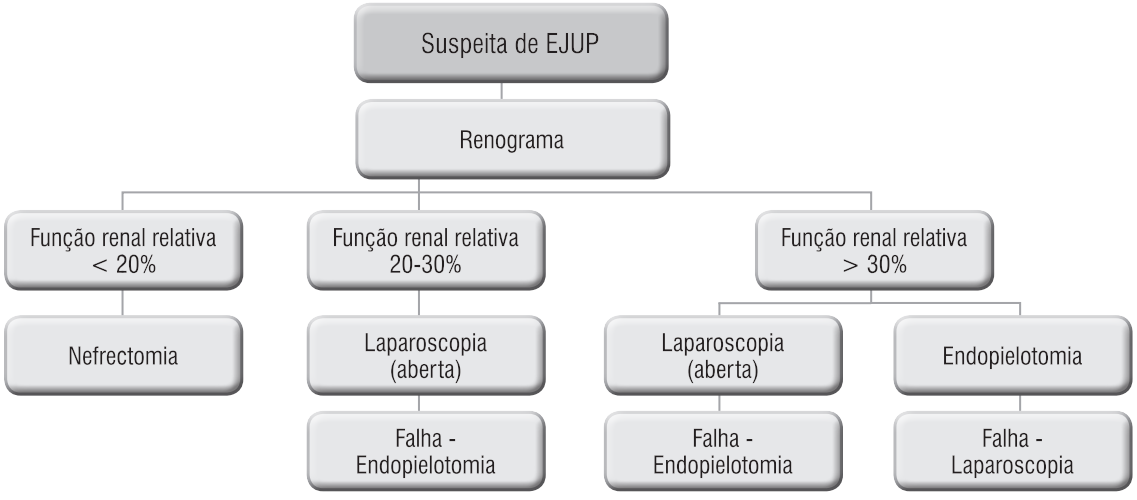
Geralmente a via empregada para o acesso à junção pieloureteral é uma lombotomia extraperitoneal, com incisão abaixo da 12ª costela ou sobre ela, com ressecção de sua extremidade. Devemos ter cuidado com perfurações da pleura, que deve ser reparada imediatamente utilizando-se a manobra "de borracheiro". Com alguma frequência causa fraqueza da musculatura e é um acesso doloroso. O acesso posterior retroperitoneal é uma opção em crianças ou pacientes magros.

Os autores não utilizam de rotina a passagem de cateteres ureterais antes do procedimento, assim como não realizamos de rotina pielografia ascendente no momento da cirurgia, pois o estudo anatômico hoje em dia com o uso do renograma e da tomografia computadorizada são bastante eficientes. Pode ser utilizado eventualmente em caso de dúvidas.

A técnica mais utilizada atualmente é a pieloplastia desmembrada, pois pode ser aplicada em quase todas as situações encontradas. Permite correção de pelve renal redundante, inserção ureteral alta, correção de ureter tortuoso, transposição anterior ou posterior de vaso aberrante ou anômalo. Sua maior desvantagem é se a extensão da região estenosada é longa.

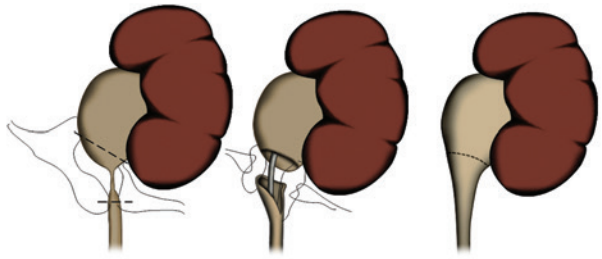
Inicialmente identifica-se o ureter no retroperitônio, sobre o músculo psoas. O ureter é então dissecado cranialmente até a exposição da pelve renal. É importante a preservação do tecido periureteral e manuseio atraumático do ureter para manutenção de sua irrigação e viabilidade. Identifica-se a pelve renal e a área de estenose. É também importante a colocação de pontos de reparo no ureter e na pelve renal antes de sua secção, de modo a manter a orientação do ureter e da pelve renal (Figura 1). A EJUP é então ressecada, retirando-se nesse momento, se necessário, a pelve renal redundante. Utilizamos sutura contínua com fio absorvível 4-0, em crianças 5-0 ou 6-0, plano total em pelve e ureter. Após a sutura do plano posterior é passado cateter ureteral duplo J, Ch5 em adultos, de modo que suas extremidades fiquem na bexiga e na pelve

Fluxograma.



renal. A sutura da face anterior é completada sobre o cateter ureteral. O tempo de permanência e o calibre do cateter ureteral são itens controversos. Como falamos, utilizamos cateter Ch5 por 4 semanas, quando é retirado por via endoscópica. O uso de drenos externos tipo *Penrose* ou *Blake* também é controverso, e geralmente não utilizado. A justificativa para seu uso seria manter a região da anastomose o mais seca possível para evitar fibrose local e estenoses posteriores.

Figura 1.



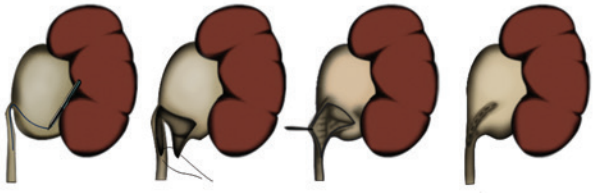
Uso de segmentos de pelve renal

Tem pouco uso hoje, sendo a preferência pela técnica desmembrada já descrita. A plástica Y-V (*Foley*) e o segmento espiral (*Culp-DeWeerd*) tem indicação em casos de estenose ureteral extensa. Impossível sua utilização em casos com presença de vasos anômalos e contraindicada quando necessário realizar redução de pelves renais volumosas.

Plástica Y-V

Após exposição da pelve renal e do ureter proximal, delimitamos uma incisão em V, com o vértice na junção e a base na porção mais baixa da pelve (Figura 2). O ureter é incisado desde sua junção até abaixo da área estenosada, conseguindo-se, dessa forma, junção ureteropiélica ampla. Após sutura da parede posterior é passado cateter ureteral e realizada a sutura da parede anterior, contínua com fio absorvível 4-0 ou 5-0.

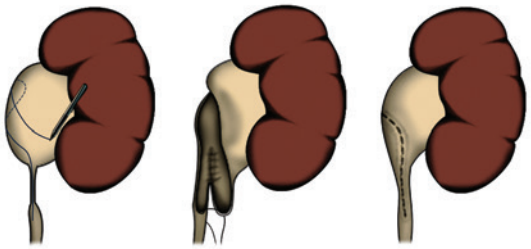
Figura 2.



Segmento espiral

Após exposição da pelve renal e do ureter proximal é importante delimitar a extensão da estenose ureteral, pois esta ditará o tamanho do segmento de pelve renal a ser utilizado. Essa técnica é ideal em situações de comprometimento ureteral mais longo, pois permite uso de segmentos maiores de pelve renal. A base do segmento fica em posição lateral e oblíqua à junção ureteral, o segmento delimitado estende-se de modo oblíquo até porção posterossuperior da pelve redundante (Figura 3). Esse segmento deve ter tamanho suficiente para cobrir a extensão estenótica do ureter. A relação extensão – base deve ser de 3 : 1 de modo a permitir irrigação adequada ao segmento. Da mesma maneira realiza-se sutura posterior contínua em plano único, passagem do cateter ureteral Ch5 e sutura contínua da parede anterior sobre o cateter.

Figura 3.



Pieloplastia anterógrada

A indicação ideal da pielopastia anterógrada é a presença de litíase renal com indicação concomitante de uma pielolitotomia percutânea. É contraindicada em casos de extensões de estenose longas. A contraindicação pela presença de vasos anômalos é controversa. A presença de uma grande dilatação da pelve renal pode facilitar o procedimento.[19]

O primeiro passo é estabelecer um acesso através da EJUP. Rotineiramente é feita cistoscopia, pielografia ascendente e passagem de fio-guia teflonado pela EJUP até a pelve renal. Muitas vezes a passagem do guia teflonado pela região estenosada é difícil; nesses casos prosseguimos então com cateter ureteral até próximo da EJUP quando passamos um fio-guia hidrofílico até a pelve renal, o cateter ureteral é avançado sobre este fio-guia e o guia substituído pelo teflonado. Não trabalhamos com o hidrofílico, pois este é perdido facilmente.

O segundo passo consiste no acesso percutâneo, escolhido de modo a permitir acesso o mais direto possível à EJUP. Geralmente é utilizado o cálice médio / superior. Utilizamos decúbito ventral para esse acesso. Utilizamos dilatadores coaxiais até a passagem do Amplatz estabelecendo acesso à pelve renal, o fio-guia é encontrado e nos dirige à EJUP. Um segundo fio-guia pode ser passado para segurança e para passagem do cateter ureteral deixado após o procedimento (por via anterógrada). Utilizamos uma faca fria em forma de anzol com a face cortante voltada posteriormente (Figura 4), assim sob visão a faca ultrapassa a região de estenose e na tração é realizado o corte, sendo a manobra repetida até exposição de tecido periureteral. A ureterotomia entubada consistia na incisão do ureter até exposição de tecido periureteral e a permanência de cateter ureteral de modo a corrigir estreitamentos. O mesmo princípio é utilizado nas pieloplastias anterógrada e retrógrada.

A incisão deve ser lateral onde a presença de vasos é menor. Deixada nefrostomia por 24 horas e o caterer ureteral por 4 semanas. Existem trabalhos recomendando permanência do cateter ureteral por 2 a 6 semanas.[20]

Figura 4. *Revisão de 7 séries publicadas mostra sucesso radiológico da endopielotomia anterógrada variando de 67% a 88%.*[21]

Pieloplastia retrógrada

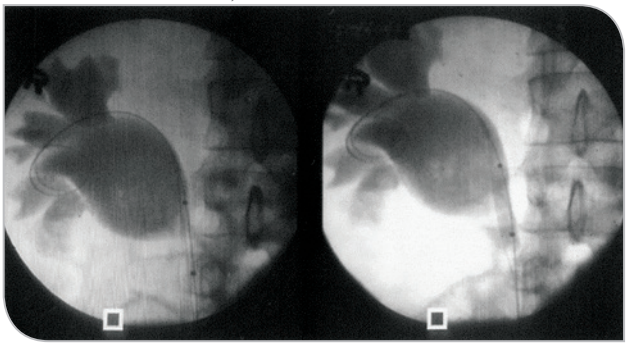
O maior atrativo da endopielotomia retrógrada pelo ureteroscópio é a reduzida morbidade comparada à endopielotomia anterógrada. Permite visualização direta da EJUP e sua incisão sob visão direta sem a necessidade do acesso percutâneo. Hoje muito facilitado e com menores riscos com a disponibilidade dos ureteroscópios flexíveis e laser (Holmium -YAG). Como já citado, se presente hidronefrose importante, a endopielotomia percutânea parece ser mais eficiente.[22]

Inicialmente é realizada pielografia ascendente e passado fio-guia como descrito no procedimento anterógrado acima, de modo a termos guia teflonado por meio da EJUP. O uso da bainha de acesso facilita muito a passagem do ureteroscópio flexível. A área da EJUP é visualizada e realizada sua abertura com o uso do laser (Holmium YAG) por meio de fibra de 200 micra, utilizando-se de 0,8 a 1,2 Joules e frequência de 10 a 15 Hz. É deixado cateter ureteral Ch5 por 4 semanas, sonda vesical por 24 – 48 horas de modo a diminuir o refluxo de urina e seu extravasamento assim como controlar a presença de algum sangramento no pós-operatório.

Revisão de 5 séries publicadas mostra sucesso radiológico da endopielotomia retrógrada entre 73% e 85%.[23] Endopilotomia Retrógrada com *Acucise.*

Descrito em 1993 ganhou aceitação inicial por sua simplicidade. É um cateter ureteral que corre sobre fio-guia, tendo na extremidade balão dilatável e fio metálico que é ligado a bisturi elétrico (Figura 5). Após passagem do fio-guia pela EJUP o *Acucise* é locado sobre a estenose; existem marcas visíveis na radioscopia marcando as extremidades do balão (Figura 5). Este é então insuflado e acionado o bisturi elétrico. Não existe controle sobre a profundidade do corte, com risco de sangramento.[24] Revisão de 8 séries de endopilotomias com *Acucise* mostram sucesso radiológico de 52% a 81%, complicações por sangramento em até 10% dos casos.[25]

Figura 5*. Esquerda: Acucise locado sobre estenose, notando-se marcas-limite do Acucise no cateter. Direita: Balão insuflado notando-se o fio ligado ao bisturi elétrico deslocado do cateter, na EJUP.*



appliedmed.com/Products/Acucise. Acessado em 17/09/2013.

Piloplastia por laparoscopia

O acesso laparoscópico é atualmente o "padrão ouro" para a realização da pieloplastia, com resultados funcionais comparáveis à cirurgia aberta e morbidade reduzida, com menor dor, menor sangramento, menor tempo de internação, menor tempo de retorno às atividades habituais e melhor resultado estético. A técnica desmembrada é normalmente utilizada pelos autores, enquanto a técnica de Fenger (não desmembrada) pode ser utilizada em casos de pelve intra-hilar que dificulte a anastomose.

Os pacientes são orientados a interromper o uso de qualquer medicação anticoagulante, em tempo apropriado para a realização da cirurgia em condições normais de coagulação. Produtos à base de aspirina devem ser suspensos 10 dias antes do procedimento e a varfarina de 5 a 7 dias. O preparo compreende dieta líquida sem resíduos no dia anterior à cirurgia, com jejum de 8 horas previamente ao procedimento. O paciente recebe profilaxia antibiótica no momento da indução anestésica.

Após a anestesia geral, uma sonda orogástrica é utilizada para o esvaziamento do estômago. A escolha pelo acesso transperitoneal justifica-se por um maior campo de trabalho, possibilitando melhores ângulos de sutura, facilitando a reconstrução renal. Para a pieloplastiatransperitoneal, o paciente é posicionado em decúbito lateral 45-60 graus. Para evitar lesões neuromusculares; a cabeça, pescoço, braços, axila, quadris, pernas e tornozelos são colocados em posição neutra e protegidos com material acolchoado. Compressores pneumáticos são colocados nos membros inferiores. O paciente é fixado à mesa de operação ao nível do tórax e da crista ilíaca, tomando-se o cuidado de não restringir a extensão torácica.

Para obtenção do pneumoperitônio, é colocada a agulha de Veress no quadrante abdominal inferior ipsilateral ao rim de interesse, ao longo da linha hemiclavicular. É criado o espaço de trabalho após atingir pressão ao redor de 15 mmHg. Um trocarte de 10 mm é o primeiro a ser posicionado, lateralmente ao músculo reto abdominal, ao nível da linha que passa pela ponta da décima segunda costela. São colocadas mais 2 ou 3 portas: 1 – trocarte a 2 cm da borda do rebordo costal, na

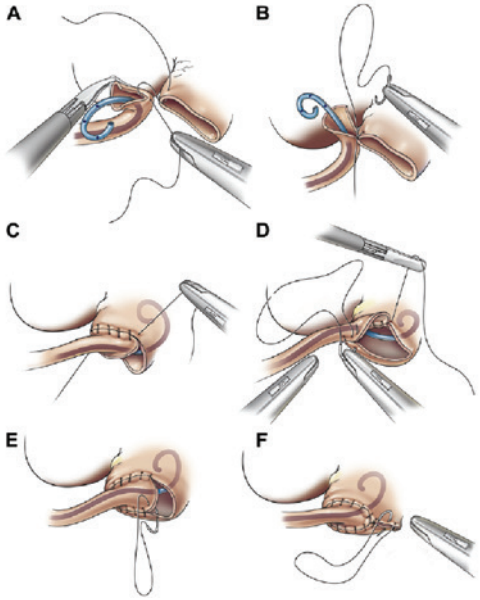
lateral do músculo reto abdominal (no lado direito: trocarte de 10 mm permite a passagem de agulhas para um cirurgião destro; no lado esquerdo: tipicamente é utilizado um trocarte de 5 mm); 2 – trocarte posicionado 5-10 cm inferiormente ao trocarte inicial (para cirurgiões com mão dominante direita, durante pieloplastias esquerdas este trocarte é de 10 mm); 3 – trocarte de 5 mm para fazer a retração hepática quando isto se faz necessário em casos à direita. A configuração padrão pode variar de acordo com a anatomia individual do paciente. Em crianças e pacientes não obesos a câmera pode ser utilizada através de um trocarte de 10 mm em cicatriz umbilical. Em ambos os lados, o cólon é mobilizado medialmente para expor a pelve renal e ureter proximal. À direita, a mobilização do duodeno é também necessária.

O ureter é identificado e a dissecção é realizada cranialmente até a pelve renal. É necessário estar atento à presença de vasos anômalos, os quais devem ser preservados para evitar perda funcional do rim abordado. Uma vez que o ureter proximal e a pelve renal estiverem completamente isolados e mobilizados um ponto de reparo de Vicryl 2-0 na pelve renal é passado através da parede abdominal, transfixando a pelve e novamente retirado da cavidade abdominal para melhor expor a região da JUP, fixando o tecido para posterior secção e reconstrução.

A área de estenose é então seccionada cranialmente e inferiormente com sua excisão completa. O coto ureteral é espatulado em sua face lateral e assim preparado para posterior anastomose. A pielorredução é controversa na literatura e pode ser realizada de acordo com a preferência do cirurgião. A anastomose é realizada com Vicryl 4-0 ou 5-0 de maneira contínua no aspecto posterior e anterior, anteriormente ao vaso anômalo se este estiver presente.

Após completar a anastomose posterior o cateter ureteral é inserido através do trocarte mais cranial ou através de Jelco 14 Fr inserido diretamente através da parede abdominal. Uma vez completado este passo, realiza-se então a anastomose anterior (Figura 6).

Figura 6.



Retira-se o ponto de reparo da pelve renal e um dreno de sucção é deixado na região da anastomose por 24 horas. Orienta-se repouso no leito por 12 horas, seguido de mobilização gradativa. Após drenagem inferior a 100 mL/12horas, o dreno é retirado. A sonda vesical é mantida por 48 horas. Após a alta, o paciente é orientado a evitar atividades físicas intensas por 3 semanas.

Os acessos trans e retroperitoneal apresentam resultados perioperatórios semelhantes, e seu uso depende da preferência do cirurgião. No acesso retroperitoneal encontramos um espaço de trabalho limitado, mas em contrapartida o acesso à JUP é normalmente mais direto.

Revisão de 8 séries de pieloplastias por laparoscopia mostram sucesso de 93% a 100%, resultados melhores que aqueles das endopilotomias e comparáveis aos da cirurgia aberta.[26]

Pieloplastia por laparoscopia auxiliada por robô

A introdução do sistema robótico trouxe algumas vantagens sobre a técnica laparoscópica pura: visão tridimensional, instrumentos articulados com filtro de tremor, câmera estável sob o domínio do cirurgião e melhor ergonomia. Essas características possibilitam diminuição da curva de aprendizado para os procedimentos minimamente invasivos, incluindo a pieloplastia.

O preparo do paciente, posicionamento e anestesia são semelhantes aos descritos acima para o acesso laparoscópico. Com exceção dos pacientes obesos ou com falha de pieloplastia prévia, normalmente a câmera é utilizada em um trocarte de 12 mm em cicatriz umbilical. O trocarte cranial de 8 mm é introduzido na borda lateral do músculo reto abdominal a 2 cm do rebordo costal e o segundo trocarte robótico é colocado 2 cm lateralmente à borda do reto, 3 cm abaixo da linha da cicatriz umbilical. Um trocarte adicional de 10 mm é colocado na linha mediana, entre o trocarte da câmera e o cranial. Para a pieloplastia são idealmente utilizados 4 instrumentos (pinças) robóticos: tesoura monopolar, *prograsp* e 2 porta-agulhas.

A técnica operatória segue os mesmos passos da laparoscopia pura. Em casos de falha em tratamento prévio, a fluorescência através da injeção intravenosa de ICG (*Indo Cyanine Green*) e leitura através do *firefly* (disponível no sistema *Da Vinci Si*) pode ser útil para avaliação da perfusão e vitalidade do tecido ureteral e da pelve renal, evitando-se assim uma anastomose com maior chance de reestenose.

Revisão de 7 séries de pieloplastias por laparoscopia auxiliadas por robô mostram sucesso radiológico de 94% a 100%, sendo de 100% em 5 desses estudos. Os autores atribuem esse sucesso à facilidade de se executar suturas precisas com o auxílio do robô.[26,27]

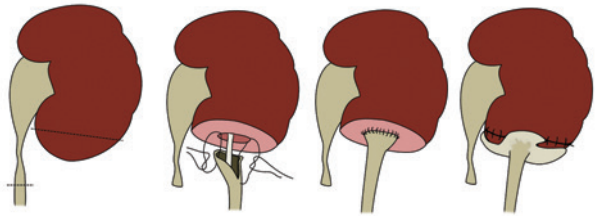
Substituição ureteral e calicoplastia

Calicoplastia

Pode ser utilizada sempre que não for possível o uso da pelve renal para reconstrução ureteral, como em casos de pelve renal pequena e intrarrenal ou em casos de mau resultado com a pieloplastia. Pode ser utilizada com segmento ureteral, segmento de íleo ou íleo tubulizado pelo procedimento de Monti.

O ureter é identificado no retroperitônio, dissecado até sua porção proximal. Se houver muito tecido cicatricial pode ser impossível a identificação da pelve renal. O rim é mobilizado e seu polo inferior exposto. O polo inferior do rim é ressecado e exposto o cálice inferior ou porção inferior da pelve renal. O polo inferior deve ser ressecado, pois somente uma nefrotomia pode levar a estenose posterior.[28] Margem cranial do ureter é espatulada, deixado cateter ureteral e anastomose realizados mediante sutura com pontos separados (Figura 7). Para permitir uma melhor exposição é recomendado o aperto dos nós após a passagem de todos, sendo mantidos como reparos o ponto do ápice ureteral e seu oposto. A cápsula renal pode então ser fechada se possível, manobra facilitada se a secção do parênquima do polo inferior tiver um pequeno V invertido. O cateter ureteral é mantido por um mês, drenagem perirrenal é recomendada por 24 – 48 horas para evitar coleções perianastomose.

Figura 7.



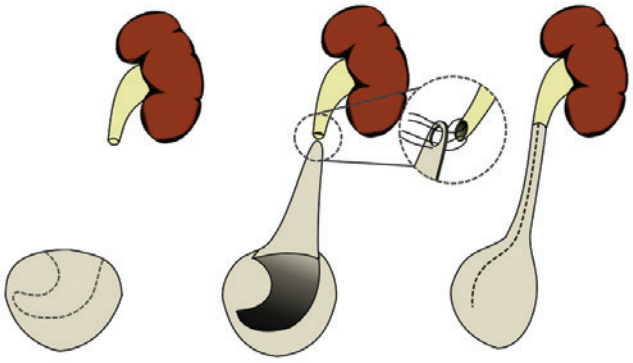
Cirurgia de Boari

A cirurgia de Boari permite a correção de defeitos em ureter distal utilizando-se segmento da bexiga de até cerca de 15 cm de extensão. É importante e necessário ter uma bexiga com boa capacidade disponível, assim como não existir obstrução infravesical.

O acesso para a cirurgia aberta pode ser por incisão de Pfannenstiel ou incisão mediana infraumbilical. A bexiga é amplamente liberada, podendo ser dividido seu pedículo contralateral. O segmento utilizado será irrigado pelo pedículo arterial ipsilateral superior que deverá ser identificado e preservado junto à base desse segmento utilizado. A parede vesical anterior é delineada obliquamente tendo sua base aproximadamente 4 cm e sua extremidade 3 cm, com comprimento suficiente para substituir o ureter comprometido. Devem ser adicionados 3 cm, pois a anastomose provavelmente não terá mecanismo antirrefluxo. O segmento de ureter a ser substituído é mobilizado, preservando-se sua vascularização junto de sua porção proximal onde será efetuada a anastomose com a parede vesical. A parede posterior do segmento que será utilizado pode ser fixada à superfície do psoas com alguns pontos absorvíveis. Feita pequena abertura na parede posterior cranial do segmento por onde será anastomosado o ureter espatulado (Figura 8). O segmento vesical é então tubulizado anteriormente sobre cateter ureteral Ch7, sutura contínua absorvível.

Eventualmente se o segmento não for suficiente poderá ser utilizado segmento de íleo, como descrito a seguir pela técnica de Monti, para substituição do ureter. O uso do íleo não requer preparo intestinal, podendo ser opção estratégica durante a cirurgia.

Figura 8.



Uso de segmento intestinal – procedimento de Monti

Podemos dizer que as substituições ureterais foram revolucionadas depois do trabalho de Paulo Monti, descrevendo o uso de segmento de íleo para confecção de um tubo que pode ser utilizado em derivações urinárias ou substituições ureterais.[29]

Consiste na utilização de um segmento ileal de 2,5 cm detubulizado longitudinalmente, sendo reconstruído em sentido transverso. É utilizada sutura contínua total, fio absorvível 4-0 ou 5-0 (Figura 9). Quando existe a necessidade de maior extensão pode ser utilizada a técnica de duplo Monti, na qual dois segmentos, conforme descrito anteriormente, são anastomosados criando-se um conduto com o dobro do comprimento. Também pode ser utilizada a variação descrita por Casale, também conhecida como Monti em espiral, quando é utilizado um segmento único de 3,5 cm de íleo, aberto transversalmente na sua porção média mantendo-se o mesentério íntegro. Esses dois segmentos são então abertos perto da raiz do mesentério, cada uma de um lado, em posições antagônicas. A placa resultante é tubulizada em sentido longitudinal, resultando em um tubo de maior comprimento (Figura 10).[30]

Pode ser utilizado para substituição de qualquer segmento de ureter, podendo ter sua extremidade anastomo-

sada na bexiga, na pelve renal ou em cálice renal em caso de perda da pelve renal. É deixado cateter intraluminal, no caso de substituição ureteral um cateter Ch5 pelo período de 4 semanas.

Figura 9.

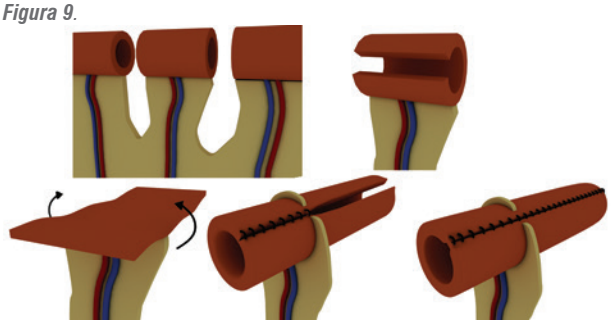
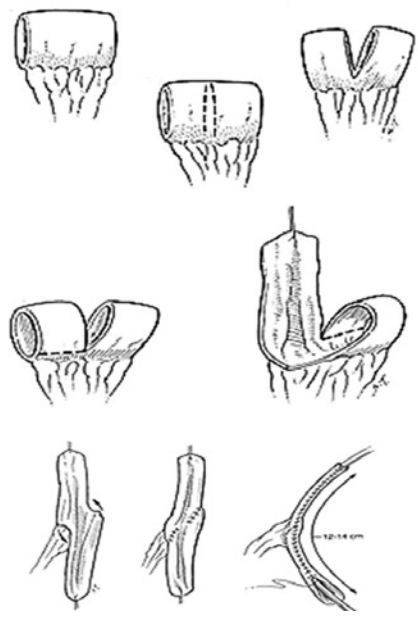


Figura 10.[31]



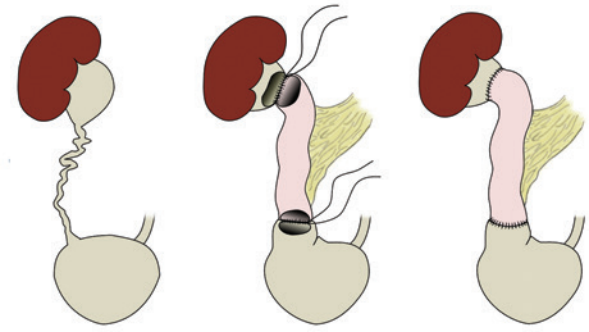
Uso de segmento intestinal – íleo

Pode ser utilizado segmento intestinal, geralmente o íleo terminal, em casos de perdas extensas de ureter, que não podem ser vencidas com uso de segmento vesical, cirurgia de Boari, ou segmentos tubulizados de íleo, cirurgia de Monti. Sempre devemos dar preferência ao uso de urotélio, pois este não é absortivo e resiste melhor a processos inflamatórios.[32] Utilizando-se segmentos isoperistálticos com mais de 15 cm de comprimento praticamente não existe refluxo urinário na pelve renal.[33] O procedimento é contraindicado em casos de insuficiência renal (creatinina sérica acima de 2) e de obstrução infravesical.

Não se utiliza mais preparo intestinal para uso de segmentos de íleo; preconizamos apenas uso de dieta líquida sem resíduos na véspera do procedimento e antibiótico profilático no momento da cirurgia.

Utiliza-se incisão mediana, é mobilizado o cólon ipsilateral e exposto o segmento a ser substituído. A porção distal do segmento ileal deve estar a 15 cm da válvula ileocecal. É separado segmento de íleo suficiente para o defeito a ser corrigido; o trânsito intestinal é reconstruído acima do segmento isolado. Esse segmento é levado ao retroperitônio por uma pequena janela no mesentério do cólon. A anastomose proximal pode ser na pelve renal ou em cálice do polo inferior e na bexiga (Figura 11). Utiliza-se dreno pouco mais calibroso do rim à bexiga e sonda vesical pelo período de 5 a 7 dias, permitindo drenagem sem pressão durante micções nas anastomoses e lavagem, se presença de muco importante.

Figura 11.



Desenhos digitais por Daniel Meyer Dammous.

Referências

1. Canes D, Berger A, Gettman MT, Desai MM. Minimally invasive approaches to ureteropelvic junction obstruction. Urol Clin North Am. 2008; 35 (3): 425-39.
2. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, et al: Ureteral structure and ultrastructure: Part II. Congenital ureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter. J Urol 1976; 116:725-30.
3. Solari V, Piotrowska AP, et al: Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. J Urol 2003; 170: 2420-22.
4. Gosling JA, Dixon JS. Functional obstruction of the ureter and renal pelvis: a histological and electron microscopic study. Br J Urol1978:50:145-65.
5. Maizels M, Stephens FD: Valves of the ureter as a cause of primary obstruction of the ureter: anatomic, embryologic and clinical aspects. J Urol 1980; 123:742-7.
6. Johnston JH, Evans JP, Glassberg KI, et al: Pelvic hydronephrosis in children: a review of 219 personal cases. J Urol 1977; 117:97-101.
7. Nakada, SY, Hsu, THS. Management of upper urinary tract obstruction, Chapter 41 in Wein: Campbell-Walsh Urology, 10th ed.
8. Roarke MC, Sandler CM: Provocative imaging: diuretic renography. Urol Clin North Am 1998; 25:227-32.
9. Nakada, SY, Hsu, THS. Management of upper urinary tract obstruction, Chapter 41 in Wein: Campbell-Walsh Urology, 10th ed.
10. Richstone L, Seideman CA, Reggio E, et al: Pathologic findings in patients with ureteropelvic junction obstruction and crossing vessels. Urology 2009; 73:716-9.
11. Zeltser IS, Liu JB, Bagley DH: The incidence of crossing vessels in patients with normal ureteropelvic junction examined with endoluminal ultrasound. J Urol. 2004 Dec;172(6 Pt1):2304-7.
12. Stephens FD: Ureterovascular hydronephrosis and the “aberrant”

renal vessels. J Urol 1982; 128:984-7.

13. Lawler LP, Jarret TW, et al: Adult ureteropelvic junction obstruction: insights with three-dimensional multi-detector row CT. Radiographics 2005; 25:121-34.
14. Richstone L, Seideman CA, Reggio E, et al: Pathologic findings in patients with ureteropelvic junction obstruction and crossing vessels. Urology 2009; 73:716-9.
15. Nakada SY, Wolf Jr JS, Brink JA: Retrospective analysis of the effect of crossing vessels on successful retrograde endopyelotomy outcomes using spiral computerized tomography angiography. J Urol 1998; 159:62-5.
16. Canes D, Berger A, Gettman MT, Desai MM. Minimally invasive approaches to ureteropelvic junction obstruction. Urol Clin North Am. 2008; 35 (3): 425-39.
17. Gupta M, Tuncay OL, Smith AD: Open surgical exploration after failed endopyelotomy: a 12-year perspective. J Urol 1997; 157:1613-9.
18. Canes D, Berger A, Gettman MT, et al: Minimally invasive approaches to ureteropelvic junction obstruction. *Urol Clin North Am* 2008; 35 (3): 425-39.
19. Lam JS, Cooper KL, et al: Impact of hydronephrosis and renal function on treatment outcome: antegrade versus retrograde endopyelotomy. Urology 2003; 61:1107-12.
20. Mandhani A, Kapoor R, et al: Is a 2-week duration sufficient for stenting in endopyelotomy? J Urol 2003; 169:886-9.
21. Canes D, Berger A, Gettman MT, Desai MM. Minimally invasive approaches to ureteropelvic junction obstruction. UrolClin North Am. 2008; 35 (3): 425-39.
22. Lam JS, Cooper KL, et al: Impact of hydronephrosis and renal function on treatment outcome: antegrade versus retrograde endopyelotomy. Urology 2003; 61:1107-12.
23. Canes D, Berger A, Gettman MT, Desai MM. Minimally invasive approaches to ureteropelvic junction obstruction. Urol Clin North Am. 2008; 35 (3): 425-39.
24. Preminger GM, Clayman RV, Nakada SY, et al. A multicenter clinical trial investigating the use of a fluoroscopically controlled cutting balloon catheter for the management of ureteral and ureteropelvic junction obstruction. J Urol. 1997;157(5):1625–1629.
25. Canes D, Berger A, Gettman MT, Desai MM. Minimally invasive approaches to ureteropelvic junction obstruction. Urol Clin North Am. 2008; 35 (3): 425-39.
26. Canes D, Berger A, Gettman MT, Desai MM. Minimally invasive approaches to ureteropelvic junction obstruction. Urol Clin North Am. 2008; 35 (3): 425-39.
27. Canes D, Berger A, Gettman MT, Desai MM. Minimally invasive approaches to ureteropelvic junction obstruction. Urol Clin North Am. 2008; 35 (3): 425-39.
28. Couvelaire R, Auvert J, Moulonguet A: Implantations et anastomoses ureterocalicielles: Techniques et indications. J UrolNephrol 1964; 70:437-84.
29. Monti PR, Lara RC, Dutra MA, CArvalho JR. New Techniques for construction of efferent condutis based on the Mitrofanoff principle. Urology, 1997; 49: 112-115.
30. Leslie JA, Caim MP, Kaefer M, Meldrum KK, Dussinder AM, Rink RC, Casale AJ. A comparison of the Monti and Casale (Spiral Monti) procedures. J Urol 2007; 178: 1623-7.
31. Leslie JA, Caim MP, Kaefer M, Meldrum KK, Dussinder AM, Rink RC, Casale AJ. A comparison of the Monti and Casale (Spiral Monti) procedures. J Urol 2007; 178: 1623-7.
32. Benson MC, Ring KS, Olsson CA: Ureteral reconstruction and bypass: Experience with ileal interposition, the Boari flap–psoas hitch and renal autotransplantation. J Urol 1990; 143:20-3.
33. Waldner M, Hertle L, Roth S: Ileal ureteral substitution in reconstructive urological surgery: is an antireflux procedure necessary? J Urol 1999; 162:323-6.

Capítulo 120

Dr. Samuel Dekermacher
Dr. Lisieux Eyer de Jesus

Uso de segmentos intestinais na reconstrução urinária em crianças

Palavras-chave: cistoplastia, criança, ampliação vesical, bexiga neurogênica e extrofia de bexiga

Introdução

O uso de segmentos intestinais na reconstrução urinária foi incorporado na prática clínica rotineira de adultos a partir dos anos 70. As indicações nos adultos são completamente diferentes daquelas dos casos pediátricos, pois envolvem principalmente casos de tumores uroteliais agressivos, com potencial de sobrevida curta. Outra indicação são aos sequelados de traumatismo raquimedular.[1,2] Em crianças são fundamentais no aumento da capacidade volumétrica vesical para prover continência social na reabilitação de mielopatas consequentes à segurança do cateterismo intermitente limpo (CIL) como mecanismo de esvaziamento da bexiga. A partir dos anos 80, portadores de doença neurovesical grave, principais beneficiados com o procedimento, as cistoplastias de aumento, têm obtido maior e talvez melhor sobrevida.[3] Mesmo assim os dados reais quanto à evolução e riscos das cistoplastias de aumento em longo prazo nos pacientes portadores de doenças não neoplásicas, ainda são discutíveis. As principais causas de mortalidade na população de mielopatas após a fase perinatal eram sepse urinária e insuficiência renal. Isto foi efetivamente controlado pela associação de CIL, farmacoterapia, desvios do trato urinário e as cistoplastias de aumento. Atualmente, o tratamento clínico preliminar para as bexigas neuropáticas, é, inclusive, capaz de diminuir o número de pacientes que necessitam de cistoplastia de aumento.[4]

No início só o intestino era utilizado, porém, ao longo do tempo surgiram as complicações atribuídas ao muco produzido. Esse muco e um ambiente alcalino favoreceriam a proliferação bacteriana com consequente infecção urinária e a formação de litíase. Tentativas de aumento com tecidos autóctones da bexiga a partir da lise controlada do músculo detrusor (detrusorectomias) ou da implantação de segmentos intestinais desprovidos de mucosa pretenderam resolver o problema volumétrico e eliminar a secreção de muco bem como os problemas metabólicos pela absorção de produtos urinários a partir da mucosa intestinal em contato com o trato urinário. Novas alternativas foram descritas, como segmentos gástricos, os quais foram considerados vantajosos por causa da secreção menos intensa de muco e compensação de problemas de acidose metabólica. Os ureteres extremamente dilatados também foram reconfigurados para ampliar a bexiga. Recentemente cientistas tentam em laboratório e em pesquisas clínicas de fase 3 usar moldes celulares obtidos por bioengenharia e cultura de urotélio para aumento vesical.

Quase todos os pacientes pediátricos submetidos a ampliação vesical serão dependentes de CIL para o esvaziamento vesical. Praticamente todos aqueles com bexiga neuropática ou cirurgia sobre o colo vesical serão incapazes de micção voluntária com esvaziamento efetivo. Muitos daqueles que podem urinar espontaneamente, o fazem com resíduo pós-miccional elevado. Os profissionais que realizam este procedimento devem informar que a cistoplastia de aumento representa um ganho de qualidade de vida importante, mas não pode ser considerada como uma completa aproximação da normalidade, uma vez que exige comprometimento com cateterismo intermitente,

controle de secreção de muco, vigilância quanto ao risco de geração de tumores vesicais em longo prazo e, em alguns casos, a ingestão de medicamentos por toda a vida. Não podemos deixar de considerar que muitos não toleram ou não conseguem o cateterismo para esvaziamento pela uretra nativa, ou não a têm disponível como natural, nos casos dos extróficos. Nessa situação, a alternativa do mecanismo de Mitrofanoff tem que ser incorporado, com excelentes resultados em longo prazo.[5]

Indicações

O uso de segmentos intestinais na reconstrução urinária (cistoplastias), está indicado basicamente em casos de hipocomplacência e/ou baixa capacidade da bexiga, em especial quando relacionadas a situações de alta pressão intravesical por obstrução funcional do trato de saída ou a extrema hiperatividade vesical.[6] Para a indicação desta cirurgia, os dados do comportamento vesical são obtidos pelas avaliações urodinâmicas. Inicialmente, deve ser "tentado" o tratamento com o cateterismo intermitente limpo, cateterismo noturno de demora, farmacoterapia, injeção de toxina botulínica intravesical e neuromodulação em casos escolhidos.

Nos pacientes com incontinência por insuficiência esfincteriana, caracterizada pela pressão de perda baixa na avaliação urodinâmica, é fundamental que a capacidade vesical e a complacência sejam reavaliadas com oclusão da saída vesical, utilizando um cateter de balão ou compressão digital da uretra. A avaliação final da capacidade, complacência e reatividade vesical (presença ou não de contrações não inibidas com alta pressão do detrusor) podem ser mal interpretadas, pois a baixa capacidade pode ser um dado errôneo se a bexiga não distende por causa da pressão de perda muito baixa com escape. A complacência, que é a capacidade que a víscera oca tem de aumentar de volume sem aumentar a pressão, depende da relação volume/pressão, e a presença de um volume vesical sempre pequeno e/ou perdas vesicais com baixas pressões podem não fornecer um cálculo fidedigno. Também, a ausência de hiperatividade vesical pode ser falsa, pois a deflagração de contrações não inibidas do detrusor pode depender da distensão vesical, o que não acontece nos casos de incapacidade esfincteriana severa.

Os pacientes de maior risco e consequente indicação de ampliação são os que apresentam um reservatório com baixa complacência e alta pressão, o que determina riscos graves para o trato urinário superior, caso as soluções conservadoras descritas anteriormente não consigam controlar o problema.

Os grupos de indicação mais frequente são os de bexigas neuropáticas, em função dos disrafismos raquimedulares (mielomeningocele, agenesia sacral e demais anomalias deformação e fechamento do tubo neural). Dados recentes analisando a população até 19 anos de idade apontam uma incidência de 5,4% de cistoplastia de aumento entre portadores de *spina bifida*, na média em torno dos 10 anos de idade.[7] Como vimos anteriormente, o grupo de indicação evidente, com alto risco, apresenta reservatórios de baixa complacência e/ou baixa capacidade, com ou sem hiperatividade vesical, mais frequentemente com atividade esfincteriana residual, e incoordenada. Nesse grupo, a indicação de cistoplastia de aumento é clara, associada ou não com cirurgias de adequação funcional do colo vesical, conforme os dados urodinâmicos quanto à pressão de perda. Naqueles pacientes com reservatório natural razoável, porém com atividade esfincteriana insuficiente, a maioria dos autores recomenda extrema cautela no caso de cirurgias somente de reconstrução com reforço do colo vesical.[8] Embora teoricamente essas crianças possam ser tratadas apenas por meio da correção do distúrbio de função esfincteriana, muitos casos (em média 1/3 deles, apesar dos dados disponíveis em literatura serem de baixa qualidade) evoluem para a descompensação vesical após a indução de uma pressão alta no trato de saída.[9] Provavelmente isto se deve à reatividade vesical anômala nas bexigas denervadas/incoordenadas, que reagem às pressões internas com hiperatividade e alterações histológicas que diminuem a complacência estática, determinando altas pressões intravesicais após cirurgia de incontinência. A cistoplastia de aumento conjugada à cirurgia de colo vesical pode ser necessária de forma preventiva.

Aqueles pacientes sem mielodisplasias, porém, com bexigas disfuncionais hiper-reativas e incoordenadas que não respondem ao tratamento clínico e psicológico, em especial casos de síndrome de Hinman, podem ser candidatos a esta ampliação vesical. A indicação se baseia na hipertensão funcional e baixa complacência, ainda que a capacidade vesical seja habitualmente razoável. A indicação é abolir a atividade autônoma efetiva da bexiga. Como exceção absoluta, principalmente em pacientes pediátricos, aumentos vesicais podem estar indicados em casos de cistite intersticial crônica não responsiva a outras formas de tratamento.[10,11]

A indicação de cistoplastia de aumento é exceção entre os portadores de válvula de uretra posterior (VUP) que em geral podem ser reabilitados clinicamente. A indicação de aumento vesical já foi frequente, mas vem se tornando cada vez menos recomendada. As ditas "bexigas de válvula" intratáveis em casos de válvulas de uretra posterior (deterioração progressiva do trato urinário superior ou incontinência refratários ao tratamento conservador),[12] frequentemente têm problemas de função renal associado. Nos casos que mantêm a indicação de cirurgia, provavelmente, o distúrbio de função vesical se deve a uma fibrose extensa de parede pela alteração do colágeno, ainda no período intrauterino. Esta situação é de difícil diagnóstico clínico, e muitas vezes se fará por eliminação: a presença de baixa complacência/ baixa capacidade vesical em pa-

cientes de VUP é comum, mas na maioria deles é determinada por hipertrofia e hipertonia detrusora, potencialmente reversível com o tratamento farmacológico e fisioterápico. Na prática, apenas as crianças que não respondam ao tratamento clínico por um prazo razoavelmente longo após a ablação efetiva das válvulas serão candidatas ao aumento vesical. Como ainda nos nossos dias, apesar da suspeita diagnóstica no período pré-natal e consequente tratamento precoce, 30% dos pacientes terão um curso de doença renal terminal. As enterocistoplastias clássicas podem ser necessárias em alguns casos de transplante renal.

No tratamento moderno do complexo extrofia/epispádia, a indicação de aumento de bexiga deverá estar restrita a cerca de 1/3 dos pacientes. Casos com atendimento extremamente tardio (com perda da elasticidade, fibrose e redução física da placa vesical) ou falha da cirurgia reconstrutora inicial podem necessitar do procedimento. Alguns autores argumentam que certos pacientes inicialmente compensados desenvolvem tardiamente bexigas de baixa capacidade e complacência, apesar dos bons resultados iniciais.[13] A indicação básica de aumento vesical nos pacientes com extrofia é a persistência de uma capacidade vesical extremamente pequena após o fechamento da placa vesical e em um período razoável de espera. Para muitos autores a correção completa de bexiga e uretra na primeira intervenção é capaz de induzir o crescimento mais efetivo da bexiga, aumentando o número daqueles capazes de sobreviver com suas bexigas anatômicas.[14] Nos pacientes com extrofia de cloaca, o prognóstico fisiológico da bexiga é bastante reservado, e a maioria absoluta evolui com a necessidade de cistoplastia de aumento ou até substituição vesical por condutos continentes, seja pela associação (praticamente constante) com disfunção neurológica espinhal ou pela insuficiência anatômica das placas vesicais.

Nos pacientes portadores de malformação anorretal, a necessidade de cistoplastia de aumento será pautada pela bexiga neuropática associada, seja por disrafismo medular evidente ou oculto, ou como sequela da reconstrução anorretal (essencialmente em casos de fístulas retoprostáticas, retovesicais e cloacas persistentes). A frequência desses problemas será maior quanto mais grave ou mais alta for a malformação, chegando a mais de 50% das meninas portadoras de persistência de cloaca com seio urogenital comum maior do que 3 cm de comprimento.[15]

O uso de segmentos intestinais na reconstrução urinária pode ser um complemento terapêutico após cirurgias de ablação vesical extensa por tumores, e após a assunção de que o prognóstico de sobrevida do paciente e cura da doença são razoáveis. A indicação do aumento vesical pode ser feita desde o primeiro tempo da cirurgia ou após tratamento oncológico efetivo de eficácia comprovada. A necessidade de radioterapia local inviabiliza uma neobexiga ortotópica conjugada à cirurgia ablativa.

A tuberculose vesical induz uma fibrose vesical extensa e consequente baixa capacidade e complacência, incomum em pacientes pediátricos, e pode também ser uma indicação de uso de segmento intestinal na reconstrução urinária.

Muitos dos pacientes que têm indicação de ampliação vesical com ou sem cirurgia para continência, e não têm micção espontânea, são dependentes do cateterismo vesical limpo. Esta maneira de obter o esvaziamento vesical nem sempre é possível pela via natural. Assim, é necessária a confecção de algum tipo de conduto, quer pela técnica de Mitrofanoff clássica, utilizando o apêndice cecal, quer pela variante de Monti, com um segmento ileal. Um consenso quanto ao melhor tipo de estoma não está bem estabelecido.[16]

Contraindicações

A principal contraindicação de aumento de bexiga é a dependência de cateterismo intermitente limpo para o esvaziamento e a necessidade de seguimento por toda a vida. Pacientes que não tenham disposição, capacidade, destreza manual ou apoio para prover estas duas condições não devem ser submetidos a esse procedimento. As alternativas às cistoplastias de aumento após o esgotamento dos tratamentos clínicos, farmacológicos e fisioterápicos são os desvios urinários incontinentes. Para as cistoplastias de aumento ou derivações urinárias ortotópicas em geral, é discutível, se estão indicadas a pacientes com limitações cognitivas muito graves (que não são incomuns entre sindrômicos e portadores de hipertensão intracraniana com complicações associadas a mielomeningoceles). Esses pacientes não têm consciência das limitações sociais da incontinência urinária, não têm autonomia para o próprio cuidado e provavelmente são mais fáceis de cuidar e correm menos riscos quando usuários de derivações incontinentes e fraldas.

Pacientes portadores de insuficiência renal (arbitrariamente creatinina sérica ≥ 1,6 mg/dL ou *clearance* de creatinina endógena < 40 mL/min) têm contraindicação para enterocistoplastias, porque serão incapazes de eliminar a carga ácida extra, causada pela absorção de metabólitos urinários através da mucosa entérica agregada ao trato urinário e apresentarão acidose metabólica secundária (que pode ser de difícil compensação clínica e complicar com desmineralização óssea). Esses pacientes podem ser candidatos a alternativas como gastrocistoplastias, enxertos demucolizados, ureterocistoplastias ou derivações incontinentes, conforme a situação clínica.

Contraindicações técnicas incluem os portadores de intestino curto. Gastrocistoplastias eventualmente podem ser utilizadas. Naqueles portadores de incontinência fecal, a utilização de segmentos entéricos que incluem a válvula ileocecal deve ser considerada com restrição, pois pode comprometer ainda mais o grau de continência. Casos em que haja impossibilidade anatômica de extensão do mesentério da alça até a pelve podem ter a cirurgia impossi-

bilitada, bem como aqueles com extensas aderências intraperitoneais ou após radioterapia.

Os pacientes que serão submetidos a transplante renal não representam contraindicação para cistoplastia de aumento, embora necessitem de cuidados especiais, com ênfase ao que concerne à ausência de ITU e imunossupressão. Alguns autores referem que a incidência de infecções do trato urinário em pacientes transplantados com cistoplastias de aumento é significativamente aumentada[17,18], e o índice de rejeição do enxerto também é maior.[15] A ocasião do transplante com relação à cistoplastia de aumento é controversa, embora esta decisão dependa das particularidades clínicas do paciente. A maioria dos casos descritos tem diagnóstico de doença vesical funcional primária e recebeu o aumento antes do transplante renal.

Cuidados pré-operatórios

A maioria absoluta dos pacientes dependerá de cateterismo intermitente limpo para obter o esvaziamento vesical periódico. Além disso, o paciente, por se tratar de um grupo pediátrico, seus responsáveis, deverão compreender que é uma cirurgia de grande porte, tempo operatório maior e também um pós-operatório com internação mais demorada. Devemos explicar também os riscos envolvidos (em curto e longo prazo), a necessidade de seguimento por toda a vida e o fato de que a cirurgia proposta, apesar de reconhecidamente oferecer uma melhora significativa na qualidade de vida não representará a aquisição de normalidade do ponto de vista urológico e social.

Se possível, os pacientes devem apresentar urina estéril no momento da cirurgia, principalmente se está prevista a implantação de um esfíncter urinário artificial, o que é raro em crianças pequenas. A urina estéril nem sempre será possível, especialmente para os que já fazem de rotina o cateterismo intermitente, que têm urina contaminada (mesmo sem infecção clínica) em uma proporção muito alta das culturas.[19] A proposta de conduta nesta situação[20] é iniciar antibioticoterapia terapêutica apropriada segundo cultura recente 48-72 antes da cirurgia, substituindo a antibioticoterapia profilática rotineira.

O preparo de cólon sistemático (gastróclise ou ingestão de solução fisiológica gelada ou catárticos, associados ou não a clister) tem sido recentemente questionado.[21] Nos casos em que haja qualquer dúvida quanto à possibilidade de usar segmentos colônicos em vez de íleo para a ampliação ou em pacientes severamente constipados, um preparo de cólon pré-operatório pode ser útil para evitar contaminação e dificuldade técnica peroperatória ou de constipação refratária, e distensão abdominal no pós-operatório precoce.[22]

Como são cirurgias de grande porte, um suporte nutricional pode ser necessário. Pelas restrições fisiológicas comuns em pacientes mielopatas, cadeirantes ou com escolioses graves, em casos selecionados, uma avaliação respiratória e/ou preparo fisioterápico podem ser considerados.

Opções técnicas – diversos segmentos

As cirurgias podem ser iniciadas com incisões medianas infraumbilicais somente ou com prolongamento supraumbilical. Técnicas de enterocistoplastias também são possíveis utilizando incisões transversas (tipo Pfannenstiel). A cirurgia videolaparoscópica é uma metodologia ainda restrita a grupos de expertise máxima no método e não teve o mérito julgado amplamente.[23-25] Assim, o acesso escolhido vai depender da técnica, da necessidade de cirurgias acessórias como a confecção de condutos do tipo Mitrofanoff e das características gerais do paciente (porte físico, obesidade, escolioses, cirurgias prévias). Os fios cirúrgicos utilizados em contato com a luz do trato urinário devem ser absorvíveis (para evitar que resíduos de fios cirúrgicos sejam futuros *nidus* para formação de cálculos). A anastomose à bexiga nativa do segmento intestinal se inicia na linha média posterior, e progride em direção lateral e anterior. Na grande maioria dos casos deve ser colocada uma cistostomia e sempre que possível exteriorizada através da parede da bexiga nativa para manter a neobexiga descomprimida enquanto a cicatrização inicial acontece e facilitar a drenagem de coágulos e de muco. Drenos perivesicais são recomendados, mas podem ser desaconselháveis em pacientes portadores de *shunt* de derivação ventriculoperitoneal.

Enterocistoplastias (ileocistoplastia e colocistoplastia)

O propósito de aumento, reconstrução ou substituição vesical com as enterocistoplastias é inserir um retalho intestinal vascularizado na bexiga, que deve ser amplamente aberta. Para que o segmento intestinal utilizado se aproxime da bexiga nativa na pelve sem tensão é necessário mobilizá-lo e o seu mesentério ter preservada sua irrigação sanguínea, e excluí-lo do trânsito intestinal. A bexiga deve ser amplamente aberta em cunha, a fim de abolir o máximo possível a atividade contrátil espontânea, poupando apenas o trígono da incisão (Figura 1). A alça intestinal escolhida também deverá ser reconfigurada, a fim de abolir contrações peristálticas de alta pressão em seu formato tubular. O segmento intestinal utilizado será completamente aberto na sua borda antimesentérica (Figura 2). A maneira de reconfigurar a alça escolhida pode variar, desde uma simples dobra sobre si mesma na forma em U até a confecção de enxertos intestinais em W ou em S (Figura 2). Antes da detubularização, como é chamada esta manobra, o segmento isolado deve ser irrigado com solução fisiológica, para a limpeza do excedente de resíduo. O uso de antibióticos e antissépticos nesta manobra é controverso, variável e empírico. O

comprimento intestinal utilizado é em torno de 25-40 cm em alça ileal e 20-25 cm em segmento colônico; como regra geral é melhor construir uma bexiga maior do que o necessário. Pacientes com problemas de concentração tubular e baixas densidades urinárias (tipicamente casos de VUP) precisam de reservatórios de grande volume para acomodar a poliúria que apresentam. A alça ileal utilizada deve ser retirada do íleo distal a uma distância razoável da válvula ileocecal, ou seja, cerca de 20 cm.

O uso do segmento sigmoidiano nas ampliações tem algumas vantagens anatômicas: o sigmoide e seu mesentério estão anatomicamente próximos à bexiga, possibilitando uma movimentação mais fácil e emprego de incisões menores. Além disso, os mielopatas têm este segmento mais redundante em razão da constipação crônica. Porém, a retirada do sigmoide do trânsito colônico pode piorar a continência fecal, especialmente em mielopatas ou pacientes que tenham problemas fisiológicos no esfíncter anal (malformações anorretais). O reimplante dos ureteres em segmentos colônicos é mais fácil do que no íleo, pois o reimplante em geral é feito em uma tênia.

A utilização de segmento ileocecal tem as vantagens da incorporação do apêndice para construção de conduto do tipo Mitrofanoff, sem grande mobilização, e de um possível reimplante ureteral no segmento ileal, auferindo vantagens antirrefluxivas da válvula ileocecal reforçado com manobras de plicatura com construção de válvulas, como uma técnica de Nissen.[26] Caso seja necessário reimplantar os ureteres em um segmento ileal o segmento de íleo para o aumento deverá de ser aumentado em cerca de 20 cm. Estas alternativas são mais complexas do que o uso de segmentos ileais ou sigmoideanos simples, e podem implicar piora da incontinência fecal em pacientes neurológicos, especialmente se também portadores de problemas intestinais[27,28], além de possíveis repercussões na absorção da vitamina B12.

Figura 1. Incisões vesicais nas cistoplastias de aumento. Observar que o trígono é poupado. A incisão "em estrela" é uma alternativa para permitir uma anastomose vesicointestinal mais ampla, mas pode dificultar o reimplante ureteral, cistostomia ou construção de condutos do tipo Mitrofanoff na parede da bexiga nativa, no caso de bexigas pequenas.

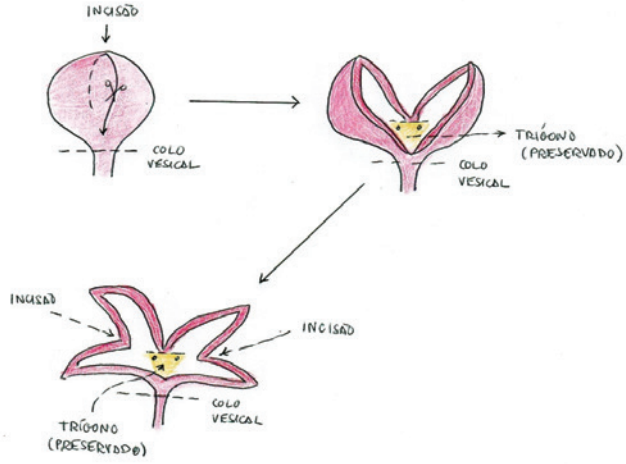
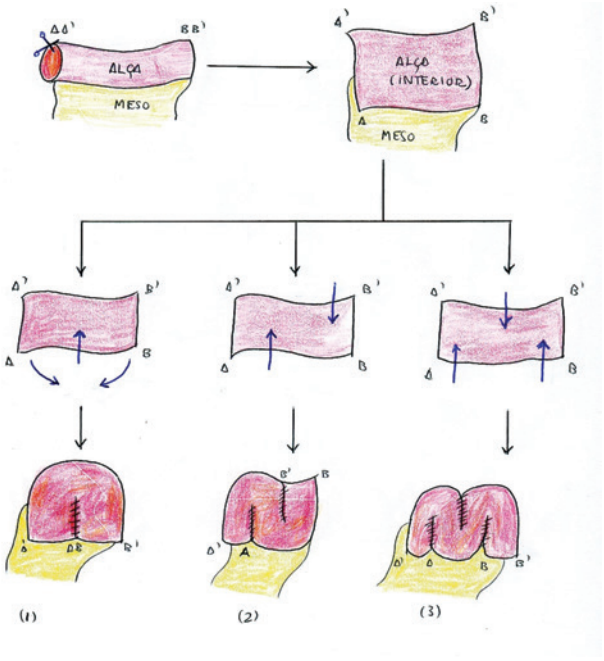


Figura 2. Formas de remodelagem das alças intestinais utilizadas em enterocistoplastias.



Gastrocistoplastia

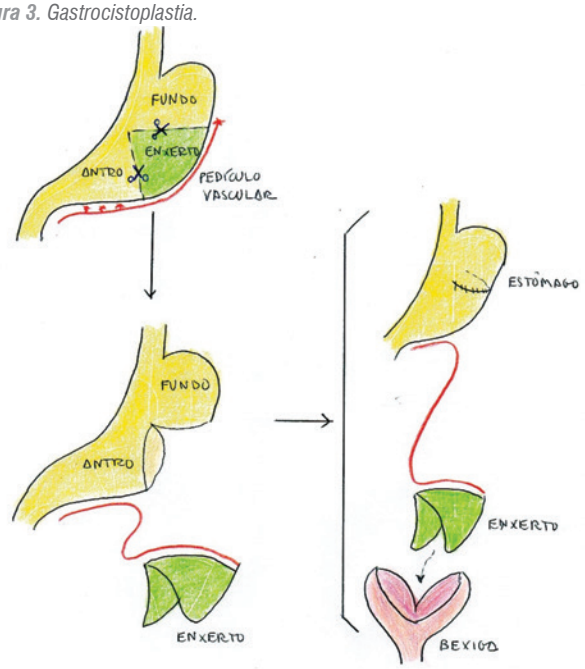
A gastrocistoplastia foi descrita como uma proposta alternativa para pacientes com função renal e/ou hepática limítrofes, ou com restrições ao uso de segmentos intestinais. As vantagens seriam a ausência de absorção de componentes da urina e consequente piora da acidose metabólica e a secreção menos volumosa de muco, com consequente menor risco de infecção e litíase. A eliminação de secreção ácida a partir da mucosa gástrica utilizada na ampliação, frequentemente em pacientes com acidose metabólica pré-operatória, deixam de precisar de reposição alcalina. As desvantagens específicas são a necessidade de grandes incisões (acesso simultâneo à pelve e ao epigástrio), uma ampliação vesical proporcionalmente menor do que a obtida com o uso de segmentos intestinais, a possibilidade de alcalose metabólica hipoclorêmica e a síndrome hematúria-disúria.

A técnica cirúrgica consiste na retirada um segmento do corpo em formato de losângo, utilizando a parede gástrica anterior e a posterior, com vascularização baseada na artéria gastroepiplóica esquerda (Figura 3). Excepcionalmente a artéria gastroepiplóica direita pode ser utilizada. A utilização de segmento antral é possível como segunda escolha, mas pode causar problemas no esvaziamento gástrico (síndrome de *dumping*). O estômago é reconstruído por anastomose terminoterminal ou gastroduodenostomia. A medida utilizada é uma extensão de 10-15 cm da grande curvatura (dependendo do tamanho do estômago do paciente), com a incisão encerrada próxima à pequena curvatura (sem incluí-la). O pedículo vascular do enxerto é obtido ligando-se os

ramos da arcada gastroepiplóica que servem às porções gástricas distais e proximais ao enxerto, e passado à pelve através de uma janela no mesentério do cólon transverso (retrocólico). Caso necessário, uma mobilização específica da artéria gastroepiplóica até sua origem anatômica poderá permitir o alongamento do pedículo vascular.

A anastomose com a bexiga é feita de forma direta, "encaixando" o enxerto gástrico na incisão vesical em cunha.

Figura 3. Gastrocistoplastia.



Enterocistoplastia seromuscular - aumento demucolizado

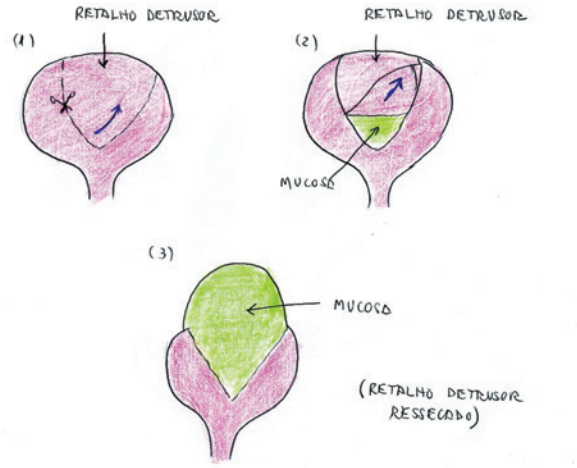
As cistoplastias de aumento, em geral, na sua evolução pós-operatória tardia, acarretam graves problemas como problemas metabólicos, possibilidade de indução de neoplasia, secreção de muco, infecção urinária, litíase e síndrome hematúria-disúria. A causa é decorrente da presença da mucosa gástrica ou entérica em contato constante com a urina. Para minimizar os problemas secundários do contato da urina com a mucosa do trato digestivo, alguns autores, desde a década de 90, vêm tentando ampliar a bexiga à custa de um enxerto intestinal no qual a mucosa entérica é retirada: apenas a seromuscular é utilizada na ampliação, coberta por urotélio quando possível.[29,30] Um grupo de autores faz apenas uma "raspagem" da mucosa do enxerto preservando a submucosa, alegando facilidade técnica e menor chance de cicatrização e diminuição volumétrica do enxerto.[31] Outros alegam que mantêm restos da mucosa que proliferaram no pós-operatório e se mantidos poderiam dar margem a complicações (de fato, "ilhas" de tecido intestinal são vistas nos pacientes submetidos ao implante de enxerto epitelial desnudo apenas superficialmente). Estes propõem a retirada formal da mucosa e da submucosa do enxerto com instrumentos cortantes. Com esta última alternativa, no entanto, a dificuldade técnica é maior, há maior sangramento, e a porção seromuscular do enxerto pode ficar extremamente fina (com risco de ruptura, especialmente no caso de enxerto ileal) e o enxerto tende a diminuir de volume com o tempo.[32] Uma alternativa para as cistoplastias, principalmente a sigmoideana, sem mucosa, foi cauterizar essas "ilhas" de mucosa com as fibras de laser de argônio.[33]

A questão da preservação do volume do enxerto intestinal sem mucosa tem sido resolvida por autores brasileiros com o uso de um modelador de silicone que é mantido intravesicalmente por um prazo longo no período pós-operatório, a fim de permitir a proliferação urotelial sobre o enxerto intestinal enquanto a bexiga é mantida distendida.[34] Os problemas metabólicos ou secundários à secreção de muco são eliminados. Trata-se de uma técnica extremamente útil como alternativa para pacientes com déficit renal, evitando usar enxertos gástricos e seus problemas.[35]

Detrusorectomia (vesicomiectomia)

A detrusorectomia não é uma técnica em uso clínico no momento. Esta técnica propõe que se o detrusor fosse dissecado da camada mucosa e ressecado na região central e cranial supratrigonal da bexiga mantendo a integridade da mucosa, o urotélio preservado agiria como um divertículo, funcionando como uma ampliação volumétrica da bexiga, sem as desvantagens dos enxertos com mucosa entérica (Figura 4). Esta técnica seria semelhante ao enxerto demucolizado. As detrusorectomias, infelizmente não funcionaram bem na prática ou mesmo em animais de laboratório[36], pois a ampliação conseguida inicialmente se perdia progressivamente no seguimento, obrigando a nova cirurgia, desta vez com segmento entérico.

Figura 4. Detrusorectomia



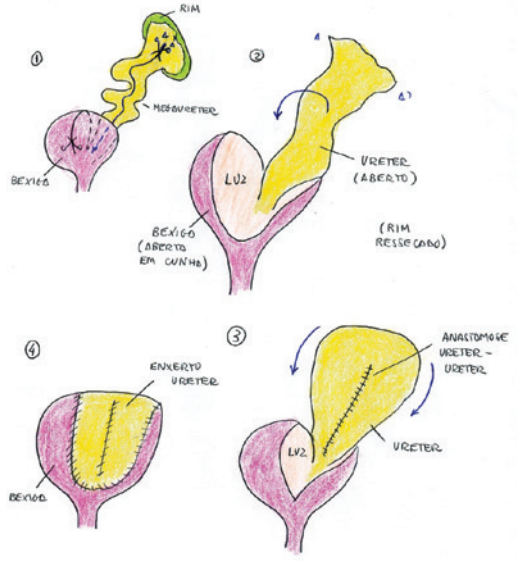
Ureterocistoplastia

O melhor substituto para o urotélio é o próprio urotélio. Assim, o uso de tecido recoberto de urotélio seria a melhor alternativa para a ampliação vesical, usando um tecido em seu estado fisiológico, melhor inclusive do que os tecidos entéricos demucolizados, e eliminando secreção de muco, problemas metabólicos e risco de indução tumoral. Desta forma, pode ser indicada a utilização de ureteres dilatados para aumento de bexiga. A situação ideal é que esteja disponível um sistema ureteropiélico muito distendido associado a um rim não funcionante (que será ressecado). Quando persiste uma função renal remanescente razoável no sistema hidronefrótico[37] pode ser utilizada uma porção do megaureter redundante e uma transureteroureterostomia da porção ureteral proximal remanescente. A dilatação progressiva programada do ureter para ampliação já foi utilizada em modelos experimentais.[38,39]

Esse tipo de ampliação parece ser a ideal, mas os resultados têm sido bastante discutíveis na prática clínica.[40] Os aspectos fundamentais são a escolha de um sistema ureteropiélico amplamente dilatado, o aproveitamento de todo o sistema na ampliação e a preservação cuidadosa do suprimento sanguíneo do ureter.

O acesso é através de uma incisão mediana ampla ou até por cirurgia videoassistida na fase de dissecção ureteral e nefrectomia. O ureter a ser utilizado na ampliação é dissecado com preservação do suprimento sanguíneo, mantendo os tecidos periureterais retroperitoniais. Todo o conjunto ureter e pelve renal serão abertos em sua porção anterior, e reconfigurados em "U" invertido, mas o ureter não deve ser desconectado da bexiga, para preservar o fluxo sanguíneo no sentido proximal. A bexiga será incisada em cunha, desviando a incisão dorsal na direção do óstio do ureter a ser usado na ampliação e o enxerto será suturado às extremidades da bexiga (Figura 5).

Figura 5. Ureterocistoplastias.



Técnicas de engenharia tecidual

O futuro está reservado para a reconstrução vesical, com uma restauração histológica e estrutural da bexiga em bases fisiológicas. As técnicas avançadas de engenharia e cultura de tecido, possíveis há apenas alguns anos, têm proporcionado progresso nesse sentido.[41] Os estudos visam o aumento vesical com enxertos cultivados em laboratório (urotélio em matriz colágena) e no momento em que esses estudos comprovarem eficiência e segurança provavelmente substituirão as técnicas de enxerto entérico.

Opções técnicas – procedimentos associados

Implantação de esfíncter artificial

Nos casos de incontinência urinária severa pode ser incorporada à ampliação a inserção de uma prótese (esfíncter urinário artificial). Um grande risco é em relação ao potencial de infecção, já que se trata de um corpo estranho e por se tratar de cirurgia potencialmente contaminada. De outro modo, a inserção do esfíncter em um segundo tempo é dificultada ao extremo pela cistoplastia e obriga o paciente a uma nova cirurgia de grande porte. Os dois procedimentos podem ser executados ao mesmo tempo[42,43], embora os cuidados com relação a problemas infecciosos devam ser mais extremos nesta situação.

Refluxo vesicoureteral

Aqueles pacientes portadores de bexigas de baixa complacência e alta pressão que têm indicação de cistoplastia de aumento frequentemente apresentam refluxo vesicoureteral. O reimplante ureteral nestas condições pode ser mais difícil, já que comumente são bexigas muito pequenas com paredes vesicais espessadas, trabeculadas ou fibróticas. Quando for necessário um procedimento acessório sobre o colo vesical para conseguir continência poderá diminuir ainda mais a área de parede vesical nativa disponível para um reimplante. Depois de uma cistoplastia de aumento que obtenha o controle fisiológico da pressão intravesical e seja capaz de manter a bexiga sob pressão baixa e aceitável durante todo o tempo, em torno de 75% dos refluxos vesicoureterais podem se resolver espontaneamente.[44] Tal fato é um argumento contra procedimentos de reimplante ureteral sistemáticos. No entanto, os 25% dos refluxos que persistem podem ter sérias consequências nas bexigas aumentadas, expostas a manipulação externa (cateterismo vesical intermitente) e consequente contaminação bacteriana. Além disso, é bastante difícil prever exatamente quais pacientes apresentarão persistência do refluxo ou em quais deles a presença do refluxo significará um problema clínico, já que isto depende em parte da susceptibilidade individual às ITUs. O refluxo vesicoureteral sob baixa repleção e baixa pressão vesical na urodinâmica pré-operatória é preditivo da persistência do refluxo após a cistoplastia.[45]

Quando indicado um reimplante, o ideal é que seja feito na bexiga nativa, com um túnel submucoso aceitável. Se esta opção não for possível, o ureter poderá ser reimplantado na alça intestinal, usando técnicas do tipo LeDuc ou AlGhomeini quando de enxertos ileais, e/ou numa tênia colônica, nos enxertos de sigmoide.[46]

Cuidados pós-operatórios imediatos

O uso de cateter nasogástrico de rotina pode ser questionado[47], porém vai depender inteiramente do curso da cirurgia e do grau de íleo paralítico reacional. A realimentação é feita conforme parâmetros fisiológicos para cirurgia do trato digestivo. O uso de cateter nasogástrico será obrigatório nos casos de gastrocistoplastia.

A cistostomia será mantida até a verificação da integridade das suturas por estudo contrastado (realizada a partir de 10 dias pós-operatório). A obstrução dos cateteres é frequente, por muco intestinal secretado na neobexiga. Irrigação frequente (cerca de 4 vezes ao dia e sempre que necessário) com pequenos volumes e técnica asséptica é aconselhável e rotineira, e deve ser suspeitada uma obstrução sempre que o débito urinário diminuir sensivelmente; em especial em pacientes continentes ou com reconstrução do colo vesical. A presença de micção pela uretra ou incontinência é sinal de drenagem insuficiente pela cistostomia. As fístulas urinárias, em geral, serão muitas vezes tratadas conservadoramente, apenas com descompressão vesical prolongada. Os drenos perivesicais serão retirados assim que se tornarem improdutivos. Não há contraindicação para alta hospitalar mesmo com a cistostomia descompressiva, a partir do momento em que o paciente esteja metabolicamente estável, sem infecção e com dieta normal. A manutenção de antibioticoterapia não deve ser feita sistematicamente em longo prazo, e não deve ser vinculada à presença de cateteres, mas sim resolvida caso a caso, considerando a presença ou não de contaminação urinária no período pré-operatório.

A presença ou não de acidose metabólica pela gasometria arterial ou venosa deve ser acessada sistematicamente a partir do momento em que a bexiga não estiver plenamente descomprimida e começar a ciclar. Não é provável qualquer problema metabólico enquanto a bexiga estiver efetivamente descomprimida e se mantiver permanentemente vazia. As manifestações clínicas de acidose metabólica são inespecíficas, com fraqueza, taquipneia, astenia, anorexia e polidipsia. Nos pacientes portadores de acidose metabólica severa ou descompensada ou função renal significativamente prejudicada a reposição alcalina (bicarbonato ou citrato) estará indicada sistemática e profilaticamente, e é titulada caso a caso. As provas de função renal devem ser feitas a partir do início da ciclagem vesical e repetidas em intervalos variáveis conforme a situação clínica. Pequenos aumentos da creatinina sérica são comuns nesses pacientes, a partir do momento em que ocorre repleção vesical, mas grandes aumentos ou aumentos progressivos, em especial em pacientes com boa reserva renal, podem sugerir outros problemas clínicos, especialmente sepse. Culturas repetitivas de rotina não são úteis: culturas devem ser pedidas a partir de indicações clínicas específicas.

Naqueles pacientes submetidos à gastrocistoplastia o uso profilático de bloqueadores H2 ou inibidores de bomba protônica está indicado, em longo prazo, desde o pós-operatório imediato. A manutenção dos medicamentos deverá ser feita em todos os casos com sintomas de síndrome hematúria-disúria (medicação antiácida) ou distúrbios metabólicos secundários à gastrocistoplastias (neste caso a medicação terá papel antissecretório, em vez de antiácido).

O seguimento por imagem do trato urinário baseia-se em ultrassonografias periódicas, com 6 semanas de pós-operatório e semestrais. O seguimento semestral é vantajoso no sentido de detectar precocemente cálculos urinários, que serão de tratamento mais fácil enquanto assintomáticos e de pequeno porte. Os radiologistas devem ser avisados quanto à presença do aumento vesical, que modifica a estrutura anatômica da bexiga: irregularidade da forma e das paredes vesicais e a presença de debris (muco) não configuram anormalidade.[48] Outros exames serão solicitados, conforme os achados da ultrassonografia e a evolução clínica. O uso sistemático da avaliação urodinâmica é bastante discutível, mas está indicada se houver evidências de hipertensão vesical pós-operatória (incontinência, especialmente incontinência *de novo*, piora ultrassonográfica, sinais clínicos indicativos de espasmo vesical). Os exames para detecção de tumores vesicais como citologia e cistoscopia programadas são controversos.

Cuidados pós-operatórios tardios e complicações

O uso de segmentos intestinais na reconstrução urinária em crianças não é isento de riscos e complicações em longo prazo, entre eles, problemas metabólicos, litíase, perfuração, infecção e malignização.[49,50]

Problemas metabólicos

Cistoplastias de aumento com segmentos entéricos

O uso de segmento jejunal para aumento vesical está proscrito da prática clínica, por se relacionar a problemas metabólicos graves (acidose metabólica, hiponatremia, hipocloremia, hipercalemia e hipovolemia grave).[51] Os pacientes perdem água e cloreto de sódio por transporte transjejunal para a luz da bexiga e tendem à hipovolemia, que causa aumento de renina e aldosterona. O aumento de aldosterona causa hipercalemia e acidose, assim como o aumento da reabsorção renal de sódio e água, que perpetua o ciclo bioquímico de lesão, tornando a urina ainda mais hiperosmolar e estimula a eliminação de cloreto de sódio e água para a luz intestinal através do epitélio jejunal.

Os segmentos ileais e colônicos tipicamente absorvem amônia em troca por sódio ou hidrogênio (excretados para a luz da bexiga). O equilíbrio de cargas elétricas se realiza

pela absorção de cloro e excreção de bicarbonato. Isto causa aumento da carga ácida sistêmica, com hipercloremia e hipocalemia (secreção de potássio para a luz da bexiga, em troca por sódio). O aumento da carga ácida (absorção de amônia) é equilibrado pelo tamponamento imediato e pelos mecanismos de eliminação renal. Ocorre mobilização acessória de *buffers* fisiológicos para repor os tampões séricos, principalmente carbonatos mobilizados a partir dos ossos. O fígado será responsável pela metabolização da amônia por meio do ciclo da ureia: cistoplastias de aumento podem estar contraindicadas em portadores de insuficiência hepática. Nos pacientes com função renal razoável e boa saúde os rins compensarão o problema sem sintomas clínicos, exceto nas situações em que se associe algum outro mecanismo de desequilíbrio metabólico (diarreias graves, por exemplo).

Em longo prazo a mobilização constante de tampões alcalinos a partir dos ossos tem potencial de causar osteopenia, cuja importância clínica é controversa. A mobilização de carbonatos causa eliminação secundária de cálcio e eventualmente aumento de PTH com hiperparatireoidismo secundário, normalmente subclínicos. Algumas séries relatam déficit de crescimento após enterocistoplastia, mas são retrospectivas e não oferecem controle com relação às doenças crônicas de base e complicações dos pacientes.[52,53] Não há evidências de boa qualidade que atestem problemas ósseos ou de crescimento secundários a cistoplastias de aumento, embora alguns autores acreditem que a cicatrização de fraturas é dificultada. De forma geral, acidose clínica sempre deve ser tratada. Alguns autores recomendam empiricamente a administração sistemática de alcalinizantes, a fim de evitar degeneração óssea e problemas de crescimento em pacientes pediátricos. Clinicamente pode ser detectado um aumento de fosfatase alcalina nos doentes em que a mobilização de tecido ósseo seja muito intensa.[54]

Os sintomas clínicos de acidose metabólica são astenia, fadiga, anorexia e polidipsia. Caso persista sem correção, o paciente evoluirá para coma e convulsões.[51] Raras situações de óbito estão descritas, em geral em pacientes com nefropatias sérias, na literatura mais antiga. O tratamento depende da administração de tampões alcalinos (bicarbonato ou citrato) e, eventualmente, drogas moduladoras do transporte de cloro (clorpromazina e ácido nicotínico).[55,56]

Cistoplastias de aumento com segmento gástrico

A mucosa gástrica tipicamente excreta ácido (HCl), num mecanismo potenciado pela gastrina (cuja secreção é estimulada por distensão gástrica e conteúdo gástrico em contato com a mucosa antral). Um estado de distensão da mucosa gástrica quase constante é causado, potencialmente, pela distensão da bexiga pela urina, e difere das condições fisiológicas do estômago. Cateterismos insuficientes ou com intervalos excessivamente grandes ou mesmo grandes poliúrias, que são características de pacientes portadores de uropatias obstrutivas e podem tornar até intervalos curtos de cateterismo inadequados para o esvaziamento vesical podem causar hipergastrinemia. A secreção ácida a partir da mucosa gástrica deveria ser fisiologicamente compensada pelo estímulo à secreção pancreática de bicarbonato, o que não acontece nas gastrocistoplastias, da mesma forma que não há frenagem ao estímulo para a secreção de gastrina. Acessoriamente a perda de potássio piora a alcalose, determinando sequestro de hidrogênio no meio intracelular e mecanismos renais de retenção de potássio. A hipocloremia provoca hiperaldosteronismo reacional e, finalmente, a hipovolemia determina a reabsorção renal de bicarbonato, em busca de compensação volêmica, com acidúria paradoxal. Provavelmente é também por este mecanismo que pacientes com defeitos de função tubular renal (por exemplo, VUP) têm problemas piores mediante gastrocistoplastia: esses pacientes podem ter um grau de desidratação crônica, secundário à poliúria. O resultado final é de alcalose metabólica hipocalêmica hipoclorêmica. Os mecanismos fisiopatológicos são os mesmos descritos para a estenose hipertrófica do piloro, ou seja, secundários à perda constante e pura de secreção gástrica, especialmente se acompanhada de hipovolemia.

O tratamento depende do uso de agentes antissecretórios gástricos, reposição hídrica e suporte. Diferentemente da síndrome hematúria-disúria, o cateterismo vesical de demora não ajuda significativamente.

Descarga mucoide

Todas as derivações entéricas terão como problema acessório a secreção de muco a partir da mucosa entérica (nos enxertos colônicos isto é maior do que nos ileais). Secreção mucoide significativa é incomum em gastrocistoplastias. A secreção de muco representa problema por dois motivos principais:

a) Pode ocorrer obstrução dos cateteres utilizados para CIL, especialmente se forem de pequeno calibre (problema mais comum em pacientes pediátricos de baixa idade). Pode ocorrer eliminação insuficiente de urina, com resíduo pós-miccional significativo e ITUs repetitivas, em especial no caso de cateteres de pequeno calibre inseridos através de conduto extra-anatômico, contra gravidade.

b) Pode gerar cálculo urinário (presentes em mais de 30% dos pacientes submetidos a enterocistoplastias), tendo resíduos de muco como *nidus*, em especial nos pacientes com hipocitratúria.[57]

Embora com base em evidências empíricas, a maioria dos autores advoga o uso de lavagem vesical repetitiva (diurna ou a cada 2 dias) com soro fisiológico morno associado ou não a mucolíticos (ureia ou n-acetilcisteína).[58,59] Alguns autores propõem, embora também com base em evidências frágeis, a instilação intravesical de uma solução de mucolíticos após o último cateterismo noturno, seguida de lavagem vesical pela manhã, embasados na lógica de que a ação farmacológica dos mucolíticos seria mais efetiva durante o período de maior estase de urina.[60] Do ponto de

vista de ação farmacológica, não há lógica na utilização de agentes mucolíticos durante as lavagens vesicais, a não ser que a solução de lavagem + mucolítico permaneça por um tempo relativamente longo em contato com as secreções intravesicais. A n-acetil cisteína age por despolimerização dos complexos mucoproteicos, diminuindo sua viscosidade e aderência. Por meio de seu metabolito ativo, a L-cisteína, induz à síntese intracelular de glutationa, importante na defesa celular antioxidante e proteção contra agentes citotóxicos. Este último mecanismo vem induzindo o uso da substância em casos de cistite hemorrágica por ciclofosfamida e, potencialmente, poderia ajudar na profilaxia de degeneração neoplásica em bexigas aumentadas – dados não publicados.

Dor visceral por distensão da bexiga

Uma característica especial das ampliações é que a resposta a uma pressão intravesical aumentada é a distensão do segmento intestinal interposto. A dor característica é epimesogástrica do tipo visceral e muito intensa, podendo inclusive mimetizar abdômen agudo. Os pacientes devem ser alertados, uma vez que muitos deles jamais tiveram a sensação proprioceptiva de repleção vesical em decorrência de suas mielopatias, mas podem ter a sensação de distensão intestinal, mediada em nível superior da medula espinhal. Não é incomum que pacientes que sofreram cistoplastia de aumento e têm problemas no CIL (ou negligenciam o procedimento) sejam internados em serviços de emergência apresentando quadros de abdômen agudo (associados ou não a incontinência urinária, conforme a relação entre a pressão do trato de saída vesical e a pressão intravesical), e o diagnóstico de retenção urinária não seja suspeitado, pelo profissional que os atendem podendo atribuir a dor abdominal apresentada a ITU, retenção fecal ou obstrução intestinal pós-operatória. O tratamento desses casos é simplesmente o esvaziamento da bexiga e o manejo correto do CIL.

Perfuração espontânea

A incidência relatada em literatura é em torno de 10% dos casos. Perfuração vesical "espontânea" é extremamente mais comum em bexigas aumentadas do que em pessoas com uma bexiga nativa, provavelmente porque se trata de um órgão modificado, que não dispõe da camada muscular especializada do detrusor.[61] O uso incorreto ou negligenciado do CIL é um fator muito importante, mas a presença de ITUs de repetição e trauma repetitivo por cateter também podem ser a causa. Caracteristicamente a rotura é na junção do enxerto intestinal com a bexiga nativa, tipicamente intraperitoneal, e pode ser recorrente. Alguns casos de gastrocistoplastia com síndrome hematúria-disúria grave podem apresentar perfuração vesical por úlcera péptica.

O diagnóstico da perfuração vesical espontânea nesses pacientes é difícil, uma vez que muitos apresentam sensibilidade abdominovisceral anômala. O paciente pode se apresentar tardiamente com quadro de sepse com distensão abdominal e elevação de escórias nitrogenadas. Quando do CIL é possível de que passe a não obter urina ou obtenha um volume menor que o usual. Hematúria macroscópica é incomum. Os exames complementares mostram elevação das escórias nitrogenadas (absorção através do peritônio), sinais de infecção abdominal ou generalizada, íleo paralítico e, frequentemente, acidose metabólica. A ultrassonografia mostra habitualmente líquido livre na cavidade abdominal e pelve, com o reservatório urinário vazio ou pouco repleto. O exame para o diagnóstico definitivo é uma cistografia com contraste, para demonstrar a presença da perfuração. A cistografia pode ter falso-negativos quanto à perfuração, pelo bloqueio reacional pelo epiplon, e em casos fortemente suspeitos a tomografia computadorizada deve ser solicitada. Uma punção abdominal que obtenha urina também atesta a perfuração do trato urinário.

Alguns desses casos podem ser tratados de forma conservadora, com cateterismo vesical de demora em torno de 7-10 dias, seguido de nova cistografia para comprovar a cicatrização da perfuração, além de antibióticos.[62] A demora no atendimento, perfurações muito extensas ou quadros de extrema gravidade podem exigir intervenção cirúrgica.

Litíase

A incidência de cálculos urinários (principalmente na bexiga) nos pacientes submetidos a ampliação vesical é extremamente alta (mais de 1/3 dos casos), e aumenta mais quanto mais tempo decorre desde a cirurgia. Os cálculos estão relacionados com a estase vesical associada à secreção de muco e contaminação bacteriana. Recentemente fatores metabólicos (especialmente hipocitratúria) têm sido reconhecidos. A incidência de cálculos vesicais é maior naqueles com condutos do tipo Mitrofanoff para CIL, supostamente por facilitar depósitos persistentes de muco na região mais caudal da bexiga com o cateterismo contra gravidade.

A possibilidade de cálculos após a cirurgia deve ser monitorada sistematicamente por meio de ultrassonografia periódica (a cada 4-6 meses). Embora a evidência seja frágil, é proposta a lavagem vesical sistemática para a profilaxia da ocorrência de cálculos vesicais nesta população e, mais recentemente, a correção de hipocitratúria.

Os cálculos podem ser descobertos enquanto assintomáticos (*screening* ultrassonográfico) ou ser sintomáticos (hematúria, piúria, desconforto hipogástrico, ITUs secundárias) e devem sempre ser tratados o mais precocemente possível. O tratamento endoscópico é ideal sempre que houver disponibilidade de material adequado, considerando que a repetição dos episódios de litíase é comum.[63] Caso não possa ser extraído por via endoscópica a cistolitolapaxia aberta ou laparoscópica está indicada. A cirurgia percutânea para os cálculos renais e ureterais também pode ser executada apesar de alguma dificuldade técnica

Infecção urinária

A grande maioria dos pacientes apresenta culturas positivas em exames aleatórios. Geralmente isto significa

apenas colonização bacteriana da bexiga numa população exposta rotineiramente a CIL. Esses casos não devem ser tratados. A antibioticoterapia deve ser reservada aos casos clinicamente sintomáticos ou com nítida modificação das características macroscópicas da urina ou para aqueles pacientes que serão submetidos a intervenções sobre o trato urinário, em especial envolvendo a inserção de próteses (esfíncter urinário artificial, por exemplo). A modificação do esquema antibiótico com base nos exames de cultura é absolutamente fundamental. A profilaxia antibiótica está contraindicada, considerando a eficácia extremamente ruim e a alta probabilidade de selecionar germes resistentes.[64]

Fertilidade e futuro reprodutivo

Atualmente as pacientes na faixa pediátrica e adolescente submetidas a cistoplastias de aumento têm uma sobrevida longa, com grandes chances de reabilitação e inserção social. Alguns detalhes com relação ao futuro obstétrico são importantes, se a fertilidade destas pacientes é semelhante à da população geral.

Naquelas que nasceram com disrafismo raquimedular (spina bífida) o planejamento de uma futura gravidez será necessário. Assim como a população em geral, a paciente deverá receber derivados de ácido fólico durante um período mínimo de 3 meses antes da concepção, a fim de diminuir a recorrência da doença no feto.[65]

A literatura sobre problemas obstétricos em portadoras de cistoplastias de aumento é escassa. A possibilidade de ITU, hidronefrose no período final da gestação e parto prematuro estará aumentada, embora a função renal permaneça estável durante a gravidez.[66] Embora a parturição transvaginal não seja contraindicada, o obstetra deve considerar a possibilidade de risco aumentado em presença de deformidades graves da pelve ou da coluna vertebral. A continência pode ter piora durante a gestação e podem surgir dificuldades para o cateterismo por condutos extra-anatômicos, que revertem após o parto.[67] Ainda há certa controvérsia quanto à segurança do parto transvaginal em pacientes que tenham sofrido cirurgia de continência, e é possível que nesse grupo o parto cesáreo esteja aconselhado para preservar os resultados da cirurgia urológica.[66]

Nos casos de parto cesáreo o obstetra deverá respeitar o mesentério nutridor do enxerto intestinal, a própria bexiga (que não tem a conformação anatômica habitual) e eventuais condutos do tipo Mitrofanoff, habitualmente presentes e fixados proximamente à linha média abdominal. A cesárea deverá ser eletiva e a presença do urologista para assessoria e aconselhamento da equipe obstétrica e obtenção de um mapeamento anatômico durante a cirurgia é sempre mais aconselhável. A equipe deve ser muito bem treinada, pois a anestesia pode ser geral (cuidados com o feto), e na maioria das vezes é feita através de incisão mediana e corporal uterina alta.

Malignização

A incidência de tumores vesicais em portadores de cistoplastias de aumento com enxertos de trato digestivo com mucosa oscila em torno de 1,3%. Os tumores incidem tardiamente (em média 18 anos após a cirurgia). O caso mais precoce foi registrado com 4 anos de pós-operatório[68] e são agressivos: todos os pacientes relatados morreram por causa de tumor metastático até 2 anos do diagnóstico. Os tumores são detectados no enxerto intestinal ou nas proximidades da junção entre o enxerto intestinal e o urotélio da bexiga nativa. Alguns dados recentes sugerem que a incidência de tumor é maior nas gastrocistoplastias, quando comparadas com enxertos intestinais. As causas para esta diferença são desconhecidas, mas há especulações quanto ao efeito de mecanismos inflamatórios em longo prazo, por causa da secreção ácida do enxerto. Nenhum caso foi descrito até o momento em ureterocistoplastias ou aumentos com mucosa intestinal demucolizada.

As causas para ocorrer degeneração neoplásica não estão definidas, e há dificuldades em confrontar os casos, pois a literatura contém pouca informação (evidência frágil, apenas relatos de casos clínicos, justificáveis pela raridade da situação) e a maioria dos casos relatados ocorreu em adultos, que têm doenças de base diferentes da população pediátrica.[69]

Modelos animais são de difícil obtenção, considerando o porte da cirurgia e a necessidade de observação em longo prazo. Estudos experimentais (modelo murino e canino) sugerem metaplasia multifocal de células transicionais em > 50% dos animais estudados (com gastro, íleo e coloplastias), com hiperplasia papilar próximo às áreas de metaplasia em torno de metade dos casos de gastro e coloplastias (não verificada em ileoplastias) após 1 ano de observação.[70] Num estudo de observação mais longo (2 a) no mesmo modelo, Little et al. observaram 100% de metaplasia e hiperplasia epitelial no enxerto entérico ou na junção entre o enxerto e a bexiga nativa, com tumores em 4/10 gastrocistoplastias, 3/11 ileocistoplastias e 2/11 ileossigmoidoplastias, sugerindo que o processo de alteração histológica é contínuo e se acentua com o tempo de seguimento.[71] Em cães submetidos a ileocistoplastias também foi observada metaplasia e hiperplasia celular epitelial, apenas 4 meses após a cirurgia.[72] Os níveis de nitrosaminas (consideradas indutoras de degeneração neoplásica) estão aumentados na urina de pacientes com segmentos entéricos.[73] Dados recentes sugerem que a exposição permanente a um ambiente hiperosmolar pode acelerar/exacerbar danos ao DNA que a célula epitelial do trato entérico não tem condições de equilibrar, diferentemente da célula urotelial, adaptada à função de reservatório urinário, aumentando o risco de indução de defeitos genéticos pré-neoplásicos no epitélio exógeno, possivelmente com a colaboração de fatores de crescimento e regeneração locais.[74]

Histologicamente os tumores diagnosticados têm sido do tipo carcinoma de células transicionais ou tumores indiferenciados com alto potencial de agressividade. No caso

de tumores pós-gastrocistoplastias uma proporção alta de adenocarcinomas foi encontrada.[75]

Muitos autores recomendam que pacientes submetidos a cistoplastias de aumento sejam submetidos a exame cistoscópico anual (a partir de 5 ou 10 anos de pós-operatório),[76] com biópsias em múltiplos locais, principalmente nas áreas de junção entre os epitélios entéricos e urotelial. Esses exames são tecnicamente difíceis e um estudo recente mostrou tumor avançado numa paciente em seguimento formal adequado, 6 meses depois da última cistoscopia.[77] Não há relatos de diagnóstico efetivo de tumores iniciais no seguimento endoscópico e a evidência para defender esta metodologia de seguimento é de nível ruim (apenas opinião de *experts*). Alguns autores defendem exames citológicos periódicos da urina, mas não há estandardização adequada do exame ainda, para esta finalidade.[78]

Cistite hemorrágica das gastrocistoplastias (síndrome hematúria-disúria)

Esta complicação é exclusiva de aumentos vesicais com enxerto gástrico, e tem origem na secreção ácido-péptica do enxerto. A complicação é grave, exigindo medicação contínua por toda a vida em cerca de 5% dos pacientes, mas sintomas menos intensos são percebidos em torno de ¼ dos casos.[79] Costuma ser intermitente e mais grave em pacientes com sensibilidade vesicouretral preservada. A secreção de ácido pelo enxerto piora após as refeições.

Os sintomas típicos são hematúria repetitiva, desconforto suprapúbico e disúria intensa. Alguns pacientes desenvolvem incontinência urinária e dermatite grave no períneo ou região glandar. Perfuração vesical por úlcera péptica é possível, mas incomum.[80] A urina dos pacientes não tratados exibe pH permanentemente ácido. Não há critérios preditivos quanto ao desenvolvimento pós-operatório da síndrome ou expectativa de melhora em longo prazo: alguns pacientes melhoram e podem diminuir o uso da medicação, outros necessitam indefinidamente da medicação e outros ainda não respondem às drogas gastromoduladoras, e precisam ser reoperados para retirada, substituição ou composição do enxerto gástrico com um enxerto entérico.

O tratamento da síndrome implica na administração de antissecretórios gástricos (idealmente omeprazol, alternativamente bloqueadores H2) e cateterismo intermitente/micção programada frequente (para evitar retenção prolongada de urina ácida). Manter ingesta hídrica alta (para provocar diluição urinária e manter hipovolemia) e alcalinização urinária pode ser útil. Alguns autores têm sugerido que o tratamento do *Helicobacter pylori*, se presente, pode melhorar os sintomas.[81] Em casos graves e circunstâncias agudas o cateterismo vesical de demora e a lavagem vesical com solução alcalinizante pode ajudar. Pacientes refratários às drogas e sem melhora em prazos razoáveis precisam ser reoperados para a retirada e substituição do enxerto gástrico.

Complicações com o shunt da derivação ventriculoperitoneal

Há poucos dados confiáveis quanto à presença ou não de disfunção em *shunts* ventriculoperitoneais após aumentos de bexiga. Embora um autor sugira taxas de até 20% de infecção pós-operatória sintomática do *shunt*[82] a maioria dos autores modernos sugere taxas baixas, < 5%.[83,84] Cuidados específicos são necessários em pré e peroperatório de pacientes portadores de DVP: a urina deve estar estéril na cirurgia, antibioticoprofilaxia é obrigatória e aceitável durante 3-5 dias de pós-operatório (prótese presente em cirurgia contaminada) e o *shunt* deve ser isolado, protegido de exposição à pele, ao conteúdo intestinal e à urina (alguns autores sugerem isolamento com compressa impregnada em antibióticos/ evidência: opinião de *experts*).[85] Os *shunts* de derivação ventriculoperitoneal possuem válvulas unidirecionais para o fluxo liquórico: o conteúdo abdominal não reflui ou faz contato com o conteúdo ventricular. Dessa forma, não são esperados ou obrigatórios sintomas de meningite ou ventriculite quando a infecção inicial do cateter foi por inoculação abdominal. Também é importante lembrar que embora os agentes principais de infecção em *shunts* ventriculoperitoniais sejam germes Gram (+) originários da pele, no caso de infecção secundária a cirurgia de trato entérico ou exposição à urina infectada, germes Gram (-) serão responsáveis pela maioria dos casos.

A infecção do *shunt* frequentemente é detectada por piora neurológica e sintomas de hipertensão intracraniana (o mais precoce dos quais é cefaleia), mas casos de massa abdominal e suboclusão intestinal por pseudocistos liquóricos são possíveis ocasionalmente. Na presença desses sinais, mesmo sem sinais clínicos de infecção ou elevação de marcadores inflamatórios a equipe de neurocirurgia deve avaliar o paciente. Alguns casos de pseudocisto liquórico após cirurgia de cistoplastia de aumento foram relatados, o que é compatível com a presença de infecção de baixo grau na extremidade distal do *shunt*.[86]

O tratamento é de conduta neurocirúrgica, mas caso seja necessária a drenagem de coleções, intervenção mínima é preferível: grandes laparotomias com liberação extensa de alças intestinas devem ser evitadas sempre que possível.

Há alguns relatos de extrusão do cateter de derivação ventriculoperitonial para dentro da bexiga e uretra. O tratamento é a substituição do segmento distal do *shunt*.[87]

Ampliação inefetiva ou insuficiente

A ampliação volumetricamente insuficiente ou regressão do volume da ampliação se manifestará clinicamente como incontinência mantida, recidiva da incontinência ou descompensação do trato urinário proximal nos exames de imagem. Nesses casos, o diagnóstico será dado pelos exames de imagem (mensuração dos volumes vesicais e detecção de hidronefrose) e urodinâmicos. O principal diagnóstico diferencial é com a presença de esvaziamento vesical

ineficaz (volumes residuais permanentemente altos), hiperatividade vesical residual e falha da cistoplastia de aumento. No caso de falha da cirurgia e ainda com baixa capacidade, um novo aumento será necessário, aqui chamado de *add-on*.

Problemas induzidos no trato digestivo

O risco de obstrução intestinal pós-operatória por bridas ou aderências é de cerca de 3% nesta população[88], considerando cirurgias abertas (não há dados para cirurgias videoendoscópicas). Diarreia ou piora de incontinência após a retirada de segmentos de intestino grosso (ceco e válvula ileocecal ou sigmoide) é incomum, mas mais provável em portadores de mielopatia ou malformação anorretal. Alguns estudos em portadores de bexiga neuropática apontam diarreia em até 1/5 dos submetidos à retirada de segmento intestinal contendo a válvula ileocecal.[89,90] Síndrome disabsortiva ou déficit vitamínico são quase inéditos em pacientes com trato digestivo normal se o segmento ileal ressecado do trato digestivo não for excessivamente extenso. No caso de gastrocistoplastias utilizando segmento antral defeitos do esvaziamento gástrico e síndrome de *dumping* são possíveis.

Referências

1. Khastgir J, Hamid R, Arya M, Shah N, Shah PJ. Surgical and patient reported outcomes of 'clam' augmentation ileocystoplasty in spinal cord injured patients. Eur Urol. 2003; 43 (3):263-9.
2. Herschorn S, Hewitt RJ. Patient perspective of long-term outcome of augmentation cystoplasty for neurogenic bladder. Urology. 1998; 52(4):672-8.
3. Kaefer M, Pabby A, Kelly M, et al: Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. J Urol 1999; 162:1068-1071.
4. Snodgrass WT, Gargollo PC. Urologic care of the neurogenic bladder in children. Urol Clin North Am. 2010; 37(2):207-14.
5. Leslie B, Lorenzo AJ, Moore K, Farhat WA, Bägli DJ, Pippi Salle JL. Long-term follow-up and time to event outcome analysis of continent catheterizable channels. J Urol. 2011; 185(6):2298-302.
6. Stein R., Schröder A., Thüroff J.Bladder augmentation and urinary diversion in patients with neurogenic bladder: Surgical considerations.J Pediatr Urol (2012) 8, 153-61.
7. Lendvay TS, Cowan CA, Mitchell MM, Joyner BD, Grady RW. Augmentation cystoplasty rates at children's hospitals in the United States: a pediatric health information system database study. J Urol 2006; 176(4 Pt 2):1716-20.
8. Snodgrass, W; Keefover-Hicks, A; Prieto, J; Bush, N; Adams, R. Comparing outcomes of slings with versus without enterocystoplasty for neurogenic urinary incontinence. J Urol 2009, 181(6):2709-16.
9. Dave S, Pippi Salle JL, Lorenzo AJ, Braga LH, Peralta-Del Valle MH, Bägli D,Khoury AE. Is long-term bladder deterioration inevitable following successful isolated bladder outlet procedures in children with neuropathic bladder dysfunction? J Urol. 2008;179(5):1991-6.
10. Parsons, M; Toolz-Hobson, P. The investigation and management of interstitial cystitis. J Br Menopause Soc 2005; 11(4):132-9.
11. Bondavalli C, Schiavon L, Dall'Oglio B, Luciano M, Bernardini P, Parma P, Parma A. Mantova. Interstitial cystitis: surgical treatment. Arch Ital Urol Androl 1999; 71(5):327-32.
12. Kajbafzadeh, AM; Quinn, FM; Duffy, PG; Ransley, PG. Augmentation cystoplasty in boys with posterior urethral valves. J Urol 1995, 154(2 pt 2):874-7.
13. Woodhouse CR, North AC, Gearhart JP. Standing the test of time: long-term outcome of reconstruction of the exstrophy bladder. World J Urol 2006; 24(3):244-9.
14. Grady RW, Mitchell ME. Complete primary repair of exstrophy. J Urol 1999; 162(4):1415-20.
15. Braga LH, Lorenzo AJ, Dave S, Del-Valle MH, Khoury AE, Pippi-Salle JL. Long-term renal function and continence status in patients with cloacal malformation. Can Urol Assoc J 2007;1(4):371-6.
16. Ardelt P, Woodhouse CRJ, Riedmiller H, Gerharz EW. The efferent segment in continent cutaneous urinary diversion: a comprehensive review of the literature. BJU Int 2011; 109: 288-97.
17. Power, RE; O'Malley, KJ; Khan, MS; Murphy, DM; Hickey, DP. Renal transplantation in patients with an augmentation cystoplasty. BJU Int 2000, 86(1):28-31.
18. Basiri A, Otookesh H, Hosseini R, Simforoosh N, Moghaddam SM. Kidney transplantation before or after augmentation cystoplasty in children with high-pressure neurogenic bladder. BJU Int. 2009;103(1):86-8.
19. Perkash I, Giroux J. Prevention, treatment, and management of urinary tract infections in neuropathic bladders. J Am Paraplegia Soc. 1985 Jan;8(1):15-7.
20. Yamamoto S, Shima H, Matsumoto T. Controversies in perioperative management and antimicrobial prophylaxis in urologic surgery. Int J Urol 2008;15(6):467-71.
21. Gundeti MS, Godbole PP, Wilcox DT. Is bowel preparation required before cystoplasty in children? J Urol. 2006;176(4 Pt 1):1574-7.
22. Victor D, Burek C, Corbetta JP, Sentagne A, Sager C, Weller S, Paz E, Bortagaray JI, Lopez JC. Augmentation cystoplasty in children without preoperative mechanical bowel preparation. J Pediatr Urol 2012; 8: 201-4.
23. Gill IS, Rackley RR, Meraney AM, Marcello PW, Sung GT. Laparoscopic enterocystoplasty. Urology 2000; 55(2):178-81.
24. Elliott SP, Meng MV, Anwar HP, Stoller ML. Complete laparoscopic ileal cystoplasty. Urology. 2002 Jun; 59(6):939-43.
25. Lorenzo AJ, Cerveira J, Farhat WA. Pediatric laparoscopic ileal cystoplasty: complete intracorporeal surgical technique. Urology 2007; 69(5):977-81.
26. Fotso Kamdem A, Aubert D. Bladder augmentation cystoplasty with continent urinary diversion by ileo-caeco-appendicular graft in children. Prog Urol 2004;14(4):525-9.
27. Singh G, Thomas DG. Bowel problems after enterocystoplasty. Br J Urol. 1997 Mar; 79(3): 328-32.
28. Escudero RM, Patino GE, Fernandez ER, Gil MJ et al. Arch Esp Urol. 2011; Dec 64 (10): 953-9.
29. Salle, JLP, Fraga JC, Lucib A, et al. Seromuscular enterocystoplasty in dogs. J Urol 1990; 144:454-6.
30. Lima SV, Montoro AM, Maciel A, Vilar FO. The use of demucosalized bowel to augment small contracted bladders. Br J Urol 1998; 82:436-9.
31. Buson H, Manivel JC, Dayanc M, et al. Seromuscular colocystoplasty lined with urothelium: Experimental study. *Urology* 1994; 44:743-748.
32. Lima, SV, Araujo LA, Vilar FO. Nonsecretory intestinocystoplasty: A 10-year experience. J Urol 2004; 171:2636-9.
33. De Badiola F, Ruiz E, Puigdevall J, Lobos P et al. Sigmoid cystoplasty with argon bean without mucosa. J Urol. 2001; Jun 165 (6 Pt 2): 2253-5.
34. Lima SV, Araujo LA, Vilar Fde O, Lima RS, Lima RF. Nonsecretory intestinocystoplasty: a 15-year prospective study of 183 patients. J Urol. 2008 ; 179 (3):1113-6; discussion 1116-7.
35. Jung JH, Lee H, Im YJ, Lee YS, Hong CH, Han SW. Prerequisite of Successful Surgical Outcome in Urothelium Lined Seromuscular Colocystoplasty. J Urol 2012; 187:1416-21.
36. Lindley RM, Mackinnon AE, Shipstone D, Tophill PR. Long-term outcome in bladder detrusorectomy augmentation. Eur J Pediatr Surg 2003, 13 Suppl 1:S7-12.
37. Gosalbez R Jr, Kim CO Jr. Ureterocystoplasty with preservation of ipsilateral renal function. J Pediatr Surg. 1996 Jul;31(7):970-5.
38. Lailas NG, Cilento B, Atala A. Progressive ureteral dilation for subsequent ureterocystoplasty. J Urol. 1996 Sep;156(3):1151-3.
39. Ikeguchi EF, Stifelman MD, Hensle TW. Ureteral tissue expansion for bladder augmentation. J Urol. 1998 May;159(5):1665-8.
40. Churchill BM, Aliabadi H, Landau EH, McLorie GA, Steckler RE, McKenna PH, Khoury AE. Ureteral bladder augmentation. J Urol. 1993 Aug;150(2 Pt 2):716-20.
41. Falke G, Caffaratti J, Atala A. Tissue engineering of the bladder. World J Urol. 2000 Feb;18(1):36-43.

42. Catto JW, Natarajan V, Tophill PR. Simultaneous augmentation cystoplasty is associated with earlier rather than increased artificial urinary sphincter infection. J Urol. 2005 Apr;173(4):1237-41.
43. Miller EA, Mayo M, Kwan D, Mitchell M. Simultaneous augmentation cystoplasty and artificial urinary sphincter placement: infection rates and voiding mechanisms. J Urol. 1998 Sep;160(3 Pt 1):750-3.
44. Krishna A, Gough DC. Evaluation of augmentation cystoplasty in childhood with reference to vesico-ureteric reflux and urinary infection. Br J Urol. 1994 Oct;74(4):465-8.
45. Soygur T, Burgu B, Zümrütbas A, Süer E. The need for ureteric re -implantation during augmentation cystoplasty: video-urodynamic evaluation. BJU Int. 2009 Jul 2. [Epub ahead of print].
46. Morioka A, Miyano T, Ando K, Yamataka T, Lane GJ. Management of vesicoureteral reflux secondary to neurogenic bladder. Pediatr Surg Int. 1998 Oct;13(8):584-6.
47. Erickson BA, Dorin RP, Clemens JQ. Is nasogastric tube drainage required after reconstructive surgery for neurogenic bladder dysfunction? Urology. 2007 May;69(5):885-8.
48. Hertzberg BS, Bowie JD, King LR, Webster GD. Augmentation and replacement cystoplasty: sonographic findings. Radiology. 1987 Dec;165(3):853-6.
49. Austin JC. Long- term risks of bladder augmentation in pediatric patients. Curr Opin Urol 2008; 18:408-12.
50. Stein R, Schoröder A, Thüroff W. Bladder augmentation and urinary diversion in patients with neurogenic bladder: Non-surgical considerations. J Pediatr Urol 2012; 8: 153-61.
51. Gilbert SM, Hensle TW. Metabolic consequences and long-term complications of enterocystoplasty in children: A review.J Urol. 2005; 173:1080-6.
52. Wagstaff KE, Woodhouse CR, Duffy PG, Ransley PG: Delayed linear growth in children with enterocystoplasties. *Br J Urol* 1992; 69:314-317.
53. Gros DA, Dodson JL, Lopatin UA, et al: Decreased linear growth associated with intestinal bladder augmentation in children with bladder exstrophy. *J Urol* 2000; 164:917.
54. Mundy AR, Nurse DE: Calcium balance, growth and skeletal mineralization in patients with cystoplasties. *J Urol* 1992; 69:257-259.
55. Martínez-Piñeiro L, Mateos Antón F, Martínez-Piñeiro JA. Physiopathology and treatment of metabolic changes in transintestinal urinary diversions. Arch Esp Urol. 1992 Nov;45(9):875-89.
56. Koch MO, McDougal WS. Chlorpromazine: adjuvant therapy for the metabolic derangements created by urinary diversion through intestinal segments. J Urol. 1985 Jul;134(1):165-9.
57. Palmer LS, Franco I, Koan SJ, et al: Urolithiasis in children following augmentation cystoplasty. J Urol 1993; 150:726.
58. Gillon G, Mundy AR. The dissolution of urinary mucus after cystoplasty. Br J Urol. 1989 Apr;63(4):372-4.
59. Hensle TW, Bingham J, Lam J, Shabsigh A. Preventing reservoir calculi after augmentation cystoplasty and continent urinary diversion: the influence of an irrigation protocol. BJU Int. 2004 Mar;93(4):585-7.
60. Clayman RV. Preventing reservoir calculi after augmentation cystoplasty and continent urinary diversion: the influence of an irrigation protocol. J Urol. 2005 Mar;173(3):866-7.
61. DeFoor W, Tackett L, Minevich E, Wacksman J, Sheldon C. Risk factors for spontaneous bladder perforation after augmentation cystoplasty. Urology. 2003 Oct;62(4):737-41.
62. Leyland JW, Masters JG. Conservative management of an intraperitoneal rupture of an augmentation cystoplasty and continent urinary diversion in an adult. J Urol. 2003 Aug;170(2 Pt 1):524.
63. Fernandez A, Foell K, Nott L, Denstedt JD, Razvi H. Percutaneous Nephrolithotripsy in Patients with Urinary Diversions: A Case-Control Comparison of Perioperative Outcomes. J Endourol 2011; vol.25(10):1615-8.
64. Obermayr F, Szavay P, Schaefer J, Fuchs J. Outcome of augmentation cystoplasty and bladder substitution in a pediatric age group. Eur J Pediatr Surg. 2011; mar 21(2): 116-9.
65. Oakley GP Jr. The scientific basis for eliminating folic acid-preventable spina bifida: a modern miracle from epidemiology. Ann Epidemiol. 2009 Apr;19(4):226-30.
66. Hill DE, Kramer SA. Management of pregnancy after augmentation cystoplasty. J Urol. 1990 Aug;144(2 Pt 2):457-60.
67. Hill DE, Chantigian PM, Kramer SA. Pregnancy after augmentation cystoplasty. Surg Gynecol Obstet. 1990 Jun;170(6):485-7.
68. Carr LK, Herschorn S: Early development of adenocarcinoma in a young woman following augmentation cystoplasty for undiversion. J Urol 1997; 157:2255-2256.
69. Higuchi TT, Granberg CF, Fox JA, Husmann DA. Augmentation cystoplasty and risk of neoplasia: fact, fiction and controversy. J Urol. 2010 Dec;184(6):2492-6.
70. Buson H, Diaz DC, Manivel JC, Jessurun J, Dayanc M, Gonzalez R. The development of tumors in experimental gastroenterocystoplasty. J Urol. 1993 Aug;150(2 Pt 2):730-3.
71. Little JS Jr, Klee LW, Hoover DM, Rink RC. Long-term histopathological changes observed in rats subjected to augmentation cystoplasty. J Urol. 1994 Aug;152(2 Pt 2):720-4.
72. Gitlin JS, Wu XR, Sun TT, Ritchey ML, Shapiro E. New concepts of histological changes in experimental augmentation cystoplasty: insights into the development of neoplastic transformation at the enterovesical and gastrovesical anastomosis. J Urol. 1999 Sep;162(3 Pt 2):1096-100.
73. Nurse DE, Mundy AR. Assessment of the malignant potential of cystoplasty. Br J Urol. 1989 Nov;64(5):489-92.
74. Dixon BP, Chu A, Henry J, Kim R, Bissler JJ. Increased cancer risk of augmentation cystoplasty: Possible role for hyperosmolal microenvironment on DNA damage recognition. Mutat Res. 2009 Jul 29. [Epub ahead of print].-
75. Castellan M, Gosalbez R, Perez-Brayfield M, Healey P, McDonald R, Labbie A, Lendvay T. Tumor in bladder reservoir after gastrocystoplasty. J Urol. 2007 Oct;178(4 Pt 2):1771-4.
76. Kokorowski PJ, Routh JC, Borer JG, Estrada CR, Bauer SB., Nelson CP. Screening for Malignancy After Augmentation Cystoplasty in Children With Spina Bifida: A Decision Analysis . J Urol 2011;186: 1437-43.
77. Hamid R, Greenwell TJ, Nethercliffe JM, Freeman A, Venn SN, Woodhouse CR. Routine surveillance cystoscopy for patients with augmentation and substitution cystoplasty for benign urological conditions: is it necessary? BJU Int. 2009 Aug;104(3):392-5.
78. Rubino B, Dorin R, Naemi K, Skinner EC. A 37- Year-old Man With a History of Bladder Augmentation Presented With Gross Hematuria, Weight Loss and Flank Pain. Urology 2012; 79 (2): 256-9.
79. Chadwick Plaire J, Snodgrass WT, Grady RW, Mitchell ME. Long-term followup of the hematuria-dysuria syndrome. J Urol. 2000 Sep;164(3 Pt 2):921-3.
80. Reinberg Y, Manivel JC, Froemming C, Gonzalez R. Perforation of the gastric segment of an augmented bladder secondary to peptic ulcer disease. J Urol. 1992 Aug;148(2 Pt 1):369-71.
81. Celayir S, Goksel S, Buyukunal SN: The relationship between Helicobacter pylori infection and acid-hematuria syndrome in pediatric patients with gastric augmentation—II. J Pediatr Surg 1999; 34:532-535.
82. Matthews GJ, Churchill BA, McLorie GA, Khoury AE. Ventriculoperitoneal shunt infection after augmentation cystoplasty. J Urol. 1996 Feb;155(2):686-8.
83. Pinto K, Jerkins GR, Noe HN. Ventriculoperitoneal shunt infection after bladder augmentation. Urology. 1999 Aug;54(2):356-8.74.
84. Casperon KJ, Fronczak CM, Siparsky G, O'Dannell C, Gundeti MS, Campbell JB, Wilcox DT. Ventriculoperitoneal Shunt Infections After bladder Surgery: is Mechanical Bowel Preparation Necessary? J Urol 2011;186: 1571-5.
85. Yerkes EB, Rink RC, Cain MP, Luerssen TG, Casale AJ. Shunt infection and malfunction after augmentation cystoplasty. J Urol. 2001 Jun;165(6 Pt 2):2262-4.
86. Beiko DT, MacNeily AE. Cerebrospinal fluid pseudocyst: a postoperative complication of augmentation ileocystoplasty in myelodysplastic children. Can J Urol. 2000 Apr;7(2):981-2.
87. Mevorach RA, Hulbert WC, Merguerian PA, Rabinowitz R. Perforation and intravesical erosion of a ventriculoperitoneal shunt in a child with an augmentation cystoplasty. J Urol. 1992 Feb;147(2):433-4.
88. Gearhart JP, Albertsen PC, Marchall FF, et al: Pediatric applications of augmentation cystoplasty: The Johns Hopkins experience. J Urol 1986; 136:430.
89. Rink RC, Hollensbe D, Adams MC: Complications of augmentation in children and comparison of gastrointestinal segments. AUA Update Series 1995; 14:122-8.
90. Roth S, Semjonow A, Waldner M, Hertle L: Risk of bowel dysfunction with diarrhea after continent urinary diversion with ileal and ileocecal segments. J Urol 1995; 154:1696-99.

Capítulo 121

Dr. Fernando G. Almeida
Dr. João Paulo Zambon

Uso de segmentos intestinais na reconstrução urinária em adulto

Palavras-chave: segmentos intestinais, derivações urinárias, adultos

Histórico das derivações urinárias

O primeiro relato de uma derivação urinária para o trato gastrointestinal foi feito em 1852, quando Simon implantou os dois ureteres no sigmoide de um paciente com extrofia vesical. Este paciente sobreviveu por 12 meses e faleceu em decorrência de septicemia.[1]

Entre 1850 e 1950, foram descritas algumas modificações técnicas das ureterosigmoidostomias, principalmente relacionadas ao reimplante ureteral. O reimplante ureteral com mecanismo antirrefluxo foi descrito somente em 1950 por Leadbetter.[2]

A alta incidência de complicações pós-operatórias nas ureterosigmoidostomias e o risco de neoplasia secundária no local do reimplante ureteral motivou os cirurgiões a desenvolverem outras alternativas de derivações urinárias.

O primeiro conduto ileal cutâneo foi realizado por Bricker em 1950. Esse tipo de derivação é mais simples que as ureterosigmoidostomias e não há mistura do conteúdo fecal com a urina. Os inconvenientes dos condutos ileais são a incontinência urinária e a estomia cutânea.[3]

As derivações continentes começaram a ser realizadas nessa mesma época. O primeiro conduto continente foi descrito por Gilchrist em 1950, que utilizou o ceco como reservatório, a válvula ileocecal como mecanismo de continência, e o íleo distal como conduto caracterizável.[4]

O conceito da detubularização dos segmentos intestinais com o objetivo de aumentar a capacidade volumétrica e reduzir a pressão de armazenamento foi descrito por Kock em 1982. Com isso, conseguiu-se reduzir a incidência de infecções do trato urinário.[5]

O próximo passo foi a criação dos reservatórios ortotópicos continentes. O primeiro reservatório ortotópico em humanos foi realizado por Camey e Le Ducem 1979. A partir de então, os reservatórios ortotópicos continentes tornaram-se o "padrão ouro" de derivação urinária nos pacientes submetidos a cistectomia.[6]

Preparo pré-operatório nas derivações urinárias

A) Recomendações gerais

Independentemente do tipo de derivação urinária, o preparo pré-operatório é realizado da mesma forma. Todos os pacientes devem ser esclarecidos sobre o risco cirúrgico e as complicações pós-operatórias das derivações urinárias.

Mesmo nos casos em que a proposta inicial é uma derivação ortotópica continente, recomenda-se explicar que sempre existe a possibilidade de uma derivação incontinente com estomia cutânea.

Nos casos em que se pretende utilizar o cólon, a colonoscopia pré-operatória é obrigatória.[1]

B) Preparo intestinal

A concentração de bactérias por grama de fezes varia de acordo com o segmento intestinal. No jejuno, a concentração é de 10 a 10^5, no íleo distal 10^5 a 10^7, no colo ascendente de 10^7 a 10^9, e no colo descendente 10^9 a 10^{12}.

O preparo intestinal pré-operatório reduz a quantidade de fezes e o risco de contaminação por bactérias intestinais.

A literatura é controversa com relação à incidência de complicações pós-operatórias nos pacientes com e sem preparo intestinal. No entanto, as meta-análises que demonstram não haver diferença apresentam alguns problemas metodológicos e foram realizadas com pacientes submetidos a cirurgias colorretais.[7,8]

Nas derivações urinárias, o preparo intestinal pré-operatório é sempre recomendado.

Existem diferentes protocolos descritos. Na tabela 1 está exemplificado um dos protocolos utilizados.

Tabela 1. *Preparo intestinal pré-operatório.*

Dias pré-operatório	Dieta	Polietilenoglicol
3	regular	--
2	sem resíduos	--
1 (dia anterior à cirurgia)	líquida	2 a 4 litros

Campbell Walsh Urology 10th ed 2012

As soluções hiperosmolares utilizadas no preparo são compostas por manitol a 10% ou polietileno glicol. Elas podem causar alterações metabólicas, hidroeletrolíticas e desidratação, portanto recomenda-se monitorar cuidadosamente os parâmetros de hidratação, a frequência cardíaca, a pressão arterial, o sódio, o potássio, a ureia e a creatinina séricas.[9]

C) Antibióticos

As derivações intestinais são definidas como cirurgias contaminadas, nas quais está indicada a antibioticoterapia terapêutica. Como a flora intestinal é composta principalmente por micro-organismos aeróbios (*Escherichia coli* e *Enterococcus faecalis*) e anaeróbios (*Bacteroides sp e Clostridium sp*), deve-se utilizar antibióticos com espectro de ação contra esses micro-organismos.

Não há necessidade de iniciar o tratamento precocemente em função do aumento do risco de enterocolite pseudomembranosa no pós-operatório. Recomenda-se iniciá-lo uma hora antes da cirurgia.[1,10]

Recomendações intraoperatórias nas derivações urinárias

Anastomoses intestinais

Nas cirurgias urológicas em que se utiliza o intestino para a reconstrução do trato urinário, as principais causas de morbimortalidade no pós-operatório precoce são as complicações relacionadas a enteroenteroanatomose ou a interposição do segmento intestinal no trato urinário. Com o objetivo de minimizar esses riscos, alguns princípios devem ser seguidos:

A) Exposição adequada para a realização das anastomoses

A região da enteroenteroanatomose deve ser bem isolada da cavidade abdominal para evitar contaminação. O mesentério deve ser dissecado cuidadosamente para permitir uma boa exposição de todas as camadas intestinais.

B) Preservação da irrigação sanguínea

A enteroenteroanatomose deve ser realizada sem tensão.

O conduto e/ou o reservatório devem ser bem irrigados pela arcada mesenterial. Um bom indicador do fluxo sanguíneo é o aspecto macroscópico e o sangramento das bordas intestinais.

C) Evitar a contaminação da cavidade com conteúdo entérico

O preparo intestinal adequado diminui o risco de contaminação. O segmento intestinal deve ser malaxado antes de se colocar os clampes intestinais. Após o isolamento do segmento intestinal, ele deve ser lavado copiosamente com solução salina a 0,9% e/ou solução antisséptica.

D) Aposição da serosa intestinal

A anastomose deve ser realizada com uma boa exposição de todas as camadas da alça intestinal. Recomenda-se que as serosas dos dois segmentos estejam alinhadas e apostas. A enteroenteroanatomose pode ser realizada em plano único total ou em dois planos (total e seromuscular) com inversão da linha de sutura.

E) Realinhamento do mesentério

O realinhamento e a sutura das bordas mesenteriais previne a formação de hérnias internas e a torção da anastomose.

F) Uso do grampeador

As vantagens do grampeador são a menor manipulação tecidual, a redução do tempo cirúrgico e a realização de uma sutura mais uniforme.[11-14]

Anastomoses ureterointestinais

Da mesma forma que as enteroenteroanatomoses, as anastomoses ureterointestinais também devem ser baseadas em alguns princípios para evitar possíveis complicações.

- Os ureteres devem ser mobilizados o suficiente para permitir uma anastomose sem tensão e com cuidado para não "esqueletizar" o ureter, preservando a adventícia ureteral, o que reduz o risco de isquemia;
- A anastomose deve ser realizada com fios de sutura absorvíveis;
- As mucosas intestinais e ureterais devem estar alinhadas e apostas;
- O segmento intestinal deve ser levado ao ureter e não o contrário;
- Recomenda-se retroperitonializar e fixar os ureteres após as anastomoses;
- O uso de cateteres ureterais é recomendável.[15,16]

Nas derivações urinárias, a anastomose ureterointestinal pode ser realizada com ou sem mecanismo antirrefluxo.

O mecanismo antirrefluxo pode reduzir o risco de pielonefrite pós-operatória e possibilita a instrumentação do trato urinário. No entanto, aumenta o risco de obstrução ureteral.[17,18]

Como o colo é menos distensível e tem uma maior

concentração de bactérias que o íleo, recomenda-se que as anastomoses ureterocolônicas sejam realizadas com mecanismo antirrefluxo.[18]

Estomias abdominais

Antes do início de qualquer derivação intestinal é recomendável marcar o local de uma possível estomia. A marcação é feita no pré-operatório, com o paciente sentado e em posição ortostática.

A estomia deve ser feita sobre o músculo reto abdominal, com uma distância mínima de 5 cm da incisão cirúrgica. As regiões próximas das cristas ilíacas e da linha da cintura devem ser evitadas. Nas derivações em que se usa o íleo terminal, o ceco ou o colo direito, as estomias são feitas no quadrante inferior direito; quando se utiliza o colo transverso, são feitas no quadrante superior; quando se utiliza o colo sigmoide, são feitas no quadrante inferior esquerdo.[1]

Com relação ao tipo de estomia, elas podem ser planas ou protruídas. As planas são mais indicadas nos pacientes que realizam cateterismo, pois facilitam a passagem do cateter. As protruídas são recomendadas aos pacientes que usam bolsas coletoras, pois diminui o risco de lesões dermatológicas e de estenose.[19,20]

Alguns cuidados são fundamentais para evitar complicações com as estomias:

- O estoma intestinal juntamente com o seu mesentério devem ser fixados sem tensão;
- O tecido subcutâneo no local da estomia deve ser mantido para evitar a criação de um espaço morto;
- A abertura na fáscia do reto abdominal deve permitir a passagem de aproximadamente dois dedos;
- Apesar de não ter uma conduta padronizada, recomenda-se fixar a estomia na pele e na fáscia do músculo reto abdominal;
- Nos pacientes muito obesos, as estomias em alça são mais indicadas;
- Uma enfermeira especializada em estomia é muito importante para orientação do paciente e de seus familiares.

A falha técnica na realização das estomias pode causar necrose do segmento intestinal, sangramento, hérnias paraestomais e estenoses do estoma.[21-23]

Tipos de derivações urinárias

Serão abordadas neste capítulo, as derivações urinárias incontinentes, as derivações continentes com condutos cateterizáveis e as derivações ortotópicas continentes.

Derivações urinárias incontinentes

Conduto ileal (cirurgia de Bricker)

O conduto ileal é o tipo de derivação urinária mais simples e o que está associado ao menor risco de complicações pós-operatórias. Está indicado nos pacientes com neoplasias vesicais invasivas que serão submetidos a cistectomia radical e apresentam insuficiência renal, condições de saúde insatisfatórias e/ou tumores em estágios mais avançados. Pode também ser realizado em pacientes com problemas vesicais irreversíveis (ex. radioterapia pélvica, tuberculose vesical).

Nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais, com síndrome do intestino curto e/ou submetidos previamente a radioterapia pélvica extensa, o conduto ileal pode não ser viável.[24,25]

Considerações sobre a técnica cirúrgica

O segmento ileal deve ter entre 10 a 15 cm de comprimento e a enterectomia deve ser realizada há 15 cm da válvula ileocecal com o objetivo de preservar a absorção dos sais biliares e de vitamina B12.

Após a enterectomia, o segmento ileal deve ser posicionado caudalmente à enteroenteroanatomose. A dissecção dos ureteres é realizada com cautela, e o ureter esquerdo é trazido para o lado direito atravessando o mesocólon sigmoide acima dos grandes vasos. O reimplante ureteral é terminolateral sem mecanismo antirrefluxo.

Conduto ileal com técnica de Wallace

O segmento ileal é confeccionado da mesma forma que a cirurgia de Bricker. A diferença é que a anastomose ureterointestinal é terminoterminal. Os ureteres são anastomosados entre si, criando dessa forma uma única luz. A vantagem teórica desta técnica é a possibilidade de instrumentação pós-operatória do conduto ileal e dos ureteres.[26]

Condutos jejunais

O diâmetro e o mesentério são maiores no jejuno que no íleo. Apesar dessas vantagens teóricas, o uso do jejuno está associado a complicações metabólicas severas.

As derivações jejunais têm sido cada vez menos realizadas e só estão justificadas quando não há possibilidade de se utilizar outro segmento intestinal.[27,28]

Condutos colônicos

Os condutos colônicos podem ser realizados com o cólon transverso, com o cólon sigmoide ou com o segmento ileocecal.

As derivações com o colo transverso são indicadas em duas situações: nos pacientes submetidos previamente a extensa radioterapia pélvica e/ou quando há indicação de uma anastomose intestinal com a pelve renal.[29]

As derivações com o colo sigmoide podem ser indicadas nas exenterações pélvicas em que se programa uma colostomia. A ligadura dos vasos epigástricos com a preservação do reto *in situ* contraindica o uso do colo sigmoide como derivação urinária.[1]

O segmento ileocecal pode ser usado quando há necessidade de substituição de longos segmentos ureterais em pacientes com tumores mais avançados e condições de saúde insatisfatórias.[30]

O uso de qualquer segmento colônico está contraindicado nos pacientes com diarreias crônicas e/ou com doenças inflamatórias intestinais extensas.[1]

Considerações sobre a técnica cirúrgica

Colo transverso: recomenda-se utilizar um segmento com 10 a 15 cm de extensão. A irrigação do conduto é feita pela artéria cólica direita e cólica média. A reconstrução do trânsito intestinal deve ser feita em dois planos, e a estomia colocada no quadrante superior do abdômen.

Colo sigmoide: os princípios são os mesmos utilizados nas derivações com o colo transverso. A colostomia é colocada no quadrante superior esquerdo.

Segmento ileocecal: o conduto é irrigado pelo ramo ileocecal da artéria mesentérica superior e a ileostomia é colocada no quadrante inferior direito.

Complicações pós-operatórias das derivações urinárias incontinentes

As complicações pós-operatórias dos condutos intestinais e as suas respectivas incidências estão listadas na tabela 2.

Tabela 2. *Complicações pós-operatórias nas derivações incontinentes.*

	Conduto ileal	Conduto jejunal	Segmento ileocecal	Colo transverso	Colo sigmoide
Fístula urinária	2%	--	6%	8%	1%
Pielonefrite aguda	3 a 18%	--	14%	11%	7%
Deterioração da função renal	40 a 60%	40 a 60%	40 a 60%	40 a 60%	40 a 60%
Litíase	7%	--	5%	11%	4%
Estenose da anastomose ureteral	2 a 6%	--	--	6 a 17%	9%
Fístula intestinal	< 1%	--	2%	2%	--
Obstrução da estenose intestinal	3 a 5%	--	10%	2%	6%
Estenose do estoma	3%	--	2%	2%	3%
Infecção da ferida operatória	2 a 7%	--	--	5%	1%

Adaptado de Campbell-Walsh Urology 10th ed.

Derivações urinárias não ortotópicas continentes

As derivações heterotópicas continentes e as derivações ortotópicas são mais complexas e apresentam um maior risco de complicações intra e pós-operatórias que os condutos intestinais.

As derivações heterotópicas continentes restabelecem a continência por meio da criação de um conduto valvular que conecta o reservatório e a pele. Obrigatoriamente, o esvaziamento desses reservatórios é feito por intermédio do autocateterismo.

Antes de iniciar a descrição das técnicas e suas indicações, serão abordados alguns conceitos funcionais relacionados ao volume e a pressão.

Aspectos funcionais e mecânicos dos segmentos intestinais detubularizados

Os intestinos delgado e grosso são formados por duas camadas musculares lisas, uma circular interna e uma longitudinal externa. No colo, a camada externa se condensa para formar as tênias. A atividade coordenada da musculatura propulsiona o conteúdo intestinal unidirecionalmente.

No planejamento das derivações intestinais continentes, dois aspectos relacionados à neuromecânica intestinal devem ser considerados: as relações entre o volume e a pressão do segmento intestinal detubularizado e sua atividade motora.

A) Volume X Pressão

A relação entre o volume e a pressão dentro de um reservatório intestinal depende de sua configuração. Quanto mais próximo de uma esfera for o reservatório, maior sua capacidade volumétrica e menor a pressão de armazenamento.[31]

Volume de uma esfera = $2m^2$ x comprimento (r=raio)

A detubuluarização dos segmentos intestinais duplica o raio e reduz o comprimento pela metade. O resultado final e uma duplicação do volume do reservatório.

A distribuição da pressão dentro de um reservatório obedece a Lei de Laplace, na qual a pressão é inversamente proporcional ao raio.

$$Pressão = \frac{Tensão}{Raio}$$

Desta forma, quando se duplica o raio de um segmento intestinal, a pressão de armazenamento é reduzida pela metade.

B) Atividade motora do segmento intestinal detubularizado

Os efeitos da detubularização na mecânica intestinal ainda não estão bem estabelecidos. Alguns trabalhos mostram que após três meses, o segmento detubularizado volta a ter uma atividade coordenada, porem não se sabe se esta atividade se mantém ao longo dos anos.[32]

Indicações das derivações heterotópicas continentes

As derivações heterotópicas continentes podem ser realizadas somente nos pacientes com habilidade e destreza para realizar o autocateterismo. Como se utiliza grandes segmentos intestinais, com alta capacidade absortiva, a função renal deve estar normal. A creatinina sérica acima de 2,0 ng/mL ou o *clearance* de creatinina abaixo de 60 mL/min contraindicam a cirurgia.[33]

Existem duas grandes categorias de derivações heterotópicas continentes: as variações das ureterosigmoidostomias, em que o mecanismo de continência é o esfíncter anal, e os reservatórios continentes caraterizáveis.

Variações da ureterosigmoidostomia

Este tipo de derivação tem sido cada vez menos realizado, em função de relatos sugestivos de que a mistura de urina com as fezes aumentaria muito a incidência de neoplasia colorretal.

Condutos cateterizáveis e o princípio de Mitrofanoff

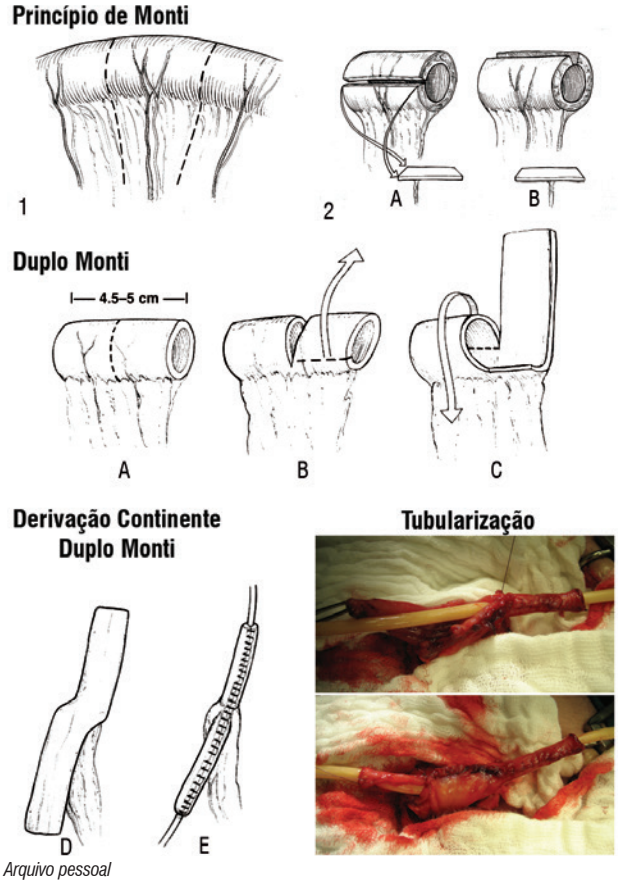
Um grande avanço na confecção dos condutos continentes cateterizáveis foi descrito por Mitrofanoff em 1980. O princípio de Mitrofanoff descreve a utilização de um canal eferente que é anastomosado na bexiga ou no reservatório, e na parede abdominal. O conduto permite a passagem do cateter e o esvaziamento do reservatório. Recomenda-se que o conduto tenha alguma resistência, que pode ser o seu próprio comprimento ou um mecanismo valvular.[34]

Os condutos catateterizáveis podem ser feitos com o apêndice cecal, com o colo direito, com o íleo ou com o segmento ileocecal.

Apêndice cecal: a apendicectomia é realizada com a preservação da artéria apendicular. A anastomose no reservatório é feita com um mecanismo valvular submucoso para promover continência. Os condutos apendiculares permitem somente a passagem de sondas com pequeno calibre (14 ou 16 Fr).[35-37]

Conduto de Monti: é confeccionado com um segmento ileal transversalmente tubularizado. Esse tipo de conduto apresenta boa mobilidade, maior calibre, é irrigado por um mesentério central, suas pregas são dispostas longitudinalmente e o seu comprimento é variável. A anastomose no reservatório também é feita com um mecanismo valvular.[36] A figura 1 demonstra um conduto de Monti.

Figura 1. Conduto de Monti – técnica passo a passo.



Arquivo pessoal

Segmento ileocecal: Neste caso, o mecanismo de continência é a própria válvula ileocecal e o íleo distal funciona como conduto.

Diferentemente das estomias dos condutos ileais e colônicos, os condutos cateterizáveis são anastomosados na região do umbigo ou no quadrante inferior do abdômen, acima do músculo reto e abaixo da linha da cintura. Nos pacientes cadeirantes o umbigo deve ser sempre a primeira escolha.[1]

Tipos de reservatórios

A) Reservatório ileal – Kock Pouch

O reservatório é confeccionado com um segmento ileal detubularizado. O mecanismo de continência é criado por meio da intussuscepção do segmento ileal distal. É um procedimento tecnicamente difícil e com alta incidência de complicações pós-operatórias, por isso não tem sido mais realizado.[38]

B) Reservatório ileal duplo – Double T Pouch

Diferentemente do Kock Pouch, a continência é estabelecida com a moldagem (*tailoring*) do próprio íleo distal, sem a intussuscepção da alça ileal. O reservatório é criado com um segmento de 50 cm de íleo distal, e tem a forma de um W. Os ureteres são reimplantados com mecanismo antirrefluxo ileal subseroso.[39]

C) Mainz Pouch I

O reservatório é feito com o ceco, a válvula ileocecal, o colo ascendente e o íleo terminal. O mecanismo de continência é feito com a intussuscepção de um segmento do íleo distal e a válvula ileocecal. O conduto cateterizável é confeccionado com a moldagem (*tailoring*) do íleo distal. Da mesma forma que o T Pouch, o MAINZ Pouch também tem o formato de um W. Os ureteres são implantados na tênia cecal com mecanismo antirrefluxo.[40]

D) Indiana Pouch

O conceito de que a continência urinária pode ser restabelecida com a válvula ileocecal foi descrito por Rowland em 1987, da Universidade de Indiana.[41] O Indiana Pouch é feito com o ceco, o colo direito, a válvula ileocecal e um pequeno segmento do íleo distal. A continência é estabelecida pela válvula ileocecal e o conduto é feito com o íleo distal imbricado. O Indiana Pouch é um reservatório tecnicamente fácil de ser realizado e com bons resultados em curto e longo prazos.[1,42]

Cuidados intra e pós-operatórios com os condutos cateterizáveis

No intraoperatório são realizados testes para avaliar a integridade do reservatório e o mecanismo de continência. O conduto cateterizável deve permitir a passagem do cateter sem dificuldades.

A drenagem dos reservatórios é feita com cateteres de grosso calibre, para permitir sua irrigação pós-operatória e evitar o acúmulo de muco.

Entre o sétimo e o décimo dia pós-operatório recomenda-se realizar um estudo contrastado do reservatório e dos ureteres. Se não houver extravasamento, os *stents* ureterais podem ser retirados.

O cateter suprapúbico deverá ser retirado somente quando o paciente adquirir autoconfiança para a realização do cateterismo.

Nos primeiros meses pós-operatórios, o cateterismo deverá ser bem orientado para evitar traumatismos locais. As perdas urinárias noturnas são comuns e uma maneira de preveni-las é por meio do uso de uma sonda de demora durante a noite.

Complicações pós-operatórias específicas dos reservatórios continentes

As complicações pós-operatórias podem estar relacionadas ao conduto, ao reservatório ou à anastomose intestinal.

- Conduto cateterizável: a principal complicação é a estenose do conduto. Os condutos com o apêndice são mais propensos à obstrução. Nos casos de impossibilidade de passagem do cateter, está indicada a revisão do conduto.[1]
- Reservatório: a retenção urinária pode ser secundária à obstrução por muco ou pela estenose do conduto. Nesses casos, os pacientes devem ser orientados a procurar o hospital imediatamente. O tratamento é a drenagem imediata do reservatório, que pode ser realizada com o auxílio de um cistoscópio ou por meio de cirurgia.[1]
- Enteroenteroanatomose: as principais complicações são a deiscência da anastomose e as fístulas enterocutâneas. O tratamento é sempre cirúrgico.[1]
- Anastomose ureterointestinal: o mecanismo antirrefluxo reduz a incidência de pielonefrite, no entanto aumenta o risco de obstrução. O tratamento das obstruções deve ser individualizado caso a caso.[1]

Derivações ortotópicas continentes

A derivação ortotópica continente proporciona ao paciente a possibilidade de urinar espontaneamente sem a necessidade do cateterismo intermitente, sendo que a continência urinária é estabelecida pelo esfíncter uretral externo.

O segmento intestinal mais utilizado nas derivações ortotópicas é o íleo distal, pois é mais complacente e produz menos muco que o colo.[43]

Independentemente do segmento intestinal utilizado, três princípios são fundamentais para o sucesso cirúrgico:

- O mecanismo esfincteriano uretral deve estar preservado e a uretra sem evidência de obstrução;
- O reservatório deve armazenar urina com baixa pressão;
- A capacidade volumétrica deve variar entre 300 e 500 mL.

Com relação ao volume, os grandes reservatórios (> 500 mL) são difíceis de esvaziar e os com pequenos volumes (< 300 mL) são desconfortáveis aos pacientes.

Indicações e contraindicações das derivações ortotópicas

As contraindicações cirúrgicas podem ser divididas em duas grandes categorias: fatores relacionados à neoplasia vesical e fatores relacionados ao paciente.

A) Fatores relacionados à neoplasia vesical

A1) Risco de recorrência uretral

Nos homens, a presença de carcinoma urotelial na mucosa, no estroma ou na região dutal da próstata aumenta o risco de recorrência uretral Independentemente da realização de biópsia prostática no momento da RTU de bexiga, a biópsia de congelação intraoperatória da uretra proximal é mandatória.[44]

Nas mulheres, a presença de carcinoma urotelial no colo e/ou a biópsia de congelação da uretra proximal positiva aumentam o risco de recorrência uretral.[44]

A invasão da uretra prostática ou do colo vesical nas mulheres contraindica as derivações ortotópicas continentes.

A2) Tipo histológico do tumor vesical

Nos carcinomas espinocelulares de bexiga, as derivações ortotópicas estão contraindicadas em função do risco de recorrência uretral.

A3) Estádio tumoral

A indicação das derivações ortotópicas nos tumores localmente avançados (> T2) é um assunto controverso na literatura. O risco desses tumores é a recorrência na neobexiga e a sobrevida câncer-específica dos pacientes.[45]

Os tumores localmente avançados não são uma contraindicação absoluta para as derivações ortotópicas, no entanto, os prós e os contras devem ser muito bem avaliados nesses casos.[46]

B) Fatores relacionados aos pacientes

As derivações ortotópicas estão contraindicadas naqueles pacientes com condições de saúde insatisfatórias, com algum déficit cognitivo ou com alteração da função renal. Da mesma forma que nos reservatórios continentes cateterizáveis, valores de creatinina sérica acima de 2,0 ng/mL e/ou *clearance* de creatinina abaixo de 60 mL/min são os valores de corte rotineiramente utilizados.

A idade e a obesidade não são contraindicações, porém recomenda-se sempre avaliar o risco X benefício de se realizar uma derivação ortotópica nesse grupo específico de pacientes.[47]

A irradiação pélvica prévia aumenta muito o risco de complicações pós-operatórias, principalmente a incontinência urinária. Apesar de a literatura apresentar resultados controversos, não se recomenda realizar uma derivação ortotópica nesses casos.

Preservação intraoperatória do esfíncter uretral

A dissecção cuidadosa do ápice prostático nos homens e do colo vesical nas mulheres são fundamentais quando se programa uma derivação ortotópica continente.

Nos homens, algumas manobras reduzem o risco de lesão esfincteriana: a fáscia endopélvica deve ser incisada proximamente da próstata; os ligamentos puboprostáticos devem ser seccionados o suficiente para proporcionar uma dissecção apical adequada; deve-se evitar aprofundar a ligadura do plexo de Santorini.[48]

Nas mulheres, a parede posterior da bexiga deve ser completamente separada da vagina e o tecido periuretral e a fáscia endopélvica devem ser minimamente manipulados.[49]

A colocação de um pedículo vascularizado do grande omento entre a vagina e a neobexiga melhora a irrigação local e previne a formação de fístulas.[50]

Técnica cirúrgica

A) Reservatórios ileais

Os reservatórios ileais são confeccionados com um segmento de 60 a 75 cm do íleo terminal, que é detubularizado e confeccionado de diferentes formas.

A1) Técnica de Camey II modificada por Barre

A neobexiga é criada com um segmento detubularizado de íleo distal com 65 cm de extensão, que é reconfigurado em forma de Z. Os ureteres são reimplantados terminolateralmente com mecanismo antirrefluxo (técnica de LeDuc).[1]

A2) Neobexiga ileal – Hautmann Pouch

A neobexiga é confeccionada com um segmento ileal de 70 cm, que é anastomosado em forma de W. A anastomose uretrointestinal é realizada em uma das bases do W e os ureteres são implantados sem mecanismo antirrefluxo. O reservatório criado possui uma grande capacidade volumétrica, fato este que aumenta o risco de retenção urinária e de alterações metabólicas.[1]

A3) Neobexiga ileal de Studer

A derivação ortotópica descrita por Studer é a técnica mais realizada mundialmente. A confecção da neobexiga é feita com um segmento ileal longo e isoperistáltico com o objetivo de reduzir o refluxo ureteral. O segmento ileal deve ter aproximadamente 60 cm e ser isolado a 25 cm da válvula ileocecal. O reservatório é confeccionado com os 45 cm distais do íleo, que é detubularizado e anastomosado em forma de U. Os 15 cm proximais permanecem intactos e vão formar a alça aferente (chaminé) para a implantação dos ureteres sem mecanismo antirrefluxo. A anastomose ureterointestinal e realizada na base do U.

B) Reservatórios colônicos e ileocolônicos

Os reservatórios com o colo podem ser uma alternativa nos pacientes submetidos a múltiplas ressecções intestinais prévias e/ou naqueles com doença inflamatória intestinal. O colo é menos distensível que o íleo e produz muito muco, portanto, o volume inicial dos reservatórios colônicos deve ser maior que os reservatórios ileais.[1]

B1) Mainz Pouch III

O reservatório é feito com um segmento cecal de 15 cm e 20 a 30 cm do íleo distal. Diferentemente da técnica descrita nos condutos cateterizáveis, no Mainz Pouch III, a válvula ileocecal é sacrificada e o segmento reconfigurado em forma de W. Os ureteres são implantados com mecanismo antirrefluxo na tênia e a uretra é anastomosada na base do ceco.

B2) Reservatórios ortotópicos com o colo direito

Existem algumas descrições de reservatórios ortotópicos confeccionados com o colo direito, no entanto, este segmento tem sido pouco utilizado.[1]

B3) Reservatório ortotópicos com o colo sigmoide

O colo sigmoide nos pacientes submetidos a cistectomia frequentemente é redundante e pode ser utilizado para a confecção de um reservatório ortotópico. O reservatório é confeccionado em formato de U e os ureteres são reimplantados na tênia. A anastomose sigmoide-uretral é realizada na base do U. O inconveniente deste tipo de derivação é o risco de isquemia do colo distal e do reto, a grande produção de muco e a urgência evacuatória comumente referida pelos pacientes.

D) Cuidados pós-operatórios

No intraoperatório são realizados testes para avaliar a integridade do reservatório. A drenagem dos reservatórios é feita com cateteres de grosso calibre, para permitir sua irrigação pós-operatória e evitar o acúmulo de muco.

Não ha consenso com relação a retirada dos *stent*s ureterais. Recomenda-se deixá-los por um período mínimo de sete a dez dias. Um dreno pélvico é rotineiramente colocado em todos os pacientes.

Embora não exista um consenso, recomenda-se que o cateter de *Foley* seja retirado somente após três semanas.

Todos os pacientes devem ser orientados com relação às técnicas de cateterismo intermitente limpo e a micção com manobras de *Valsalva*.

E) Complicações pós-operatórias das derivações ortotópicas continentes

E1) Incontinência urinária

A prevalência e a severidade da incontinência urinária depende de vários fatores como a idade, o gênero, a indicação cirúrgica, a realização de tratamentos prévios e a técnica cirúrgica utilizada.

A incontinência urinária é mais severa nos primeiros meses de pós-operatório e melhora gradativamente apos 6 a 12 meses, em decorrência do aumento da capacidade do reservatório.

A incidência de incontinência urinária nas derivações continentes na literatura e de aproximadamente 10 a 20%. A incontinência noturna ocorre com mais frequência em função de atrofia da mucosa intestinal, a redução da capacidade absortiva e a redução do tônus esfincteriano noturno. A incidência média relatada na literatura e de 28%.[1]

E2) Retenção urinária

A incidência de retenção urinária nas derivações ortotópicas varia entre 4 e 25%, sendo mais comum nas mulheres. O principal fator de risco é a utilização de grandes segmentos intestinais (> 60 cm de extensão). Nesses casos, sempre se deve avaliar a possibilidade de estenose da anastomose uretral e/ou a recorrência tumoral.[1]

E3) Outras complicações

As complicações precoces podem estar ou não relacionadas às derivações. Como os pacientes geralmente são idosos, há um maior risco de eventos trombóticos, obstrução intestinal, problemas cardiovasculares e hérnia ventral. As complicações tardias mais comuns relacionadas às neobexigas ortotópicas são infecção do trato urinário, a obstrução ureteroileal/colônica, a estenose uretral e a formação de cálculos.[1]

A perfuração do reservatório nas derivações ortotópicas é incomum, em razão da baixa pressão de armazenamento. Os implantes com mecanismo antirrefluxo apresentam um risco elevado de obstrução ureteral. A formação de fístulas urogenitais é mais comum nas mulheres.[1]

Complicações metabólicas relacionadas às derivações urinárias

As complicações metabólicas são comuns em qualquer tipo de derivação urinária e ocorrem em consequência da interposição de um segmento intestinal com alta capacidade de absorção no trato urinário.[1]

As principais complicações metabólicas são os distúrbios hidroeletrolíticos, alterações sensoriais, alterações do metabolismo das drogas, osteomalácia, retardo do crescimento, infecções urinárias recorrentes, formação de cálculo e risco de neoplasia urotelial ou intestinal a longo prazo.[1]

O tipo de segmento intestinal utilizado, o seu comprimento, a superfície do reservatório que está em contato com a urina, a concentração de solutos urinários e o pH são os principais fatores etiológicos envolvidos nos distúrbios do metabolismo.[1]

As derivações ortotópicas e heterotópicas apresentam uma maior incidência de complicações metabólicas que os condutos.

Nas derivações jejunais ocorre mais comumente uma acidose metabólica hipoclorêmica, hiponatrêmica e hipercalcêmica, pois ocorre um aumento da secreção de sódio e cloro e um aumento da reabsorção de potássio associado a desidratação.[1]

Nas derivações com o íleo ou com o colo, ocorre mais comumente uma acidose metabólica hiperclorêmica, pois há um aumento da reabsorção tubular de cloreto de amônio.[1]

Nas ureterossigmoidostomias, podem ocorrer distúrbios do metabolismo de potássio, caracterizados principalmente pela hipocalemia.[1]

O tratamento dos distúrbios metabólicos deve ser individualizado caso a caso.

Novas tendências e perspectivas futuras

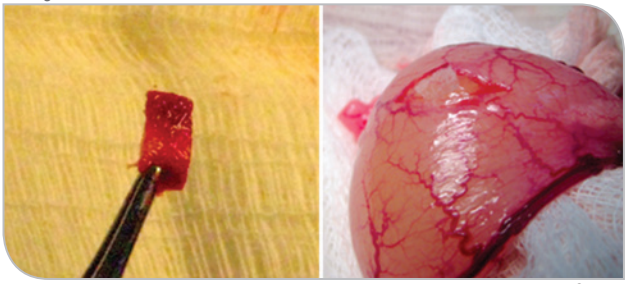
Após quase um século de pesquisas e tentativas de substituição da bexiga, ainda não se encontrou um substituto ideal. A utilização de um segmento intestinal na reconstrução vesical está associada a muitas complicações pós-operatórias de curto e longo prazo.

Um novo campo da Medicina tem se desenvolvido nos últimos dez anos que é a regeneração de tecidos e órgãos. A criação de órgãos e tecidos em laboratório é uma alternativa que poderá ajudar no futuro uma infinidade de pacientes com as mais diversas patologias.

Nos Estados Unidos, um grupo de pacientes com bexiga neurogênica foi submetido a ampliação vesical com neobexigas autólogas obtidas a partir de biópsias vesicais realizadas nesses pacientes.[51]

No Brasil estão sendo realizadas pesquisas em animais com o uso de scaffolds sintéticos semeados com células-tronco que são implantados na bexiga de coelho. Um modelo experimental de ampliação vesical com scaffold semeado com células-tronco derivadas de musculoesquelético e de gordura pode ser visualizado na figura 2.

Figura 2. *Modelo de ampliação vesical em coelhos com scaffold de PGA semeado com células-tronco autólogas derivadas de musculoesquelético e de gordura.*



Tese para obtenção do título de Doutor em Urologia, apresentada na UNIFESP em novembro de 2011

Referências

1. Skinner MD, Skinner DG, Stein JP. Orthotopic Urinary Diversion. In Campbell-Walsh Urology. 10 th ed. Philadelphia Saunders 2012. p 2479-2506.
2. Leadbetter WF. Regional gland dissection for carcinoma of the bladder: a technique for one-stage cystectomy, gland dissection, and uretero-enterostomy. J Urol. 1950;63(2):242-60.
3. Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. Surg Clin North Am. 1950; 30(5): 1511-21.
4. Gilchrist RK, Merricks JW, Hamlin HH. Rieger IT. Construction of a substitute bladder and urethra. Surg Gynecol Obstet. 1950; 90(6):752-60.
5. Kock NG, Nilson AE, Nilsson LO, Norlen LJ, Philipson BM. Urinary diversion via a continent ileal reservoir: clinical results in 12 patients.J Urol. 1982; 128(3): 469-75.
6. Le Duc A, Camey M, Teillac P. An original antireflux ureteroileal implantation technique: long-term follow up. J Urol. 1987; 137(6): 1156-58.
7. Fa-Si-Oen P, Roumen R, Buitenweg J, Van de Velde C, Van Geldere D, Croiset Van Uchelen F, et al. Mechanical bowel preparation or not? Outcome of a multicenter trial in elective open colon surgery. Dis Colon Rectum. 2005; 48(8): 1509-16.
8. Guenaga K, Matos D, Castro A, et al. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2005; CD001544.
9. Hares MM, Nevah E, Minervini S, Bentley S, Keighley M, Alexander-Williams J. An attempt to reduce the side effects of mannitol bowel preparation by intravenous infusion. Dis Colon Rectum. 1982; 25(4): 289-91.
10. Nichols RL, Condon RE, Gorback SL, Nyhus LM. Effective of preoperative antimicrobial preparation of the bowel. Ann Surg. 1972; 176: 227-32.
11. Costello AJ, Johnson DE. Modified autosuture technique for ileal conduit construction in urinary diversion. Aust N Z J Surg. 1984; 54(5): 477-82.
12. Bonney WW, Robinson RA. Absorbable staples in continent urinary pouch. Urology. 1990; 3: 57-62.
13. Benson MC, Slawin KM, Wechsler MH, Olsson CA. Analysis of continent versus standard urinary diversion. Br J Urol. 1992; 69: 156-62.
14. Chassin JL, Rifkind KM< Sussman B, Kassel B, Fingaret A, Drager S, Chassin PS. The stapled gastrointestinal tract anastomosis: incidence of postoperative complications with the sutured anastomosis. Ann Surg. 1978; 188(5): 689-96.
15. Regan JB, Barrett DM. Stented versus nonstented ureteroileal anastomoses: is there a difference with regard to leak and stricture? J Urol. 1985; 134(6): 1101-1103.
16. Hohenfellner R, Stein R. Primary urinary diversion in patients with bladder exstrophy. Urology. 1996; 48(6): 828-30.
17. Porena M, Mearini L, Zucchi A, Mearini E. Ureterointestinal anastomosis in orthotopic neobladders. Urol Int. 2000; 64(4): 181-84.
18. Mattei A, Birkhaeuser FD, Baermann C, Warncke SH, Studer UE. To stent or not to stent perioperatively the ureteroileal anastomosis of ileal orthotopic bladder substitutes and ileal conduits? Results of a prospective randomized trial. J Urol. 2008; 179(2): 582-6.
19. Burch J. Essential care for patients with stomas. Nurs Times. 2011; 107(45): 12-4.
20. Chechile G, Klein EA, Bauer L, Novick AC, Montie JE. Functional equivalence of end and loop ileal conduit stomas. J Urol. 1992; 147(3): 582-6.
21. Barqawi A, de Valdenebro M, Furness PD 3rd, Koyle MA. Lessons learned from stomal complications in children with cutaneous catheterizable continent stomas. BJU Int. 94(9): 1344-7.
22. Pittman J. Characteristics of the patient with an ostomy. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2011; 38(3): 271-79.
23. Glassman DT, Docimo SG. Concealed umbilical stoma: long-term evaluation of stomal stenosis. J Urol. 2001; 166(3): 1028-30.
24. Koch MO, McDougal WS, Hall MC et al. Long-term effects of urinary diversion: a comparison of myelomeningocele patients managed by clean, intermittent catheterization and urinary diversion. J Urol. 1992; 147:1199-208.
25. Abratt RP, Wilson JA, Pontin AR, Barnes RD. Salvage cystectomy after radical irradiation for bladder cancer-prognostic factors and complications. Br J Urol. 1993; 72(5 Pt 2): 756-60.
26. Shiguemura K, Yamanaka N, Imanishi O, Yamashita M. Wallace direct versus anti-reflux Le Duc ureteroileal anastomosis: comparative analysis in modified Studer orthotopic neobladder reconstruction.Int J Urol. 2012; 19(1): 49-53.
27. Hampel N, Bodner DR, Persky L. Ileal and jejunal conduit urinary diversion. Urol Clin North Am. 1986; 13(2): 207-24.
28. Fontaine E, Bendaya S, Desert JF, Fakacs C, Le Mouel MA, Beurton D. Combined modified rectus fascial sling and augmentation ileocystoplasty for neurogenic incontinence in women. J Urol. 1997; 157(1): 109-12.
29. Beckley S, Wajsman Z, Pontes JE, Murphy G. Transverse colon conduit: a method of urinary diversion after pelvic irradiation. J Urol. 1982; 128(3): 464-8.
30. Pahernik S, Stein R, Hohenfellner M, Thuroff JW. Conversion from colonic or ileal conduit to continent cutaneous urinary diversion. J Urol. 2004; 171(6 Pt 1): 2293-7.
31. Barker WF. General surgery-epitomes of progress: the continent Kock ileostomy. West J Med. 1978; 129(2): 128-9.
32. Berglund B, Brevinge H, Kock NG, Lindholm E. Expansion of various types of ileal reservoirs in situ. An experimental study in rats. Eur Surg Res. 1987; 19(5): 298-304.
33. Mills RD, Studer UE. Metabolic consequences of continent urinary diversion. J Urol. 1999; 161(4): 1057-66.
34. Mitrofanoff P. Trans-appendicular continent cystostomy in the management of the neurogenic bladder. Chir Pediatr. 1980; 21(4):297-305.
35. Lampel A, Hohenfellner M, Schultz-Lampel D, Thuroff JW. In situ tunneled bowel flap tubes: 2 new techniques of a continent outlet for Mainz pouch cutaneous diversion. J Urol. 1995; 153(2): 308-15.
36. Woodhouse CR, MacNeily AE, et al. The Mitrofanoff principle: expanding upon a versatile technique. Br J Urol. 1994; 74(4): 447-53.
37. Monti PR, Lara RC, Dutra MA, et al. New techniques for construction of efferent conduits based on the Mitrofanoff principle. Urology 1997; 49:112–5.
38. Boyd SD, Skinner DG, Liekovsky G. The Kock continent urinary diversion. Urologe A. 1989; 28(4): 183-92.
39. Bochner BH, Figueroa AJ, Skinner EC, et al. Salvage radical cystoprostatectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure. J Urol. 1998; 160:29.
40. Thüroff JW, Alken P, Engelmann U, Riedmiller H, Jacobi GH, Hohenfellner R. The Mainz pouch (mixed augmentation ileum ‘n zecum) for bladder augmentation and continent urinary diversion. Eur Urol. 1985; 11(3): 152-60.
41. Rowland RG, Mitchell ME, Bihrle R, et al. Indiana continent urinary reservoir. J Urol. 1987; 137: 1136-9.
42. Bejany DE, Politano VA. Stapled and nonstapled distal ileum for construction of a continent colonic urinary reservoir. J Urol. 1988; 140(3): 491-4.
43. Schrier BP, Laguna MP, Van Der Pal F, Isorna S, Witjes JA. Comparison of orthotopic sigmoid and ileal neobladders: continence and urodynamic parameters. Eur Urol. 2005; 47(5): 679-85.
44. Stein R, Matani Y, Doi Y, et al. Continent urinary diversion using the Mainz Pouch I technique-ten years later. J Urol. 1995; 153:251A.
45. Stein JP, Lieskovski G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. J Clin Oncol. 2001; 19:666.
46. Sogni F, Brausi M, Frea B, Martinego C, Faggiano F, Tizzani A, Gontero P. Morbidity and quality of life in elderly patients receiving conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer. Urology 2008; 71(5): 919-23.
47. Hautmann RE, DePetriconi R, Gottfried HW, et al. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. J Urol. 1999; 161: 422.
48. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. World J Urol. 2006; 24(3): 296-304.
49. Ali El Dein R, Gomba M, Ghoneim MA. Critical evaluation of the problem of chronic urinary retention after orthotopic bladder substitution in women. J Urol. 2002; 168:587.
50. Zambon JP, Batezini NS, Pinto ER, Skaff M, Girotti ME, Almeida FG. Do we need new surgical techniques to repair vesico-vaginal fistulas? Int Urogynecol J. 2010; 21(3): 337-42.
51. Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo J, Retik AB. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. Lancet. 2006; 367(9518): 1241-6.

Capítulo 122

Dr. Rodrigo Sousa Madeira Campos
Dr. Gustavo Cardoso Guimarães
Dr. Thiago Borges Marques Santana

Cistectomia radical

Palavras-chave: cistectomia, carcinoma urotelial, bexiga, exenteração, cistoprostatectomia

Introdução

A incidência do câncer de bexiga é de cerca de 72.500 casos novos em 2013, sendo responsável por aproximadamente 15.200 mortes. É mais prevalente no sexo masculino, sendo a 4ª neoplasia em incidência nos homens, e a 7ª causa de mortalidade por câncer.[1] A maioria do tumores vesicais são superficiais, ou seja, não apresentam invasão da camada muscular própria da bexiga, porém cerca de 20 a 40% dos pacientes se apresentam com tumor músculo invasor, ou progredirão de uma doença superficial para uma doença músculo invasora. O carcinoma músculo invasor da bexiga é uma doença agressiva, apresentando mortalidade de 85% em 2 anos se não tratada.[2]

Embora o tratamento do câncer de bexiga músculo-invasivo esteja se tornando cada vez mais multimodal com o crescimento do emprego dos regimes de quimioterapia, a cistectomia radical com linfadenectomia pélvica ainda é a principal modalidade de tratamento, tanto aos cânceres confinados à bexiga, como aos de extensão locorregional.[3,4] A cistectomia radical também possui papel no tratamento dos carcinomas ureteliais não músculo invasivos de alto risco, e de doença em estádios avançados.[5]

As vantagens do tratamento cirúrgico radical dos tumores músculo invasivos são: (A) maior sobrevida câncer-específica, e melhores taxas de sobrevida livre de recorrência (menores taxas de recidiva locorregional) quando comparados com tratamentos que poupam a bexiga; (B) melhor estadiamento local e regional em decorrência da linfadenectomia, podendo melhor identificar aqueles pacientes que necessitem tratamento sistêmico, e aqueles que podem se encaixar em protocolos clínicos.

A medicina passou por grandes avanços nas últimas décadas que proporcionaram grandes melhorias nos cuidados clínicos perioperatórios e relacionados ao ato anestésico, levando a uma grande redução da morbidade e mortalidade associadas à cistectomia radical. Antes da década de 1970 a taxa de complicações da cistectomia radical era cerca de 35%, com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 20%. Nas séries contemporâneas a taxa de complicações perioperatórias caiu para menos de 10%, e a taxa de mortalidade para 2%.[6-8]

A evolução das técnicas cirúrgicas de reconstrução do trato urinário possibilita derivações ortotópicas, e o melhor entendimento da anatomia pélvica possibilita dissecções poupadoras de nervos, que levaram a uma redução do uso de estomas e cateterismo intermitente, tornando a cistectomia radical mais tolerável para o doente, no que diz respeito à qualidade de vida.

Definição

A cistectomia radical consiste na retirada em bloco da bexiga e das estruturas e órgãos adjacentes, que no homem são úraco, próstata, vesículas seminais, e gordura paravesical. Em mulheres a cirurgia consiste na retirada da bexiga, úraco, ovários, tubas, útero, colo uterino, e ocasionalmente uma parte da parede vaginal. No sexo feminino a cistectomia radical pode ser sinômimo de exenteração pélvica anterior, já que os órgãos pélvicos anteriores ao reto são retirados.

Preparo pré-operatório

O preparo intestinal pré-operatório mecânico e com antibióticos tem sido alvo de controvérsias recentes. Teoricamente existe um risco aumentado de colite por *Clostridium difficile* no pós-operatório, decorrentes de alterações na flora intestinal provocadas pelo uso de antibióticos no período pré-operatório.[9] Por outro lado, algumas séries mostram uma menor incidência de infecção de ferida operatória nos pacientes que receberam antibiótico pré-operatório.[10]

De modo geral, nas cistectomias com reconstrução usando intestino delgado não há necessidade de preparo intestinal pré-operatório.[11,12] Nas cistectomias com reconstrução utilizando cólon, o preparo intestinal pode ser realizado, e nesses casos a vantagem para o cirurgião é a de trabalhar com cólon livre do bolo fecal, o que facilita tecnicamente as anastomoses.

Em nosso meio, a maioria dos preparos intestinais é feita com solução de manitol tomado via oral, que pode causar distúrbios hidroeletrolíticos importantes. Devemos então, estar atentos à hidratação dos pacientes que recebem esse tipo de preparo, assim como solicitar e checar dosagens de eletrólitos séricos, e corrigi-los se necessário ainda no período pré-operatório.

Deve haver preocupação com o risco de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar pós-operatório. Em série avaliando pacientes submetidos a cirurgias urológicas oncológicas, Clément et al. observaram a taxa de TVP na ordem de 7,2%.[13] Nesse mesmo estudo, a cistectomia radical foi fator de risco independente para a ocorrência de TVP no período pós-operatório (OR 3.47, p = 0,002). Por isso recomenda-se profilaxia mecânica, com uso de meias compressivas ou dispositivos de compressão intermitente dos membros inferiores, desde o período de indução anestésica.

É fundamental que o paciente seja encaminhado para uma consulta pré-operatória com uma equipe de enfermagem especializada em estomaterapia, que orientará quanto aos tipos de derivação urinária e seus respectivos cuidados. Todos os pacientes devem ser avisados pelo cirurgião da possibilidade de permanecerem com estoma cutâneo, e receber a marcação do local do estoma na parede abdominal, mesmo que sejam candidatos a derivação continente.

Técnica cirúrgica

Preparo do paciente, acesso e preparo do campo intraoperatório

Os homens são posicionados em decúbito dorsal horizontal, com hiperextensão de cerca de 15 graus. O posicionamento das mulheres pode ser diverso, mas preferencialmente usamos posição semiginecológica, pois proporciona acesso fácil à vagina e uretra, caso haja necessidade no ato operatório. Todo o abdômen abaixo da linha intermamilar deve ser preparado nos homens, até a altura da sínfise púbica (genitália masculina), e nas mulheres deve ser preparada também a vagina.

A incisão normalmente utilizada para o acesso à cavidade abdominal é mediana, que se estende da sínfise púbica até cerca de 2 cm acima da cicatriz umbilical, embora em muitos casos uma incisão infraumbilical seja suficiente, e possa proporcionar uma exposição adequada do campo operatório. A exploração da cavidade abdominal deve ser realizada em busca de metástases hepáticas, implantes peritoneais, linfadenomegalias retroperitoneais volumosas, ou acometimento de órgãos adjacentes.

Procedemos a abertura por planos até o espaço pré-peritoneal. Na altura da cicatriz umbilical se insere o ligamento umbilical médio, que é o remanescente do úraco. O remanescente uracal deve ser retirado com a peça cirúrgica, assim como o peritônio que recobre a bexiga. Nesse momento, a dissecção se estende a partir da cicatriz umbilical, incisando o peritônio lateralmente até o nível dos forames inguinais.

A bexiga e a gordura perivesical são então dissecadas, até exposição da fáscia endopélvica e da musculatura do assoalho pélvico. O espaço anterior e lateral à bexiga pode ser facilmente dissecado com manobras de dissecção romba, pois se constitui de tecido conectivo frouxo. Em pacientes com manipulação cirúrgica prévia desta região, como por exemplo cistostomia ou prostatectomia, essa dissecção pode oferecer dificuldade em função de aderências. Incisão de cistectomia parcial prévia, se houver, deve ser retirada em bloco com a peça cirúrgica.

Para uma exposição adequada do retroperitônio, o cólon direito é mobilizado até a visualização do ureter e dos vasos gonadais à direita, e também dos grandes vasos. O sigmoide também é mobilizado com a abertura da linha de Toldt, e é criada uma janela abaixo do mesocólon até a altura da origem da artéria mesentérica inferior, comunicando com lado direito do retroperitônio. Através dessa abertura, o ureter esquerdo é passado para o lado direito para a confecção da anastomose uretero-enteral da derivação urinária. Com a realização dessas manobras o retroperitônio está exposto e preparado para a realização da linfadenectomia.

Para manter exposição adequada do campo operatório, podemos utilizar um afastador autostático para a parede abdominal, as alças de intestino delgado são então envoltas em compressas úmidas, e alojadas nos abdômen superior, juntamente com o cólon direito. Para manter as alças posicionadas podemos utilizar um afastador maleável envolto em uma compressa, que deve ser moldado em forma arqueada e colocado de um lado a outro da cavidade, com a parte convexa segurando as alças intestinais. Deve-se tomar cuidado para que não ocorra compressão dos grandes vasos por esse afastador, e nem para que ocorra compressão inadequada das alças intestinais.

Dissecção e ligadura dos ureteres

Os ureteres são identificados na altura do cruzamento com os vasos ilíacos, e são cuidadosamente dissecados em sua porção proximal junto dos vasos ilíacos, evitando-se manipulação excessiva, o que pode causar desvasculariza-

ção na sua parte proximal. Distalmente, podem ser dissecados até abaixo do seu cruzamento com as artérias vesicais superiores. Então são ligados distalmente, para se evitar disseminação tumoral, e seccionados. Após, os ureteres são mobilizados cranialmente, permitindo exposição adequada dos vasos ilíacos, e porção inferior dos grandes vasos. Nas mulheres, após a ligadura e secção dos ureteres, deve-se isolar e ligar os infundíbulos pélvicos, o que permite mobilizar os anexos uterinos. A circulação colateral dos ureteres proveniente dos vasos gonadais deve ser preservada, pois pode manter viável a porção ureteral abaixo dos vasos ilíacos. Esse detalhe é importante principalmente em pacientes com radioterapia pélvica prévia, nos quais o terço distal do ureter pode sofrer efeitos actínicos, o que aumenta o risco de complicações da anastomose uretero-enteral.

Recorrências em trato urinário alto após cistectomia variam entre 1 e 6% dos pacientes submetidos a cistectomia radical.[14,15] Um dos fatores de risco para que isso ocorra é o comprometimento da margem ureteral distal. Um fragmento de margem distal do ureter pode ser retirado e enviado para análise patológica por exame de congelação, para assegurar que a margem esteja livre de neoplasia. Essa medida visa minimizar a recorrência tumoral na região da anastomose uretero-entérica e mesmo no trato urinário superior. No entanto, o papel do exame de congelação das margens ainda é controverso. Schumacher et al. demonstraram que as recorrências normalmente acontecem em localizações distantes da anastomose uretero-enteral, e também mostrou em sua casuística não haver correlação entre o exame de congelação e o exame patológico com a margem fixada com parafina.[16]

Raj et al. mostraram em sua casuística de 1330 pacientes, envolvimento ureteral em 13% dos casos. A probabilidade de recidiva da doença na anastomose e no trato superior foi de 2% e 13% respectivamente, e evidência de envolvimento ureteral ou margem ureteral comprometida tiveram associação com maior probabilidade de recorrência da doença no trato urinário superior, porém não tiveram associação com recidiva de doença na anastomose ou sobrevida.[17] Em publicação de 2010, Tollefson et al. relataram margens ureterais positivas em 12,7% dos casos, porém a positividade caiu para somente 2,2% após o exame patológico final. Além disso, não houve associação entre positividade das margens e sobrevida câncer-específica ou sobrevida global.[18]

Ligadura dos pedículos vesicais

A bexiga é irrigada por 2 ramos arteriais principais, originados do tronco anterior da artéria ilíaca interna. São eles: (1) a artéria vesical superior, que se origina da porção proximal da artéria umbilical obliterada, e irriga também vesículas seminais e dutos deferentes; (2) ramos arteriais vesicais inferiores, que irrigam o ureter distal, a base da bexiga, a próstata, e as vesículas seminais. Nas mulheres eles irrigam o ureter, a base da bexiga e a vagina. Além desses dois ramos principais, a bexiga pode ter irrigação arterial proveniente de outros ramos vindos da artéria ilíaca interna. Assim, na prática se diz que a bexiga possui irrigação pelo pedículo lateral e pedículo posterior.

Quando a bexiga é dissecada pelo espaço retovesical, esses pedículos se localizam lateralmente. Em relação aos ureteres, localizam-se posteromedialmente. Esses pedículos formam os ligamentos lateral e posterior nos homens, e parte do ligamento cardinal e uterossacral nas mulheres. As veias que drenam a bexiga coalescem no plexo vesical e drenam para as veias ilíacas internas. Nos homens, parte da drenagem vesical e da próstata se faz pelo plexo venoso dorsal peniano, e nas mulheres pela veia dorsal do clitóris.

A ligadura dos pedículos vesicais laterais pode ser feita com uma manobra de pinçamento dos pedículos entre os dedos médio e indicador. Com dissecção romba digital passamos o dedo percorrendo a face medial do ramo anterior da artéria hipogástrica, e posteriormente aos ramos vesicais anteriores. Com essa manobra conseguimos isolar a irrigação dos órgãos pélvicos anteriores, e podemos ligar todo esse pedículo até encontrarmos a fáscia endopélvica.

Nos homens, após a ligadura dos pedículos laterais, a peça cirúrgica é tracionada cranial e anteriormente, com abaixamento do reto, ocorrendo exposição da reflexão peritonial no recesso retovesical (fundo de saco de Douglas). Procedemos a abertura do peritônio do fundo de saco, e então dissecamos o espaço entre o reto e as vesículas seminais e próstata, com a abertura da reflexão peritonial (fáscia de Denonvilliers). Procedemos a ligadura dos pedículos vesicais posteriores, e prosseguimos a dissecção posteriormente à próstata até o ápice prostático.

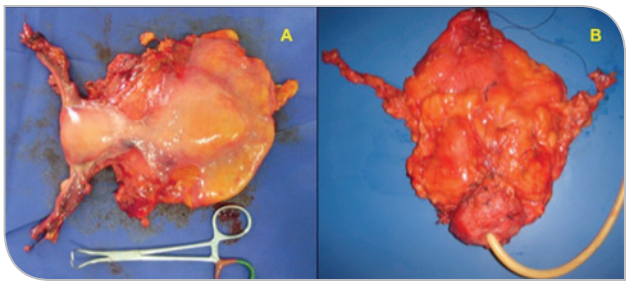
Nas mulheres abrimos a peritônio do fundo de saco uterino, e identificamos a parede vaginal posterior ao colo uterino. Procedemos a abertura da parede vaginal posterior e anterior, e desse modo podemos isolar os pedículos vesicais posteriores. A parede vaginal anterior pode ser excisada juntamente com a peça cirúrgica, ou dissecada e preservada. Os pedículos posteriores são ligados até o assoalho pélvico onde identificamos a uretra. Em casos em que o tumor acomete o assoalho da bexiga, ou parede posterior, a parede vaginal anterior deve ser retirada, como margem de segurança, deixando-se cerca de 1 cm de parede vaginal para que esta seja fechada com segurança. Para o fechamento da vagina, o retalho posterior remanescente é dissecado, e então dobrado em cima do coto anterior, e por fim suturado. Nesses casos ocorre encurtamento significativo da vagina, podendo interferir na qualidade de vida relacionada à atividade sexual.

Dissecção anterior

Quando a dissecção posterior está completa, devemos proceder a dissecção anterior, que no homem envolve a abertura da fáscia endopélvica, e ligadura do complexo dorsal, com exposição da uretra, permitindo dissecção do ápice prostático. Feito isso, a uretra é dissecada e seccionada, e a peça cirúrgica é retirada (Figura 1). Devemos tomar

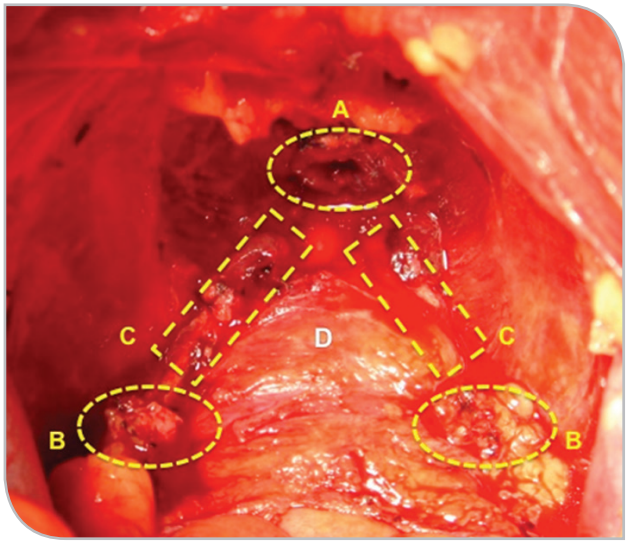
cuidado na dissecção do ápice prostático e uretra a fim de evitar manipulação excessiva da musculatura do assoalho pélvico e rabdomioesfíncter urinário, principalmente se a intenção é a reconstrução urinária ortotópica continente (Figura 2). Caso a derivação urinária seja uma ureteroileostomia, devemos dissecar toda a uretra e seccioná-la mais distalmente para que não fique remanescente na pelve. A margem uretral pode ser submetida a exame de congelação para verificar se está livre de neoplasia.

Figura 1. *Fotos de peças cirúrgicas de cistectomia radical. (A) Cistectomia radical em mulheres: útero e anexos, e bexiga . (B) Cistectomia radical em homens: bexiga e próstata.*



Núcleo de Urologia – Hospital A.C. Camargo.

Figura 2*. Aspecto da dissecção pélvica após cistoprostatectomia radical. (A) Uretra dissecada. (B) Ligadura dos pedículos posteriores. (C) Posição dos feixes vasculonervosos. (D) Parede do reto.*



Núcleo de Urologia – Hospital A.C. Camargo.

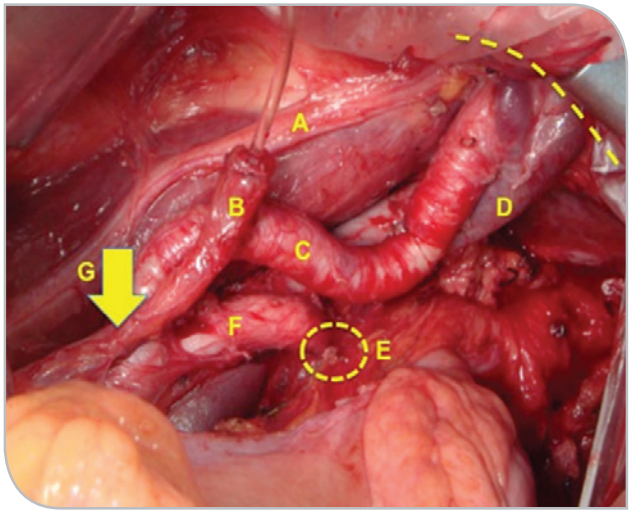
Nas mulheres devemos ligar a veia clitoridiana, expor e dissecar a uretra, e então seccioná-la para retirada da peça cirúrgica (Figura 1). Quando planejamos a reconstrução com neobexiga ortotópica em mulheres, devemos dissecar o mínimo possível a região anterior da uretra e deixar a fáscia endopélvica intacta para que não ocorra lesão à inervação e musculatura do esfíncter urinário. Em pacientes com pelve irradiada, um retalho de omento pode ser utilizado para recobrir a sutura vaginal, e separá-la da neobexiga a fim de reduzir o risco de fístulas.

Linfadenectomia

A linfadenectomia pode ser realizada antes ou depois da remoção da peça cirúrgica da cistectomia, e existe consenso na literatura de que a linfadenectomia pélvica deva ser realizada em caráter de estadiamento. O limite superior do campo da linfadenectomia tem sido alvo de questionamentos recentes, com alguns estudos sugerindo que a realização de linfadenectomia com campo estendido tenha melhor poder de estadiamento, porém com papel curativo ainda incerto.[19-22]

Para expor o campo para a linfadenectomia, o peritônio parietal é incisado da altura da bifurcação dos ilíacos até o ligamento de Cooper, tomando-se cuidado para evitar lesão inadvertida do nervo genitofemoral. A linfadenectomia pélvica clássica se inicia em nível do cruzamento do ureter com os vasos ilíacos, e inclui todo o tecido linfático ao redor dos vasos ilíacos externos até o nível do ligamento de Cooper, incluindo o linfonodo de Cloquet. O limite lateral da dissecção são os nervos genitofemorais, devendo incluir no limite medial a fossa obturadora e os linfonodos anteriores aos vasos hipogástricos (Figura 3).

Figura 3. *Aspecto da linfadenectomia para cistectomia radical. (A) Nervo genitofemoral. (B) Ureter seccionado. (C) Artéria ilíaca externa. (D) Veia ilíaca externa. (E) Ligadura da artéria vesical superior. (F) Artéria ilíaca interna. (G) Cruzamento do ureter com a artéria ilíaca comum.*



Núcleo de Urologia – Hospital A.C. Camargo.

Há certa controvérsia na literatura em relação ao que é linfadenectomia estendida e superestendida. A linfadenectomia pode estender-se superiormente até junto da artéria mesentérica inferior, com realização da limpeza dos linfonodos ao redor da aorta e da cava até a bifurcação dos vasos ilíacos. Os limites laterais nessa dissecção são os vasos gonadais. Nesses moldes, é chamada atualmente de linfadenectomia superestendida. Na linfadenectomia estendida, o limite superior da dissecção é a bifurcação dos grandes vasos, e na linfadenectomia clássica, o limite superior é a altura da bifurcação dos vasos ilíacos comuns.[22-24]

Devemos tomar cuidado para que toda a fossa obturadora seja limpa, com preservação do nervo obturatório.

Para isso devemos esqueletizar os vasos ilíacos externos e então tracioná-los medialmente com cuidado, expondo assim toda a fossa obturadora. Especial atenção deve ser dada aos ramos arteriais e venosos para o músculo psoas, que podem ser fonte de sangramento e devem ser ligados. Os vasos hipogástricos devem ser dissecados a fim de expor os ramos da irrigação visceral pélvica anterior.

A linfadenectomia deve incluir a região pré-sacral, logo abaixo da bifurcação dos vasos ilíacos, anteriormente ao promontório sacral, que pode ser melhor acessada após a retirada da peça cirúrgica. Recomenda-se que os linfonodos dissecados em cada região sejam enviados separadamente para análise patológica, o que otimiza a contagem de linfonodos pela equipe de patologia.[25]

Técnicas poupadoras de nervos

A cistectomia radical realizada da forma padrão tem índices de impotência de praticamente 100%. Após os estudos da neuroanatomia pélvica conduzidos por Schlegel e Walsh, algumas modificações técnicas foram introduzidas na cistectomia, preservando o feixes vasculonervosos no intuito de preservar a função erétil e melhorar a continência após reconstrução com neobexiga.[26]

Em pacientes submetidos a cistectomia radical e neobexiga ileal, séries publicadas relatam índices de preservação de continência diurna de 90% a 100%, e continência noturna de 31% a 95%. Em pacientes previamente potentes, os índices de preservação da potência foram 80% a 100%.[27]

Uma variação técnica da cistectomia poupadora de nervos, deixa a vesícula seminal, preservando ou não a cápsula prostática.[28] Ong et al. analisaram 31 pacientes operados com esse técnica, com tempo de seguimento médio de 18 meses, e 27 de 29 (93%) pacientes analisados apresentavam continência diurna, e 19 de 29 (66%) pacientes apresentavam continência noturna. Nesse mesmo estudo 15 de 19 (79%) pacientes avaliados apresentavam-se potentes, 9 usando medicação oral. Houve 1 caso de recorrência pélvica (3%), e 4 casos de recorrência a distância (13%).

Deve-se ter em mente que preservar partes da próstata confere risco de adenocarcinoma oculto entre 23% e 54%, sendo que até 29% pode ser clinicamente significativo, levando a recorrência local e metástases. Carcinoma urotelial também pode estar presente na próstata, e uma série retrospectiva de pacientes submetidos a cistoprostatectomia, mostrou que somente 26 a 33% não apresentavam adenocarcinoma nem carcinoma urotelial na próstata.[29-32]

As técnicas de preservação de continência e potência, podem ser aplicadas em pacientes selecionados, e mesmo assim devemos tomar todo o cuidado para minimizar o risco de um segundo tumor primário sincrônico durante a avaliação pré-operatória.

Cuidados pós-operatórios

Os cuidados pós-operatórios depois de cistectomia radical devem seguir uma rotina bem orientada, com a colaboração máxima de todos os profissionais envolvidos no processo.[33]

O principal fator de risco para o câncer de bexiga é o tabagismo, e por isso são muito frequentes as comorbidades cardíacas e pulmonares. É muito frequente que o pós-operatório imediato seja realizado em ambiente de terapia intensiva, uma vez que os pacientes necessitam de monitorização cardíaca, e manejo do balanço hidroeletrolítico. A perda de fluidos para o terceiro espaço é muito intensa, especialmente nos primeiros dias do período pós-operatório.

Outros cuidados importantes são: (1) profilaxia para trombose venosa e profunda e tromboembolia pulmonar. Para isso devemos utilizar heparina subcutânea ou heparinas de baixo peso molecular e uso de meias compressivas. Quando necessário, podemos lançar mão de dispositivos de compressão intermitente dos membros inferiores; (2) profilaxia para úlcera gástrica por estresse, com bloqueadores H2; (3) profilaxia anti-infecciosa com antibiótico de amplo espectro por pelo menos 24 horas; (4) prevenção contra complicações pulmonares, instituindo fisioterapia respiratória precocemente, e incentivando deambulação precoce.

Analgesia também é uma preocupação, já que proporciona melhora da expansão pulmonar, e possibilita a deambulação. A analgesia pode ser feita por cateter epidural, ou via endovenosa com dispositivo controlado pelo paciente, o que reduz a carga de analgésicos opioides usados.

Retorno do funcionamento intestinal é uma preocupação. Por isso, devemos evitar o uso de analgésicos opioides, ou suspender seu uso assim que possível. Analgésicos anti-inflamatórios não esteroidais são úteis, porém também devem ser usados com parcimônia, em função de risco de complicações gastrointestinais e renais.

Sonda nasogástrica geralmente é usada no período intraoperatório para descompressão gástrica e intestinal, e durante muito tempo foi mantida no período pós-operatório. A justificativa para esta conduta tinha como propósito evitar complicações como náuseas e vômitos, aspiração de conteúdo gástrico, deiscência de anastomose intestinal, e deiscência de ferida operatória. No entanto, o uso de sonda nasogástrica é associado com aumento de complicações pulmonares, como refluxo gastroesofágico e distúrbios hidroeletrolíticos. Atualmente o papel da sonda nasogástrica tem sido revisto, sendo retirada ainda na sala cirúrgica.[34-36]

Antes do fechamento da cavidade, e após a confecção da derivação urinária, é preconizado deixar um dreno com sistema de sucção fechado próximo da derivação, no intuito de minimizar complicações decorrentes de fístula urinária se houver. Monitorização de sonda e outros drenos dependem do tipo de derivação urinária realizada.

Complicações

Nas últimas décadas, a mortalidade e morbidade relacionadas com a cistectomia radical apresentaram redução significativa. Apesar disso, ainda é uma cirurgia com morbidade importante. Na literatura médica encontramos taxas de complicação que vão de 5,2% a 64%.[37-42]

A gama de complicações relacionadas à cistectomia radical é ampla. Por isso, é recomendável que seja usado algum sistema padronizado para a classificação das complicações, o que permite comparação entre casuísticas. Um dos sistemas mais utilizados é o descrito por Dindo e Clavien,[43] que divide as complicações em 5 graus.

Atualmente as complicações após cistectomia radical podem ser classificadas em precoces, que são as que ocorrem em até 90 dias da cirurgia, e complicações tardias, que ocorrem após 90 dias da cirurgia, e a mortalidade é relatada em 30 e 90 dias após da cirurgia. Em série retrospectiva recente, Shabsigh et al. reportaram que 64% dos pacientes apresentam alguma complicação após cistectomia radical dentro de 90 dias após a cirurgia. Nesse mesmo grupo, 13% apresentaram complicação importante (≥ grau 3, na classificação do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*).[41] A maioria das complicações descritas foram gastrointestinais (29%), seguidas de complicações infecciosas (25%) e complicações de ferida operatória (15%). A mortalidade em 30 dias foi 1,5%. Em pacientes idosos (≥ 70 anos), a taxa de complicações pode ser ainda maior, chegando a 72%, com 17% de complicações de alto grau e taxa de mortalidade de 3,4% em 30 dias.[42]

Um dos principais fatores de risco para complicações é a idade, embora a idade cronológica seja menos importante que a idade fisiológica. Outros fatores de risco para complicações são: sexo feminino, cirurgia abdominal prévia, doença extravesical, e radioterapia prévia. Pacientes com comorbidades associadas, como doenças neurológicas, doenças cardiopulmonares, insuficiência renal crônica, doenças autoimunes, e doenças intestinais, possuem risco aumentado de morbidade.[44]

As complicações podem estar relacionadas com a cistectomia, com a linfadenectomia, com a anastomose entérica ou com a derivação urinária. Íleo paralítico é a complicação gastrointestinal mais comum, enquanto obstrução intestinal e fistula anastomótica ocorrem em cerca de 8,7% dos pacientes. A linfadenectomia predispõe ao surgimento de linfoceles em 5% dos pacientes.[34] Sangramento pode ser uma complicação importante, com taxas de transfusão podendo chegar a 30% em algumas séries.[45] Entre as complicações médicas estão tromboembolia (trombose venosa profunda e tromboembolia pulmonar), complicações cardíacas (infarto e arritmias), pulmores (atelectasias e pneumonias), infecciosas (sepse), e complicações renais (insuficiência renal aguda).

A maioria das complicações após a cistectomia radical está associada com a derivação urinária, que usa segmentos intestinais para a restauração do fluxo urinário. Diversos fatores podem influenciar a taxa, o tipo, e gravidade das complicações após a cistectomia radical, entre eles: fatores relacionados ao doente e suas comorbidades, habilidade e experiência do cirurgião, volume de cirurgias do hospital, e tipo de derivação urinária escolhida.[44]

Resultados oncológicos

Os objetivos oncológicos principais da cistectomia radical são: (1) obter controle locorregional da doença, (2) minimizar o risco de aparecimento de metastases, (3) otimizar a sobrevida do doente.

A incidência de tumores confinados à bexiga, sem comprometimento linfonodal, ou seja, estádios patológicos pTis, pTa, pT1 e pT2, pode variar entre 48% e 67%.[7,46-48] A sobrevida livre de recorrência nesses paciente com doença órgão-confinada e sem acometimento linfonodal pode chegar a 85% em 5 anos.[7]

Tumores com extensão extravesical (não órgão-confinados), sem acometimento linfonodal, tem incidência relatada entre 33% e 52% dos pacientes, e incluem o Estádios pT3a, pT3b, pT4a e pT4b N0.[7,46-48] Tumores estádio pT3 N0 possuem sobrevida câncer-específica de 65,2% em 5 anos, e tumores pT4 N0 possuem sobrevida de 48,5% em 5 anos.[48]

Presença de margens positivas é fator de risco para recidiva local e metástases, podendo levar o paciente a óbito, a despeito de tratamento de resgate oferecido (radioterapia ou quimioterapia). Presença de margens positivas dependem do estádio do tumor primário, e as taxas de positividade descritas na literatura variam de 2% a 10%, em séries de centros de alto volume.[49]

Novara et al. em estudo retrospectivo multicêntrico com 4.400 pacientes, apresentaram taxa de margem positiva em 6,3%. Em análise univariada, presença de margem comprometida apresentou associação significativa com alto grau tumoral, invasão linfovascular, metástase linfonodal, e estádios pT avançados (pT3 e pT4) ($p<0,001$). Pacientes com margens livres tiveram sobrevida livre de recorrência e sobrevida câncer-específica de 62,8% e 69% respectivamente. Enquanto pacientes com margens comprometidas, apresentam sobrevida livre de recorrência, e sobrevida câncer-específica de 21,6% e 26,4% respectivamente. Na análise multivariada, a presença de margens comprometidas foi fator independente de prognóstico, relacionado com aumento de recorrência e maior mortalidade câncer-específica. Além disso, presença de margens positivas, foi fator independente de prognóstico também nos subgrupos pT3 N(-/+), pT4 N (-/+), e N positivo.[50]

A presença de comprometimento linfonodal é o principal fator prognóstico do câncer de bexiga. Na literatura temos incidência de 18% a 24% dos pacientes submetidos a cistectomias radicais, com sobrevida em 5 anos entre 21% e 32% (Tabela 1).

Tabela 1. Incidência de envolvimento linfonodal e sobrevida global (SG) em 5 anos após cistectomia radical.

Referência's	% linfonodos positivos	% SG
Stein et al. 2001[7]	24	31
Madersbacher et al. 2003[46]	24	26
Hautmann et al. 2012[38]	18	22,4
Shariat et al. 2006[47]	23	21,6
Yafi et al. 2011 [51]	23	32
Ghoneim et al. 2008[52]	20,4	27,3

Estudos retrospectivos mostram que a linfadenectomia estendida pode aumentar a sobrevida dos pacientes com câncer de bexiga.[53,54] Esse assunto foi abordado em dois estudos recentes interinstitucionais, comparando casuísticas homogêneas e com controle de qualidade cirúrgico adequado. Dhar et al. compararam a linfadenectomia padrão (limite superior na bifurcação dos vasos ilíacos comuns), que foi realizada na *Cleveland Clinic*, com a linfadenectomia estendida até bifurcação dos grandes vasos, realizada na *Universidade de Bern*. Houve aumento de 2 vezes na taxa de linfonodos positivos nos pacientes submetidos a linfadenectomia estendida, sugerindo que a linfadenectomia padrão pode subestadiar os doentes com câncer de bexiga. Os paciente submetidos a linfadenectomia estendida tiveram maior sobrevida livre de recorrência em 5 anos (49% linfadenectomia estendida *versus* 19% linfadenectomia padrão; $p < 0,0001$), independente do estádio patológico final (pN0-2) para pacientes com doença pT2 e pT3.[55]

Zehnder et al. compararam em estudo subsequente, as casuísticas da *Universidade de Bern* e da *Universidade do Sul da Califórnia* (USC). Na USC a linfadenectomia é feita no molde chamado superestendido, ou seja, até a altura da origem da artéria mesentérica inferior. A taxa de recorrência local e a distância nas duas casuísticas foi de 38%. A sobrevida livre de recorrência para pacientes com estádio pT2N0-2 (Bern: 67% *versus* USC: 57%; $p = 0,05$) e pT3N0-2 (Bern: 34% *versus* USC: 32%; $p = 0,44$), foram similares. Não houve diferença interinstitucional após estratificação por estádio tumoral e por estádio linfonodal, a despeito de diferenças com relação à contagem de linfonodos total e linfonodos comprometidos removidos, e pelo fato de mais pacientes da USC terem recebido quimioterapia adjuvante (Bern: 11% *versus* USC:35%; $P < 0,001$).[21]

Roth et al. demonstraram em estudo com base em linfocintilografia que a drenagem linfática da bexiga é complexa, e que é feita preferencialmente pelos linfonodos pélvicos. Estudos de localização com relação à linfadenectomia, mostraram que não ocorre comprometimento linfonodal extrapélvico, sem comprometimento de linfonodos pélvicos.[56]

Leissner et al. definiram a 3 níveis anatômicos para a linfadenectomia. Nível I corresponde à linfadenectomia padrão, nível II inclui os linfonodos até a bifuracação dos grandes vasos, e nível III incluindo os linfonodos paraórticos e paracavais abaixo da origem da artéria mesentérica inferior. O estudo descreveu que se há uma metástase linfonodal no nível I, existe acometimento linfonodal em nível II em 57%, e em nível III em 31% dos casos. Em pacientes com comprometimento linfonodal em nível II, 35% dos casos possuem linfonodos positivos no nível III. Linfonodos positivos no nível III foram encontrados e pelo menos 9 linfonodos comprometidos nos níveis I e II.[57]

Para a relação entre o número de linfonodos dissecados e sobrevida, vários autores sugerem um número mínimo de linfonodos a ser dissecado.[58,54,22] Porém vários fatores podem alterar esse número, como por exemplo o número de linfonodos do próprio paciente, a experiência do cirurgião, se os linfonodos são enviados em separado ou em bloco com a peça cirúrgica, e a experiência do patologista. Desse modo, devemos dar importância maior ao campo da dissecção, assegurando para que todos esses campos sejam dissecados de modo correto e efetivo.[59,22]

Referências

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013; 63(1):11-30.
2. Prout G, Marshall VF. The prognosis with untreated bladder tumors. Cancer. 1956 May-Jun; 9(3):551-8.
3. Herr HW, Dotan Z, Donat SM, Bajorin DF. Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol. 2007 Feb; 177(2):437-43.
4. Khurana KK, Garcia JA, Tendulkar RD, Stephenson AJ.Multidisciplinary management of patients with localized bladder cancer.Surg Oncol Clin N Am. 2013 Apr;22(2):357-73.
5. Nagele U, Anastasiadis AG, Merseburger AS, et al. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. World J Urol. 2007; 25:401-5.
6. Whitmore WF Jr, Marshall VF. Radical surgery for carcinoma of the urinary bladder; one hundred consecutive cases four years later. Cancer. 1956 May-Jun;9(3):596-608.
7. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol. 2001;19:666-75.
8. Stein JP, Skinner DG. Surgical atlas: radical cystectomy. BJU Int. 2004;94(1):197-221.
9. Wren SM, Ahmed N, Jamal A, Safadi BY. Preoperative oral antibiotics in colorectal surgery increase the rate of Clostridium difficile colitis. Arch Surg. 2005 Aug;140(8):752-6.
10. Cannon JA, Altom LK, Deierhoi RJ, Morris M, Richman JS, Vick CC, Itani KM, Hawn MT. Preoperative oral antibiotics reduce surgical site infection following elective colorectal resections. Dis Colon Rectum. 2012 Nov;55(11):1160-6.
11. Xu R, Zhao X, Zhong Z, Zhang L. No advantage is gained by preoperative bowel preparation in radical cystectomy and ileal conduit: a randomized controlled trial of 86 patients. Int Urol Nephrol. 2010 Dec;42(4):947-50.
12. Large MC, Kiriluk KJ, DeCastro GJ, Patel AR, Prasad S, Jayram G, Weber SG, Steinberg GD. The impact of mechanical bowel preparation on postoperative complications for patients undergoing cystectomy and urinary diversion. J Urol. 2012 Nov;188(5):1801-5.
13. Clément C, Rossi P, Aissi K, Barthelemy P, Guibert N, Auquier P, Ragni E, Rossi D, Frances Y, Bastide C. Incidence, risk profile and morphological pattern of lower extremity venous thromboembolism after urological cancer surgery. J Urol. 2011 Dec;186(6):2293-7.
14. Schumacher MC, Studer UE. Ureteric frozen sections during radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder--to do or not to do ?BJU Int. 2009; 103(9):1149-50.

15. Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. J Urol. 2012;188(6):2046-54.
16. Schumacher MC, Scholz M, Weise ES, et al. Is there an indication for frozen section examination of the ureteral margins during cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder ? J Urol. 2006;176:2409-13.
17. Raj GV, Tal R, Vickers A et al. Significance of intraoperative ureteral evaluation at radical cystectomy for urothelial cancer. Câncer. 2006;107:2167-72.
18. Tollefson MK, Blute ML, Farmer SA, Frank I. Significance of distal ureteral margin at radical cystectomy for urothelial carcinoma.J Urol. 2010;183(1):81-6.
19. Bruins HM, Huang GJ, Cai J, et al. Clinical outcomes and recurrence predictors of lymph node positive urothelial cancer after cystectomy. J Urol. 2009;182:2182-7.
20. Bochner BH, Cho D, Herr HW, et al. Prospectively packaged lymph node dissections with radical cystectomy: evaluation of node count variability and node mapping. J Urol. 2004; 172:1286-90.
21. Dangle PP, Gong MC, Bahnson RR, et al. How do commonly performed lymphadenectomy templates influence bladder cancer nodal stage ? J Urol. 2010;183(2):499-503.
22. Svatek R, Zehnder P. Role and extent of lymphadenectomy during radical cystectomy for invasive bladder cancer. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22328190" \o "Current urology reports." Curr Urol Rep. 2012; 13(2):115-21.
23. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, et al. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. J Urol. 2008; 179(3):873-8.
24. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. J Urol. 2011;186(4):1261-8.
25. Stein JP, Penson DF, Cai J, et al. Radical cystectomy with extended lymphadenectomy: evaluating separate package versus en bloc submission for node positive bladder cancer. J Urol. 2007;177(3):876-81.
26. Schlegel PN, Walsh PC. Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. J Urol. 1987 Dec;138(6):1402-6.
27. Colombo R, Hautmann RE. Open to debate: The motion: seminalnerve sparing radical cystectomy is an efficacious and safe treatment for selected bladder cancer patients. Eur Urol. 2008; 53:203-7.
28. Ong CH, Schmitt M, Thalmann GN, Studer UE. Individualized seminal vesicle sparing cystoprostatectomy combined with ileal orthotopic bladder substitution achieves good functional results. J Urol. 2010; 183:1337-41.
29. Abdelhady M, Abusamra A, Pautler SE, Chin JL, Izawa JI. Clinically significant prostate cancer found incidentally in radical cystoprostatectomy specimens. BJU Int. 2007;99:326-9.
30. Weizer AZ, Shah RB, Lee CT, et al. Evaluation of the prostate peripheral zone/capsule in patients undergoing radical cystoprostatectomy: defining risk with prostate capsule sparing cystectomy. Urol Oncol. 2007; 25:460-4.
31. Pettus JA, Al-Ahmadie H, Barocas DA, et al. Risk assessment of prostatic pathology in patients undergoing radical cystoprostatectomy. Eur Urol. 2008; 53:370-5.
32. Gakis G, Schilling D, Bedke J, Sievert KD, Stenzl A. Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: implications for apex-sparing surgery. BJU Int. 2010; 105:468-71.
33. Pruthi RS, Chun J, Richman M. Reducing time to oral diet and hospital discharge in patients undergoing radical cystectomy using a perioperative care plan. Urology. 2003; 62(4):661-665.
34. Park HK, Kwak C, Byun S, Lee E, Lee SE. Early removal of nasogastric tube after cystectomy with urinary diversion: does postoperative ileus risk increase ? Urology. 2005;65:905–908.
35. Vermeulen H, Storm-Versloot MN, Bush ORC, Ubbink DT. Nasogastric intubation after abdominal surgery. Archives of Surgery. 2006;141:307-314.
36. Maffezzini M, Campodonico F, Canepa G, Gerbi G, Parodi D. Current perioperative management of radical cystectomy with intestinal urinary reconstruction for muscle-invasive bladder cancer and reduction of the incidence of postoperative ileus.Surg Oncol. 2008;17(1):41-8.
37. Novara G, De Marco V, Aragona M, et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. J Urol. 2009;182:914-21.
38. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol. 2012 May;61(5):1039-47.
39. Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D, et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. Eur Urol. 2007;51:397-402.
40. Isbarn H, Jeldres C, Zini L, et al. A population based assessment of perioperative mortality after cystectomy for bladder cancer. J Urol. 2009;182(1):70-77.
41. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. Eur Urol. 2009;55(1):164-74.
42. Froehner M, Brausi MA, Herr HW, et al: Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. Eur Urol 2009; 56(3):443-454.
43. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004;240:205-13.
44. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, Lerner SP, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. Eur Urol. 2010 Jun;57(6):983-1001.
45. Chang SS, Smith JA Jr, Wells N, Peterson M, et al. Estimated blood loss and transfusion requirements of radical cystectomy. J Urol. 2001 Dec;166(6):2151-4.
46. Madersbacher S, Hochreiter F, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today: a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J Clin Oncol. 2003;21:690-6.
47. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. J Urol.2006;176(6):2414-22.
48. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. World J Urol. 2006;24:305-14.
49. Thalmann GN, Stein JP. Outcomes of radical cystectomy. BJU Int. 2008 Nov;102(9 Pt B):1279-88.
50. Novara G, Svatek RS, Karakiewicz PI, et al. Soft tissue surgical margin status is a powerful predictor of outcomes after radical cystectomy: a multicenter study of more than 4,400 patients. J Urol. 2010 Jun;183(6):2165-70.
51. Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. BJU Int.2011;108(4):539-45.
52. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. J Urol. 2008 Jul;180(1):121-7
53. Steven K, Poulsen AL. Radical cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy: survival of patients with lymph node metastasis above the bifurcation of the common iliac vessels treated with surgery only. J Urol. 2007;178:1218-23.
54. Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy.Cancer. 2008; 112(11): 2401-8.
55. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, et al. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. J Urol. 2008;179:873-8.
56. Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879039" \o "European urology." Eur Urol. 2010;57(2):205-11.
57. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. J Urol 2004;171:139–44.
58. Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, et al. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: Can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed?. Cancer. 2006;107:2368-74.
59. Dorin RP, Daneshmand S, Eisenberg MS, et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. Eur Urol. 2011 Nov;60(5):946-52.

Capítulo 123

Dr. Miguel Srougi
Dr. Alberto A. Antunes

Prostatectomia radical retropúbica aberta

Palavras-chave: câncer da próstata, prostatectomia radical, prostatectomia aberta, técnica cirúrgica

Introdução

Estatísticas norte-americanas indicam que 16,2% dos homens desenvolverão câncer de próstata se acompanhados até o fim da vida.[1] Ao lado de número tão assustador, postam-se dados mais alentadores. Em 81% desses pacientes a doença é identificada em fases precoces, confinada à próstata e 100% deles estarão vivo após cinco anos[1], provavelmente em decorrência da longa história natural da doença e da eficiência dos métodos atuais de tratamento dessa neoplasia.

A elevada frequência do câncer da próstata e a alta prevalência de doença localizada transformaram a prostatectomia radical num dos procedimentos mais executados na prática urológica. Mais de 60% dos novos casos descobertos atualmente são tratados com cirurgia radical[2,3], o que justifica o esforço de todos os urologistas no sentido de dominar e executar essa intervenção com elevado grau de proficiência, redundando em elevados índices de cura da doença. Essa ideia é confirmada por muitos estudos qualificados e inclusive por dados recentes, demonstrando sobrevida câncer-específica de 85% após 25 anos de seguimento de pacientes submetidos a prostatectomia radical.[4]

Proposta pela primeira vez em 1905 por Young, como forma de tratar câncer da próstata, o entusiasmo por sua utilização ganhou grande ímpeto quando se descreveram modificações que permitiam sua execução por via retropúbica, à qual os urologistas estão mais familiarizados.[5] Quando Walsh e col., por meio de estudos anatômicos refinados[6-8], introduziram modificações adicionais, a morbidade da intervenção, especialmente incontinência urinária e impotência sexual foi reduzida significativamente. Realmente, o maior conhecimento da anatomia venosa local, principalmente da veia dorsal do pênis e do plexo de Santorini[5], permite que a prostatectomia seja realizada com menor sangramento, o que facilita a exposição e preservação das estruturas locais (Figura 1). Ademais, a descrição detalhada da anatomia da fáscia pélvica lateral e suas inter-relações com a próstata e com os feixes dos corpos cavernosos (Figura 2), diminuiu os riscos de lesão inadvertida dessas estruturas e tem permitido a preservação da potência sexual em quase 80% dos pacientes submetidos à intervenção.[9]

Figura 1. *Anatomia do complexo venoso de Santorini, que envolve a próstata.*

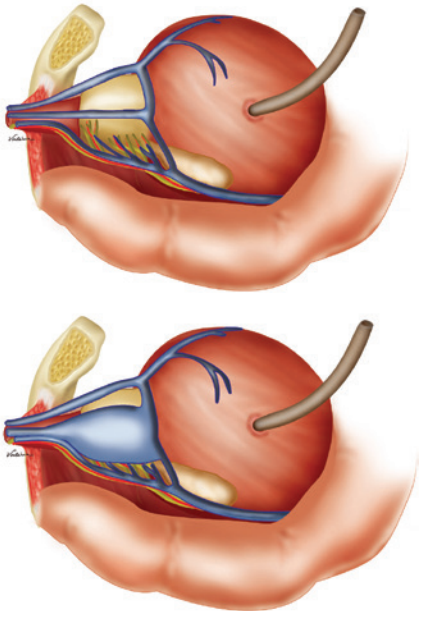
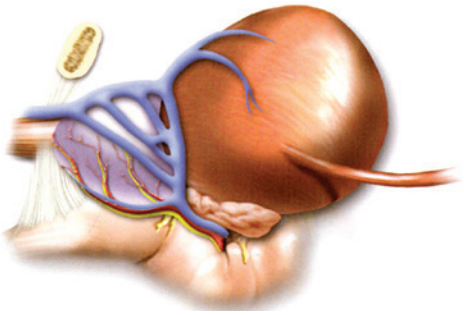


Figura 2. *Relação anatômica entre o feixe vasculonervoso cavernoso e a próstata.*



Recentemente a prostatectomia radical passou a ser executada com auxílio de robôs, com o argumento de que essa técnica, referida como minimamente invasiva e realizada com magnificação óptica, reduziria a agressão física imposta pelas cirurgias abertas e propiciaria maiores índices de preservação da continência urinária e da potência sexual pós-operatória. Contudo e contrariando as expectativas iniciais, o que se observa presentemente é que a recuperação pós-operatória dos pacientes e os índices de preservação da continência e da potência equivalem-se com as duas técnicas (Tabela 1) e que os resultados funcionais da prostatectomia radical relacionam-se principalmente com a experiência do cirurgião e não com o método de acesso cirúrgico empegado[10-13] Levando-se em conta essas observações recentes e, ainda, que a técnica robótica de prostatectomia envolve uma curva de aprendizado que implica em 250 a 700 intervenções[3,14], que poucos urologistas em nosso meio têm acesso ao robô, que esse método é mais caro que a técnica aberta e que prevalece grande carência de recursos destinados à saúde em nosso país, podemos dizer que a prostatectomia radical retropúbica aberta representa, presentemente, o "padrão ouro" no tratamento cirúrgico do câncer de próstata no Brasil. Pelos mesmos motivos, é extremamente importante que todos os urologistas se esmerem na execução da prostatectomia radical retropúbica aberta, acessível em qualquer instituição médica em nosso meio, de modo a oferecer aos nossos pacientes elevado padrão de qualidade assistencial.

Tabela 1. *Evolução funcional comparativa de 685 pacientes submetidos a prostatectomia radical retropúbica pelas vias aberta e robótica, nos Estados Unidos.*[9]

Resposta	Cir. Aberta		Cir. Robótica		p
	N°	%	N°	%	
Continência Problema*	58/220	(27%)	131/406	(33%)	ns
Potência Problema*	187/220	(89%)	335/406	(88%)	ns
*Moderado ou Grande					

Anatomia cirúrgica

A técnica de prostatectomia radical com preservação da potência sexual descrita por Walsh[5,7] apresenta algumas manobras críticas que só podem ser executadas corretamente quando se compreende a anatomia do plexo venoso periprostático e as inter-relações estruturais entre o feixe vasculonervoso dos corpos cavernosos e a próstata (Figuras 1 e 2).

A veia dorsal profunda do pênis, ao emergir na cavidade pélvica através do diafragma urogenital, divide-se em três plexos calibrosos: o ramo dorsal superficial, que passa entre os ligamentos puboprostáticos e os 2 plexos laterais, que se dirigem cranialmente na superfície lateral da próstata (Figuras 3 e 4). Como descreveremos adiante, a ligadura correta do complexo da veia dorsal do pênis é fundamental para se evitar hemorragias severas e manter o campo cirúrgico exangue. Isto permite a liberação atraumática do ápice prostático e a secção da uretra sem riscos de lesão dos feixes vasculonervosos dos corpos cavernosos, no segmento em que estes postam-se juntos à uretra. A integridade desses feixes e do diafragma urogenital é imprescindível para a preservação da potência sexual e da continência urinária.[6]

Figura 3. *Incisão da fáscia endopélvica, que deve ser executada longe da face lateral da próstata.*

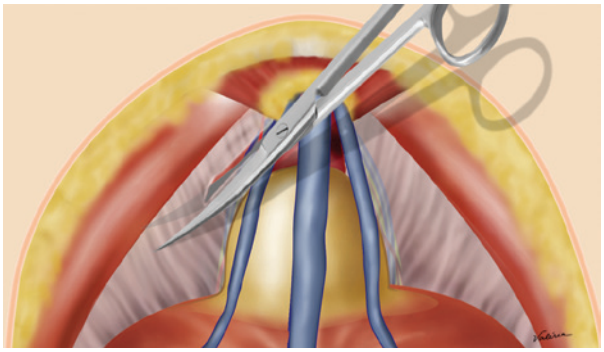
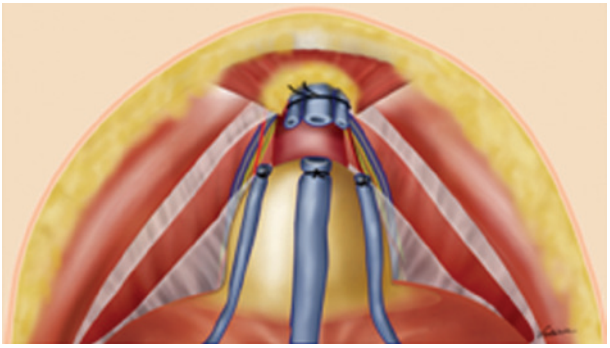


Figura 4. *Controle do complexo da veia dorsal do pênis e de suas tributárias, localizadas na face anterior da próstata.*



Os dois feixes vasculonervosos dos corpos cavernosos são constituídos por ramos arteriais provenientes da artéria vesical inferior, por veias e por um conjunto de fascículos nervosos microscópicos originários do nervo pélvico (parassimpático) e do nervo hipogástrico (simpático). Esses feixes caminham paralelamente na face posterolateral da próstata, na transição com o reto, e dirigem-se caudalmente, passando ao lado da uretra antes de atravessar o diafragma urogenital e penetrar nos corpos cavernosos (Figura 2). Dos ramos arteriais partem pequenas tributárias para a próstata e uretra,

mas os troncos principais dirigem-se aos corpos cavernosos, atuando no processo de ereção peniana. Os fascículos nervosos que penetram nos corpos cavernosos também participam ativamente desse processo, de modo que a dissecção cuidadosa dos feixes é necessária para se preservar a potência sexual do paciente. Sob o ponto de vista anatômico, deve-se salientar que os feixes vasculonervosos situam-se, de cada lado, na intimidade da fáscia pélvica lateral, estrutura conjuntiva que reveste a cápsula prostática. De modo que os feixes possam ser liberados da próstata, é necessário que a fáscia pélvica lateral seja incisada na superfície lateral da próstata, em direção crânio-caudal e o descolamento dos feixes seja feito rente à cápsula prostática (Figura 2).

Indicações

A prostatectomia radical representa, no momento, a melhor forma de tratar as neoplasias de localização intraprostática, ou seja, estádios T1 e T2. Nesses casos, a cirurgia parece ser mais eficiente que a radioterapia, quando se consideram os índices de sobrevida de cinco anos, o que justifica o seu emprego sempre que os pacientes se apresentem em bom estado geral, tenham, de preferência, menos de 70 anos e a neoplasia não seja altamente indiferenciada (escores de Gleason 9 e 10). É importante salientar que a realização de uma intervenção prévia (prostatectomia transvesical ou ressecção transuretral da próstata) nos casos de estádio T1, não torna a prostatectomia radical mais complexa e nem aumenta os índices de complicações pós-operatórias, desde que a cirurgia tenha transcorrido sem complicações.[8]

Em casos selecionados de câncer da próstata em estádio T3 a intervenção cirúrgica também está indicada. Aqui incluem-se, essencialmente, os pacientes com neoplasia de pequeno volume. É óbvio que quando a avaliação clínica inicial revela infiltração evidente das vesículas seminais, grande massa tumoral ou extensão extraprostática significativa com fixação da próstata à parede pélvica, a cirurgia torna-se um método precário de tratamento e deve ser contraindicada.

Os pacientes com doença em estádio N+ e metástases ganglionares de pequeno volume, podem apresentar sobrevida prolongada e boa qualidade de vida, quando se associam prostatectomia radical e terapêutica endócrina imediata. Conquanto a forma ideal de tratamento dos casos de estádio N+ não tenha sido bem estabelecida até o momento, e mesmo considerando que a terapêutica endócrina adjuvante talvez seja a principal responsável pela evolução satisfatória dos mesmos, parece que a prostatectomia acrescenta algum benefício à evolução desses pacientes.[15]

Preparo pré-operatório

Após a realização de biópsias prostática com agulha, instala-se no local um processo inflamatório, decorrente de hemorragia e contaminação local, que se torna significativo após seis ou sete dias e regride após quatro semanas. Esta reação distorce a anatomia local e dificulta a preservação dos feixes vasculonervosos que suprem os corpos cavernosos, o que poderia comprometer a função sexual do paciente. Por isso, a prostatectomia radical deve ser realizada após quatro semanas da biópsia. Esse intervalo deve ser ampliado para oito semanas em pacientes submetidos a ressecção transuretral ou prostatectomia transvesical.

Como o controle do sangramento na prostatectomia pela técnica de Walsh é bastante eficiente, a grande maioria dos pacientes acaba não necessitando de transfusões sanguíneas durante a intervenção. Por esse motivo, não temos realizado coleta de sangue para classificação e reserva antes da cirurgia.

Na noite que antecede a cirurgia, os pacientes são submetidos a lavagem intestinal e recebem antibiótico de largo espectro (cefazolina, 1 g por via endovenosa), que é repetido 2 horas antes da intervenção.

Técnica cirúrgica

O paciente é colocado em decúbito dorsal com a mesa em discreta antiflexão. Sonda de *Foley* 22 é mantida na bexiga, sendo seu balão distendido com 20 mL de água, o que facilita, posteriormente, a palpação e identificação da transição vesicoprostática.

A cirurgia é executada através de incisão mediana infraumbelical, que se estende até o limite superior do púbis. A linfadenectomia ilíaca bilateral seletiva é realizada antes da prostatectomia propriamente dita. Atualmente temos realizado linfadenectomia apenas em casos de alto risco de doença localmente avançada, identificados por apresentarem PSA maior que 10 ng/mL, toque com doença bilateral (cT3), presença de graus 4 ou 5 de Gleason na biópsia ou mais de 50% dos fragmentos da biópsia comprometidos pela neoplasia. Esses casos são submetidos a remoção dos gânglios linfáticos localizados ao longo do nervo obturador e da artéria hipogástrica. Para tanto, o envelope peritoneal é deslocado manualmente e luxado medialmente. A linfadenectomia é realizada com a remoção em bloco do tecido fibro-areolar e linfático situado ao longo do nervo obturador e artéria hipogástrica. Ligaduras cuidadosas são efetuadas nessa fase, a fim de reduzir os riscos de linforreia no pós-operatório. A presença de metástases microscópicas ou com pequeno volume total, não exige a interrupção da cirurgia, já que a combinação de prostatectomia com terapêutica endócrina no pós-operatório acompanha-se de índices satisfatórios de sobrevida tardia desses pacientes.

A prostatectomia propriamente dita é iniciada pela dissecção e exposição da face anterior da próstata e da transição vesicoprostática. A fim de facilitar a exposição dessa área, utiliza-se um afastador de Balfour, cuja lâmina medial traciona a bexiga cranialmente. Após a remoção do tecido gorduroso frouxo que recobre a próstata, tornam-se bem visíveis os ligamentos puboprostáticos direito e esquerdo e, entre estes, o complexo da veia dorsal do pênis (Figura 3). As manobras cirúrgicas que se iniciam neste momento visam liberar as fa-

ces laterais da próstata, o ápice prostático e controlar com segurança o complexo da veia dorsal, de modo a evitar hemorragias de proporções indesejáveis. Para tanto, realiza-se de cada lado, uma incisão longitudinal da fáscia endopélvica, expondo-se o músculo elevador do ânus (Figura 3). Essa incisão é prolongada caudalmente até o ligamento puboprostático homolateral, que é preservado, sem ser seccionado. A ideia de manter o ligamento puboprostático íntegro apoia-se na nossa percepção de que os pacientes evoluem com recuperação mais rápida da continência urinária, já que o esfíncter distal da uretra permanece mais estável.

A abertura da fáscia endopélvica nunca deve ser feita junto à próstata, a fim de se evitar lesão do plexo venoso lateral periprostático. Uma vez incisada a fáscia endopélvica, procede-se a liberação da parede lateral da próstata, que é separada do músculo elevador do ânus num plano avascular, e portando, sem sangramentos. Esse descolamento é feito cuidadosamente em sentido caudal, até que a ponta do dedo toque a uretra com a sonda de *Foley* no seu interior, porém sem se aproximar muito desta para não aumentar o risco de lesão do esfíncter distal da uretra e comprometer a continência dos pacientes. A repetição dessas manobras do outro lado libera ambas as faces laterais da próstata da parede pélvica e expõem, de forma mais clara, os ligamentos puboprostáticos.

A fase seguinte consiste em expor, na face anterior, o ápice prostático e a uretra. Com auxílio de uma pinça de Mixter, procede-se a ligadura desse complexo e do tecido fibro-areolar que o envolve (Figura 4). Antes da ligadura, cria-se cuidadosamente um trajeto na superfície anterior da uretra, o que permite a aplicação do Mixter, que apreende em bloco todo o complexo da veia dorsal. É importante ressaltar que a passagem do Mixter muito proximamente da uretra pode comprometer a continência dos pacientes por lesão do esfíncter externo. Por esse motivo, procuramos passar a pinça em um plano um pouco mais afastado da uretra. Esta manobra, apesar de aumentar os riscos de lesão do complexo da veia dorsal, favorece a recuperação mais rápida da continência urinária. Ligaduras com fio resistente são feitas localmente e o complexo da veia dorsal é seccionado proximalmente, em nível da transição próstato-uretral. Para evitar o sangramento retrógrado, antes da secção do complexo da veia dorsal, três pontos proximais são aplicados na superfície anterior da próstata envolvendo os ramos da veia dorsal profunda do pênis (Figura 4).

A transecção do complexo da veia dorsal expõe posteriormente a uretra, visível e palpável junto ao ápice prostático. Em seguida, procedemos a incisão longitudinal da fáscia pélvica lateral bilateralmente, anteriormente aos feixes vasculonervosos que estão imersos na fáscia, até atingir a cápsula prostática. Esta manobra faz com que os feixes despenquem posterolateralmente, diminuindo a possibilidade de lesão destes (Figura 5). De cada lado da uretra passam os feixes vasculonervosos cavernosos. Assim, com auxílio de pinças de Crawford e de Mixter circunda-se a uretra, separando-a dos dois feixes vasculonervosos, lateralmente, e da parede retal, posteriormente. A aplicação de cadarço em torno da uretra serve para melhor apresentá-la e a tração anterior e cranial dessa fita facilita a transecção da uretra. Isto é feito junto ao ápice prostático, com especial cuidado para se evitar a lesão dos feixes vasculonervosos, posicionados lateralmente. Com a abertura da parede anterior da uretra, visualiza-se a sonda de *Foley* no seu interior. Antes da mobilização da sonda, são aplicados os cinco primeiros pontos na uretra que serão utilizados para anastomose vesicouretral no final da cirurgia (Figura 6). Esses pontos são passados às 12, 2, 10, 3 e 9 horas, nesta ordem, e são deixados reparados no campo cirúrgico por pinças de Kelly numeradas, cobertos por uma compressa. Após a passagem dos pontos, a sonda é mobilizada para fora da uretra através da brecha criada, clampeada com Mixter próximo à sua emergência e seccionada distalmente. Antes de tracionar cranialmente a ponta da sonda que fica dentro da bexiga, esta é trocada por uma sonda de *Foley* mais fina, 10 FR; dessa forma, sua mobilização não repuxa exageradamente a próstata e, portanto reduz o risco de lesão ou neuropraxia dos feixes vasculonervosos pelo assistente.

Figura 5. *Planos corretos de dissecção das faces laterais e posterior da próstata. A) Isolamento cuidadoso dos nervos cavernosos junto à transição vesicouretral. B) Incisão lateral da fáscia prostática, que permite o afastamento dos feixes cavernosos da face posterolateral da próstata. C) Plano correto de dissecção posterior da próstata, que é desenvolvido entre a fáscia de Denonvillier e a superfície posterior da glândula.*

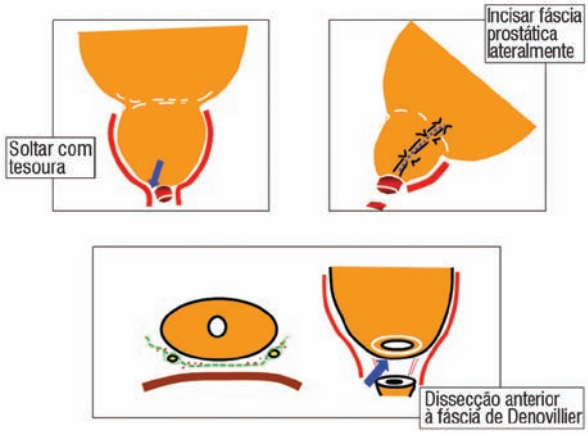
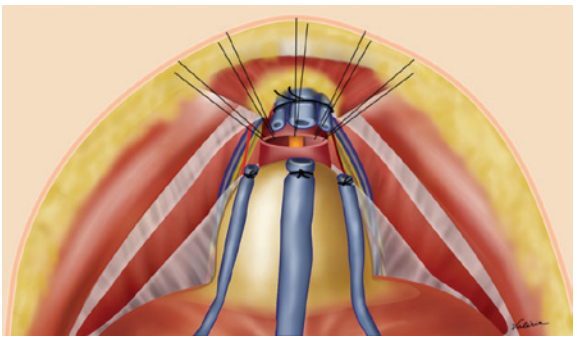
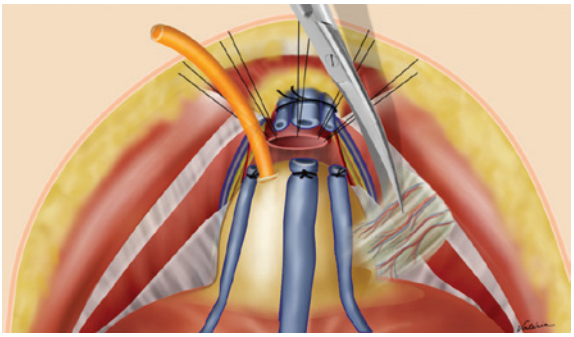


Figura 6. *Aplicação dos pontos uretrais anteriores, antes da secção posterior da uretra.*



A tração anterior e cranial da sonda serve para apresentar o ápice prostático e a face posterior da glândula, facilitando as etapas subsequentes (Figura 7). A parede posterior da uretra, ainda íntegra, é apresentada com o cadarço e seccionada sob visão direta. Com essas manobras, consegue-se preservar cerca de 1 ou 1,5 cm de uretra distal, o que favorece a realização da anastomose vesicouretral no final da intervenção.

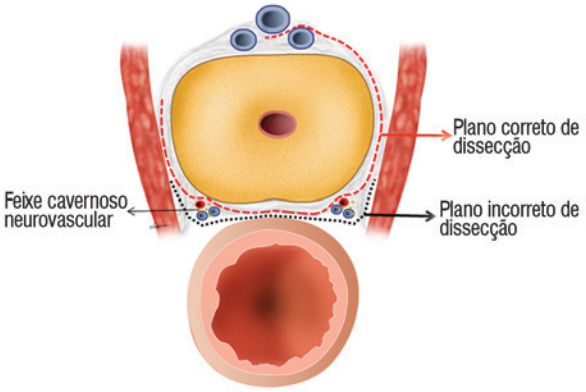
Figura 7. *Mobilização cranial delicada da próstata e dissecção cuidadosa dos feixes cavernosos, liberando-os da face posterolateral da glândula.*



Na sequência e a fim de completar a liberação do ápice prostático, procede-se a secção com tesoura do músculo *reto-uretralis*, situado na face posterior da próstata, logo abaixo da emergência da uretra. Em seguida, o reto é separado da próstata por meio de dissecção com pinça e tesoura. Esta etapa da cirurgia tem sido realizada sistematicamente com o auxílio de uma lupa com aumento de duas a quatro vezes. A lupa auxilia na visualização dos planos entre a próstata e o reto e permite assim, a preservação adequada dos feixes nervosos que passam posteriormente à próstata. A próstata permanece aderida ao reto por meio dos dois pedículos posterolaterais, onde se situam os feixes vasculonervosos dos corpos cavernosos. Por intermédio de uma dissecção cuidadosa com tesoura e pinça no sentido do ápice para a base da próstata, e também com o auxílio da lupa, o feixe é separado da cápsula prostática. Nessa etapa utilizamos pinças de Mixter bastante delicadas (Figura 7), com o objetivo de reduzir o risco de lesão dos feixes vasculonervosos.

A dissecção posterior prossegue anteriormente à fáscia de Denonvillier, entre esta e a superfície posterior da próstata (Figura 5). Embora essa manobra crie riscos de violação tumoral (somente pode ser executada em áreas sem tumor palpável), ela é fundamental para a preservação dos feixes vasculonervosos. Como demonstrado na figura 8, esses feixes transitam numa delaminação da fáscia de Denonvillier e se a dissecção for realizada entre a fáscia e o reto, os feixes cavernosos permanecerão aderidos à próstata e serão removidos com o espécime cirúrgico. Na sequência, a próstata é rodada anteriormente e a fáscia de Denonvillier é incisada transversalmente, expondo claramente as vesículas seminais, que também são separadas do reto por meio de dissecção com tesoura.

Figura 8. *Esquema demonstrando a tática para preservar os feixes cavernosos durante a dissecção posterior da próstata.*



Para completar a liberação da próstata procede-se a ligadura das artérias prostáticas de cada lado (Figura 9). Esses vasos, que se originam da artéria vesical inferior, situam-se no recesso lateral entre bexiga e próstata. De modo a evitar lesão dos feixes cavernosos, a artéria prostática deve ser ligada anteriormente, acima do plano das vesículas seminais, uma vez que a ligadura em nível mais posterior pode danificar os feixes (Figura 7).

A prostatectomia é completada com a transecção do colo vesical, junto à próstata (Figura 10). Antes dessa etapa, pontos hemostáticos são aplicados na parede vesical em torno do colo, nos plexos venosos superficiais da bexiga. A incisão é feita com bisturi elétrico de modo a minimizar o sangramento, sem a preocupação de se preservar as fibras do colo vesical justapostas à próstata. A remoção do colo não compromete a continência urinária pós-operatória e sua preservação aumenta o risco de margens positivas nesse local. Uma vez exposta a luz vesical, o balão do *Foley* é desinsuflado e as duas extremidades da sonda são unidas, formando uma alça que permite tracionar a próstata e apresentar mais claramente a transição vesicoprostática (Figura 10).

Figura 9. *Ponto hemostático aplicado na base-face lateral da próstata, para controle das artérias prostáticas.*

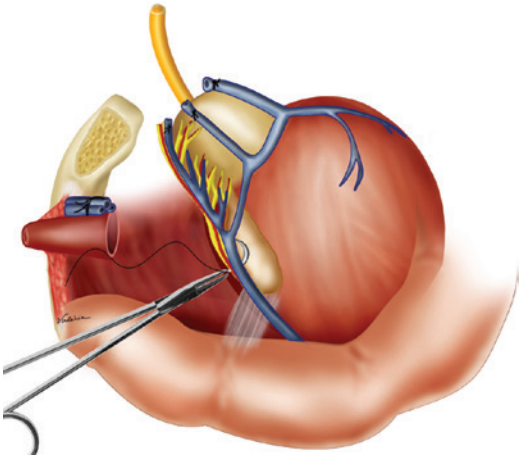
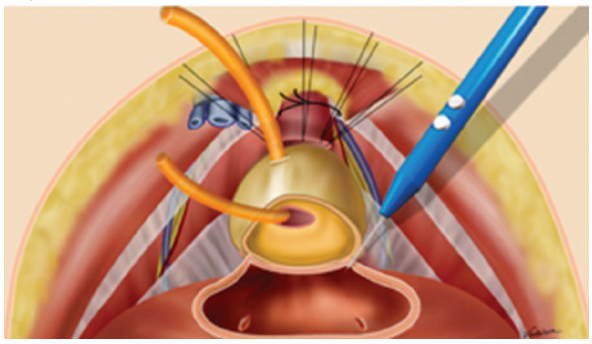


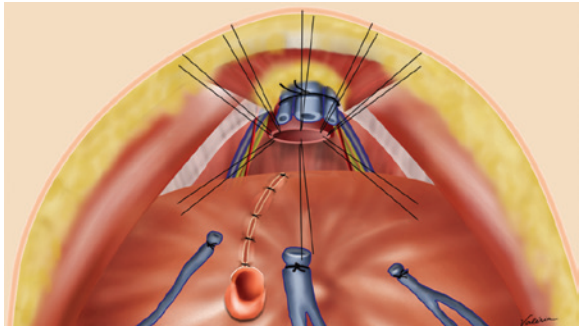
Figura 10. Abertura da bexiga, sem a preocupação de se preservar o colo vesical.



A metade posterior do colo é incisada sob visão direta com eletrocautério, junto à próstata, com cuidado para evitar lesão dos meatos ureterais. Nos casos mais difíceis, os meatos podem ser cauterizados com sondas plásticas finas, o que torna mais segura essa etapa. A incisão é aprofundada até se atingir os canais deferentes e vesículas seminais, que são dissecados e isolados da parede posterior da bexiga. Os canais deferentes são ligados e seccionados distante da próstata e as vesículas seminais são liberadas cuidadosamente em sentido cranial até o seu ápice, onde, em geral, penetram as artérias vesiculares que são ligadas individualmente. Com essas manobras remove-se em bloco a próstata, as vesículas seminais e as porções ampolares dos canais deferentes.

Na sequência, procede-se a reconstrução do colo vesical, que adquire, no final, o aspecto de "raquete de tênis" (Figura 11). Pontos separados de vicryl 2-0, envolvendo toda a camada muscular e um pouco de mucosa da bexiga, são aplicados progressivamente, a partir do ângulo posterior da brecha, em direção ao ângulo anterior. O fechamento do colo é feito até que o seu diâmetro final seja suficiente para conter um dedo mínimo justo.

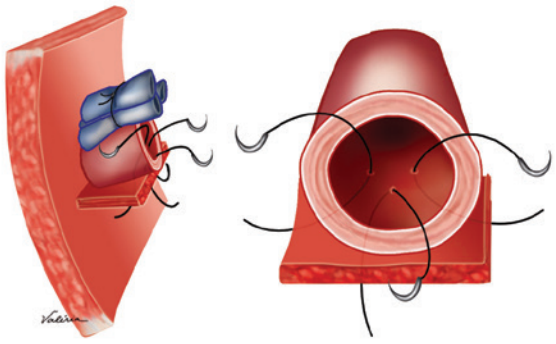
Figura 11. Fechamento do colo vesical, com eversão da mucosa no novo colo somente às 12 horas.



Atualmente não procedemos mais a eversão da mucosa do colo vesical. Aplicamos apenas um ponto às 12 horas, para evitar que a mucosa retraia demasiadamente para dentro da bexiga (Figura 11).

Para completar a cirurgia, procede-se a anastomose vesicouretral. Para tanto, mais três pontos são aplicados na metade posterior da uretra, sucessivamente às 7, 5 e 6 horas nesta ordem, totalizando oito pontos (Figura 12). Para facilitar a inserção desses pontos, uma sonda de plástico número 16 é introduzida retrogradamente na uretra. Esta manobra melhora a exposição do coto uretral e impede que na aplicação dos pontos, seja transfixada a parede uretral contralateral. Completada a aplicação dos pontos uretrais, a sonda de plástico é trocada por sonda de *Foley* 18 FR, que é introduzida e mantida desinsuflada dentro da bexiga, de modo a impedir a perfuração do balão nas manobras subsequentes. Estas consistem em se aplicar circunferencialmente no colo vesical os pontos previamente dados na uretra, preservando-se a simetria desses pontos. Antes de se amarrarem os fios, remove-se o afastador de Balfour e insufla-se o balão de *Foley* com 20 mL de água destilada. A tração externa da sonda desloca caudalmente a bexiga, aproximando-a da uretra sem tensão, o que permite que os nós sejam dados sucessivamente com segurança.

Figura 12. Pontos posteriores robustos, de modo reduzir os riscos de deiscência da anastomose vesicouretral.



Antes do fechamento da parede abdominal, feito de forma clássica, o local da intervenção é drenado com dois drenos *Penrose* de silicone. A sonda de *Foley* é conectada a um sistema de drenagem fechado e fixada, sem qualquer tração, à parede abdominal. Nesse local, ao contrário da fixação da sonda à coxa, são menores os riscos de lesão do colo vesical por tração exagerada do balão ou de trauma uretral por angulação da sonda.

Cuidados pós-operatórios

Os pacientes recebem sistematicamente antibioticoterapia até 14 dias após a retirada da sonda, sempre trocando o antibiótico após sua retirada. Na ausência de extravasamento urinário pelo dreno abdominal, este é removido no 3 º ou 4º dia de pós-operatório e o paciente recebe alta hospitalar nesse dia, com sonda de *Foley* aberta. Essa sonda é removida 12 dias após a cirurgia e os pacientes são orientados a utilizar temporariamente um absorvente local, já que incontinência urinária pode se manifestar nos primeiros dias.

Complicações e sua prevenção

A prostatectomia radical é sempre bem tolerada e acompanha-se de incidência reduzida de complicações quando a

equipe cirúrgica é experimentada (Figura 13). Num estudo publicado por Hu e col., a incidência de complicações pós-operatórias caiu de 47% e o tempo de internação hospitalar diminuiu em 20% quando o cirurgião realizava mais de 40 intervenções por ano.[16] A relevância da experiência do cirurgião também fica clara entre os pacientes por nós operados. Depois de realizar mais de 4.000 prostatectomias radicais (Gráfico 1), o tempo cirúrgico e o volume de perdas sanguíneas no intraoperatório reduziram-se de forma significativa, o que fez com que nos últimos cinco anos (cerca de 1.400 pacientes operados) somente um deles tenha recebido transfusão sanguínea (Gráfico 2). Ademais, tanto o número de pacientes com ereções presentes como de casos continentes após um ano de seguimento, elevaram-se significativamente quando foram comparados 70 pacientes tratados em 1994 e o mesmo número submetido à cirurgia em 2011 (Gráfico 3).

Figura 13. *Evolução e resultados funcionais da prostatectomia radical em pacientes tratados por cirurgião experimentado.*[12]

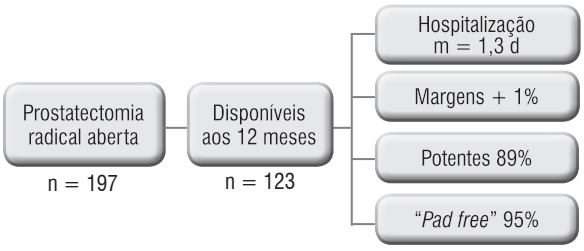


Gráfico 1. *Experiência pessoal do autor com a prostatectomia radical, pacientes operados entre 1984 e 2013 com a técnica de Walsh modificada.*

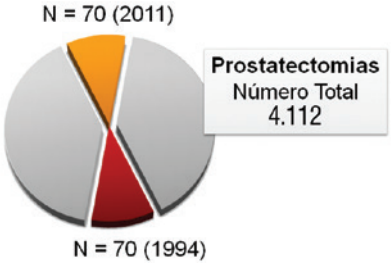


Gráfico 2. *Aspectos intraoperatórios após a execução de mais de 3.500 prostatectomias radicais.*

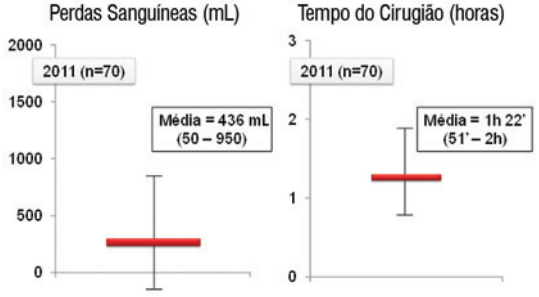
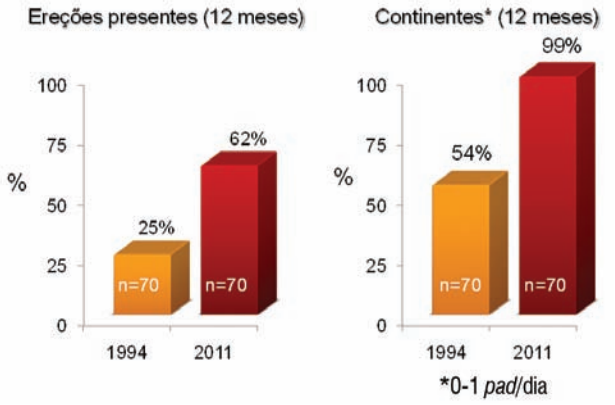


Gráfico 3. *Resultados funcionais após 12 meses da prostatectomia, em dois grupos de 70 pacientes operados, respectivamente, em 1994 e 2011.*



Lesão retal é observada em até 3% dos casos e deve ser tratada com irrigação profusa da área e fechamento primário da ferida em dois planos, desde que não tenha havido contaminação local grosseira com fezes. Nesta última eventualidade, é mais prudente associar à sutura intestinal, uma colostomia temporária. A lesão retal ocorre, em geral, quando se tenta isolar o ápice prostático do reto, ao nível do músculo *reto-uretralis*. Para prevenir esta intercorrência, o músculo *reto-uretralis* deve ser seccionado com tesoura, contra o ápice prostático, antes de se iniciar a dissecção da face posterior da próstata e sua separação do reto.

Lesão ureteral ocorre quando, ao se incisar o colo vesical, a dissecção avança sobre a parede vesical posterior. Nesses casos, deve-se reimplantar o ureter, mantendo-se cateter duplo J fixado à sonda de *Foley* e removido com a sonda após 12 dias da intervenção.

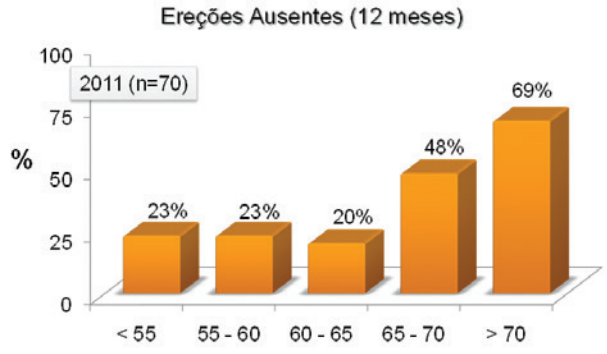
Hemorragias intraoperatórias significativas podem surgir quando o complexo da veia dorsal é manuseado inadequadamente, no momento da exposição ou da secção dos ligamentos puboprostáticos. Nesses casos, deve-se procurar controlar apenas os vasos abertos, evitando-se ligaduras em massa na região. Esse tipo de manobra pode lesar o diafragma ou os feixes vasculonervosos dos corpos cavernosos, comprometendo a preservação da continência urinária e da potência sexual.

Incontinência urinária total após prostatectomia radical ocorria em até cerca de 30% dos pacientes operados pelas técnicas retropúbicas clássicas e incontinência parcial, que exigia o uso de absorventes, era observada em outros 20 a 50% dos casos. Com as modificações técnicas introduzidas por Walsh, os índices de incontinência urinária total reduziram-se drasticamente e, atualmente, quase nenhum paciente apresenta esta forma mais severa de intercorrência. Nas diversas séries mais recentes, incontinência urinária total e parcial é observada, respectivamente, em 0 a 5% e em 2 a 10% dos casos, como resultado da melhor preservação do diafragma urogenital e da sua inervação. Em nosso material pessoal, apenas 3 a 5% dos pacientes submetidos a prostatectomia radical pela técnica de Walsh modificada, apresentam incontinência urinária incômoda.

Impotência sexual, que representava o maior inconveniente da prostatectomia radical tornou-se um evento contornável e incomum, quando se passou a preservar os feixes vasculonervosos dos corpos cavernosos adequadamente. Na nossa série mais antiga (1994), somente 25% dos casos apresentava ereções no pós-operatório (Figura 16). Por outro lado, 62% dos pacientes tratados em 2011 relataram ereções presentes após um ano de acompanhamento, confirmando a eficiência da técnica de Walsh modificada em manter a integridade dos mecanismos responsáveis pela ereção peniana. Números parecidos são referidos na literatura, quando se consideram os índices de manutenção da potência sexual antes e após a introdução da técnica de Walsh. Disfunção erétil ocorria em 91% a 100% dos pacientes tratados pelos métodos clássicos de prostatectomia radical e é observada em apenas 11% a 26% dos casos submetidos à cirurgia com preservação dos feixes vasculonervosos.[8,12]

Algumas observações interessantes foram feitas em relação à função sexual após a prostatectomia pela técnica de Walsh[8]: 1) A recuperação da função sexual faz-se gradativamente após a cirurgia, com apenas 30% dos pacientes potentes aos 3 meses e cerca de 80% dos mesmos potentes aos 12 meses. Em alguns casos, as ereções só se tornam satisfatórias depois de um ou dois anos de cirurgia. 2) Ereções completas ocorrem em metade dos pacientes e, nos demais casos obtém-se ereções parciais, mas suficientes para a penetração e complementação do ato sexual. 3) A preservação da potência depende da idade do paciente e do estádio da neoplasia (Gráfico 4). Nos tumores intraprostáticos, as chances de se manter a integridade dos feixes vasculonervosos são elevadas, o que resulta em menores índices de impotência pós-operatória. Por outro lado, nos tumores mais extensos e envolvendo a cápsula prostática, frequentemente torna-se necessária a ressecção dos feixes, o que compromete os resultados funcionais da intervenção. 4) A ressecção de um dos feixes vasculonervosos, mantendo-se o outro íntegro, não reduz de forma significativa os índices de preservação da potência sexual. Walsh, analisando 259 pacientes submetidos à prostatectomia radical, observou presença de função sexual pós-operatória em 74% dos casos que permaneceram com os dois feixes íntegros e em 69% dos pacientes que tiveram um dos feixes ressecados voluntariamente com o tumor. Dessa forma, se a neoplasia estiver envolvendo ou aderida a um dos feixes vasculonervosos, este deverá ser removido em bloco com a peça cirúrgica, pois além de não se comprometer os resultados funcionais da intervenção, a finalidade precípua da cirurgia estará sendo obedecida, já que a remoção completa do tumor é de grande relevância para a cura do paciente. 5) A recuperação da função sexual após prostatectomia radical envolve uma curva de aprendizado e relaciona-se intimamente com a experiência do cirurgião. Os índices de preservação da potência elevam-se significativamente após a realização de 250 ou 300 intervenções.

Gráfico 4. *Relação entre a idade do paciente e a preservação da função erétil em série recente (ano 2011) de pacientes submetidos a prostatectomia radical.*



Referências

1. Rebecca R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, Ca Cancer. J Clin. 2013, 63:11-30.
2. Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS, Lubeck DP, Mehta SS, Henning JM, Carroll PR, CaPSURE Investigators. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry. J Urol. 2004,171:1393-401.
3. Barbash GI, Glied SA. New technology and health care costs--the case of robot-assisted surgery. N Engl J Med. 2010, 363:701-4.
4. Mullins JK, Feng Z, Trock BJ, Epstein JI, Walsh PC, Loeb S. The impact of anatomical radical retropubic prostatectomy on cancer control: the 30-year anniversary. J Urol. 2012,188:2219-24.
5. Reiner, W. G.; Walsh, P. C. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol. 1979,121:198-200.
6. Walsh, P. C.; Lepor, H. The role of radical prostatectomy in the management of prostatic cancer. Cancer. 1987, 60(3 Suppl):526-37.
7. Walsh, P. C.; Lepor, H.; Eggleston, J. C. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. Prostate. 1983;4(5):473-85.
8. WALSH, P. C. Nerve sparing radical prostatectomy for early stage prostate cancer. Semin Oncol. 1988, 15:351-8.
9. Barry MJ, Gallagher PM, Skinner JS, Fowler FJ Jr. Adverse effects of robotic-assisted laparoscopic versus open retropubic radical prostatectomy among a nationwide random sample of medicare-age men. J Clin Oncol. 2012, 30:513-8.
10. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, Barry MJ, D'Amico AV, Weinberg AC, Keating NL. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. JAMA. 2009, 302:1557-64.
11. Lowrance WT, Elkin EB, Jacks LM, Yee DS, Jang TL, Laudone VP, Guillonneau BD, Scardino PT, Eastham JA. Comparative effectiveness of prostate cancer surgical treatments: a population based analysis of postoperative outcomes. J Urol. 2010, 183:1366-72.
12. Hubanks JM, Umbreit EC, Karnes RJ, Myers RP. Open radical retropubic prostatectomy using high anterior release of the levator fascia and constant haptic feedback in bilateral neurovascular bundle preservation plus early postoperative phosphodiesterase type 5 inhibition: a contemporary series. Eur Urol. 2012, 61:878-84.
13. Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, Ahlering TE, Artibani W, Carroll PR, Costello A, Eastham JA, Ficarra V, Guazzoni G, Menon M, Novara G, Patel VR, Stolzenburg JU, Van der Poel H, Van Poppel H, Mottrie A. Pasadena Consensus Panel. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. Eur Urol. 2012,62:368-81.
14. Freire MP, Choi WW, Lei Y, Carvas F, Hu JC. Overcoming the learning curve for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Urol Clin North Am. 2010, 37:37-47.
15. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D. Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol. 2006, 7:472-9.
16. Hu JC, Gold KF, Pashos CL, Mehta SS, Litwin MS. Role of surgeon volume in radical prostatectomy outcomes. J Clin Oncol. 2003, 21:401-5.

Capítulo 124

Dr. Renato Prado Costa
Dr. Guilherme de A. Prado Costa

Prostatectomia radical perineal

Palavras-chave: câncer de próstata, tratamento cirúrgico, prostatectomia perineal

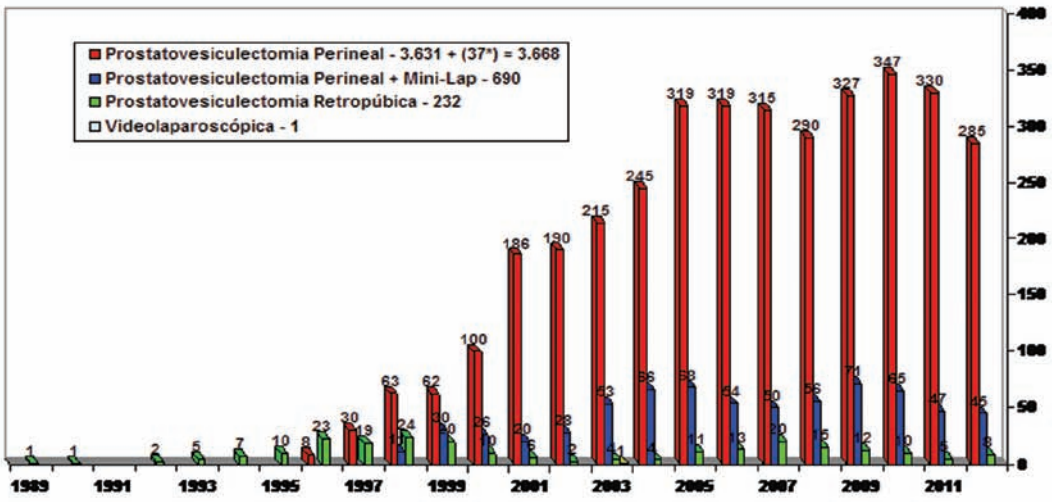
Introdução

No fim do século XIX, o Prof. Hugh Humpton Young descreveu a técnica da prostatectomia radical por via perineal (PRP), desenhou o instrumental e publicou no *Journal of Urology*, em 1912, sua experiência com 420 pacientes operados.[1]

Desde que Walsh descreveu a anatomia cirúrgica da próstata e a técnica da prostatectomia radical retropúbica houve um enorme interesse mundial e, consequentemente, desencadeou-se uma grande disseminação da técnica.[2-4] Nos anos 1990, com o descobrimento do PSA (*Prostate Specific Antigen*), pôde-se diagnosticar muito mais precocemente o câncer prostático em sua fase inicial.[5,6] Em nosso serviço atualmente, 77,7% dos casos diagnosticados são cT1c. Na atualidade, o comprometimento das cadeias ganglionares pélvicas varia de 1% a 2% nos grandes serviços, não havendo dessa forma a necessidade de realização da linfadenectomia pélvica rotineiramente.[7,8] Isso despertou um novo interesse pelo acesso perineal. Weldon e colaboradores, nos anos de 1990, adaptaram os conceitos de *nerve-sparing* da retropúbica para a perineal, reforçados pelos trabalhos de Raul Parra e David Paulson.[9-11]

Em 1996 iniciamos nossa experiência com a técnica perineal e passados 15 anos já realizamos 4.051 cirurgias por via perineal e 225 retropúbicas, como demonstra o gráfico 1.

Gráfico 1. *Prostatovesiculectomia perineal.*



Indicações[12]

De maneira geral, as indicações para a realização da PRP são as mesmas da via retropúbica; entretanto, há situações em que obtemos nítida vantagem com o acesso perineal, como pacientes submetidos a cirurgias pélvicas anteriores, pacientes irradiados (cirurgia salvadora), obesos mórbidos (IMC > 35)[13], submetidos a transplante renal, Testemunhas de Jeová (pelos baixíssimos índices transfusionais).[14,15]

Contraindicações[16-18]

Pacientes com limitações ortopédicas de quadril, em que seja impossível a colocação em posição de litotomia forçada são uma contraindicação absoluta. Próstatas muito volumosas, com mais de 80 gramas, oferecerão dificuldades técnicas adicionais. Nesses casos, administramos bloqueio androgênico por três meses, promovendo a redução em 20% a 30% da glândula, adequando-a ao acesso perineal. Nos últimos 2.500 casos, o peso médio foi de 33 gramas (+/- 6 g).

Técnica cirúrgica

A equipe é constituída pelo cirurgião, dois auxiliares e uma instrumentadora, todos devidamente treinados e familiarizados com a cirurgia. Para poder ser realizada com segurança e conforto é recomendável que tenhamos alguns instrumentos que facilitarão a técnica operatória. Constam de válvulas de Doyan, Farabeufs (dois pares, um grande e um pequeno), tesouras de Pontes (de ângulo reto), o afastador de *Young* e a pinça de "Costa" (Figuras 1 e 2).

Figura 1. *Instrumental cirúrgico (* Pinça de Costa).*

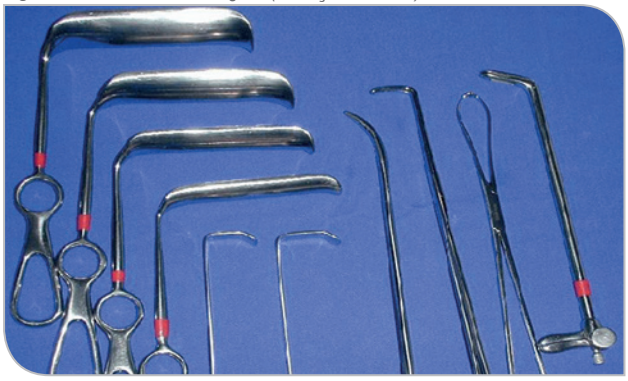
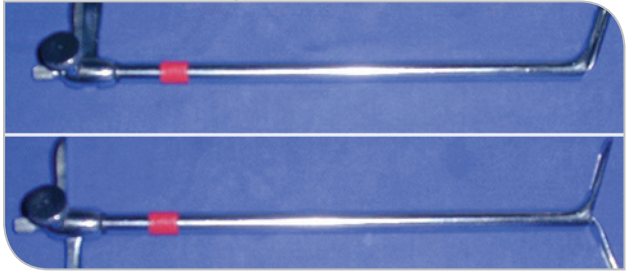


Figura 2. *Afastador de Young.*



Não utilizamos o afastador de Lowsley que, por ser do formato de um Benique, portanto curvo, expõe menos adequadamente a próstata quando comparado ao de *Young* retilíneo. Não são necessários afastadores complexos, como os de Thompson ou Omnic, de elevado custo e discutível necessidade.

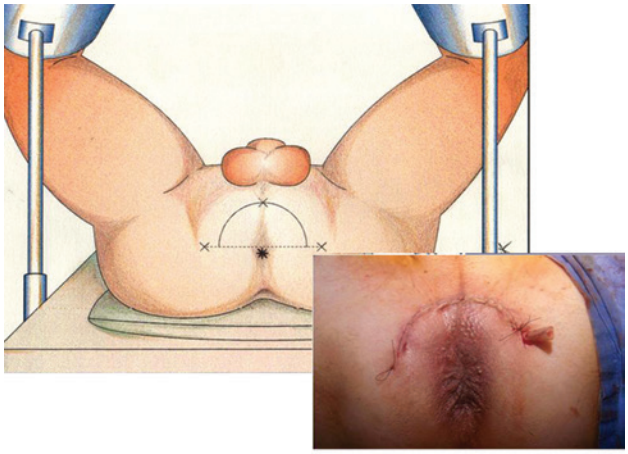
O posicionamento do paciente na mesa é de grande importância, devendo ficar em posição de litotomia forçada, com um coxim feito com lençóis dobrados, portanto macio, sob o sacro, tendo tal tamanho que permita que o períneo esteja voltado para o teto da sala (Figura 3).

Figura 3. *Posição de litotomia forçada.*

Dessa forma, tem-se uma ótima exposição perineal, além de ser possível manter a próstata a cerca de 20 cm de altura em relação ao restante do corpo, diminuindo o sangramento venoso intraoperatório. As perneiras que utilizamos são as de apoio no pé e tornozelo, deixando livre a panturrilha, o que contribui para diminuir os fenômenos tromboembólicos.

A incisão perineal é semicircular, medial a cada túberosidade isquiática (1 cm), passando cranialmente no ponto de deflexão da uretra bulbar (é sentido pela compressão manual no ponto de menor resistência perineal, na linha média).[19] Sua extremidade posterior passa por uma linha imaginária que vai da borda anterior do ânus. Assim evita-se a secção inadvertida de ramos nervosos que inervam a musculatura superficial perineal, contribuindo para menores índices de encoprese (Figura 4).

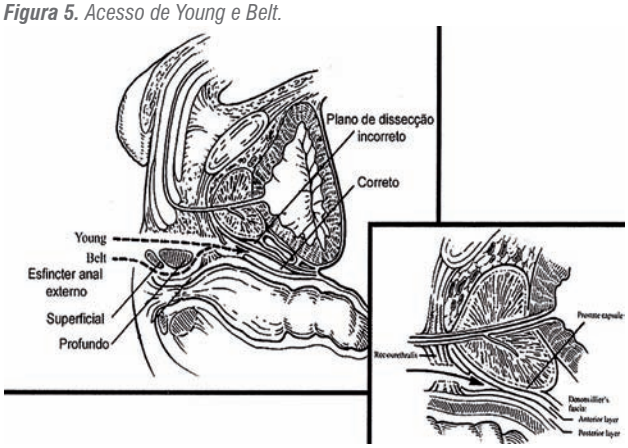
Figura 4. Demarcação dos limites da incisão.



Essas modificações permitem ao paciente, ao sentar-se, não fazê-lo sobre a incisão, diminuindo a dor no pós-operatório. São incisados a pele, o subcutâneo e a fáscia de Colles.

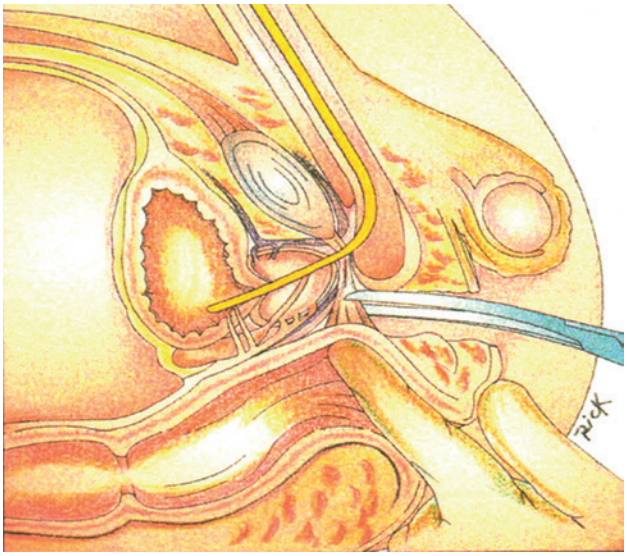
Realiza-se dissecção romba digital, introduzindo o dedo indicador lateralmente à próstata, em direção ao ombro homolateral, até a fáscia endopélvica através da fossa isquioretal. Cria-se um túnel digital entre ambos os lados e secciona-se o centro tendíneo do períneo. Introduz-se o afastador de *Young*, que servirá de referência para facilitar a localização da uretra, permitindo sua tração, superfiacializando o ápice e a face posterior da próstata. Nesse momento existem duas opções: o acesso transesfincteriano, descrito por Belt, e o supraesfincteriano de *Young*, utilizado por nós, porque acreditamos que contribua para diminuir os índices de encoprese no pós-operatório, já que preserva as fibras do esfíncter externo do ânus (Figuras 5, 6 e 7).

Figura 5. Acesso de Young e Belt.



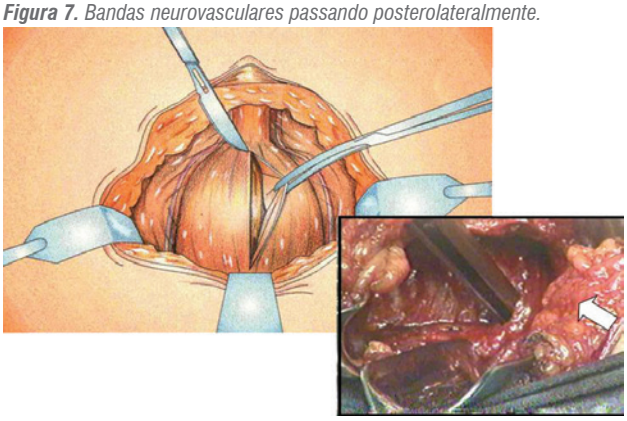
Isolam-se as fibras do músculo retouretral, cuja secção exporá a próstata, permitindo que o reto desça (Figura 6).

Figura 6. Secção do músculo reto uretralis.



Com o auxílio de uma válvula de Doyan, expomos a face posterior da próstata, protegendo a parede anterior do reto com uma compressa úmida. Caso desejemos preservar as bandas neurovasculares, sob visão direta, com auxílio de válvulas de Doyan, rebatêmo-las lateralmente (Figura 7).

Figura 7. Bandas neurovasculares passando posterolateralmente.



Deve-se ter muito cuidado ao dissecá-las junto ao ápice prostático. É nesse local que mais frequentemente ocorre sua lesão, pois pode haver sangramento decorrente da vascularização que por aí emerge. É feita a ligadura cuidadosa dos ramos vasculares sem utilizarmos o bisturi elétrico, que poderá causar lesões nos ramos nervosos.

O afastador de *Young* é substituído por sonda de *Foley*, número 16, a qual permitirá maior mobilidade das estruturas, evitando-se laceração uretral. É passado um Mixter por traz da uretra, que é incisada com bisturi de lâmina 15, deixando-se margem de 1 cm do ápice prostático (Figura 8).

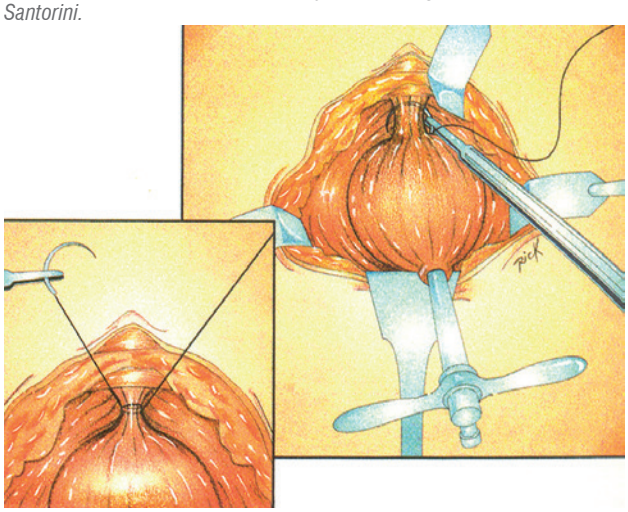
Figura 8. *Secção da uretra deixando coto adequado para futura anastomose.*

É retirada a sonda e completada a secção uretral. É importante lembrar que o paciente está em posição de litotomia forçada e em Trendelemburg, devendo-se inclinar a tesoura para evitarmos a incisão da uretra em bisel, o que poderá dificultar a futura anastomose uretrocolovesical. Nunca se dá pontos de reparo na uretra, por se achar desnecessário e também por se tratar de estrutura muito frágil; a chance de lesá-la é muito grande.

Nesse momento o afastador de *Young* é posicionado através do ápice prostático e, com tração suave, expomos os ligamentos puboprostáticos e o plexo venoso de Santorini.

Com fio vicryl 2-0 e agulha de 270 graus, damos pontos em "x" amarrando o plexo sob visão direta, com grande facilidade, obtendo-se total controle preventivo do sangramento (Figura 9).

Figura 9. *Ponto em 1 em x com vicryl 3-0 com agulha 270º do plexo de Santorini.*

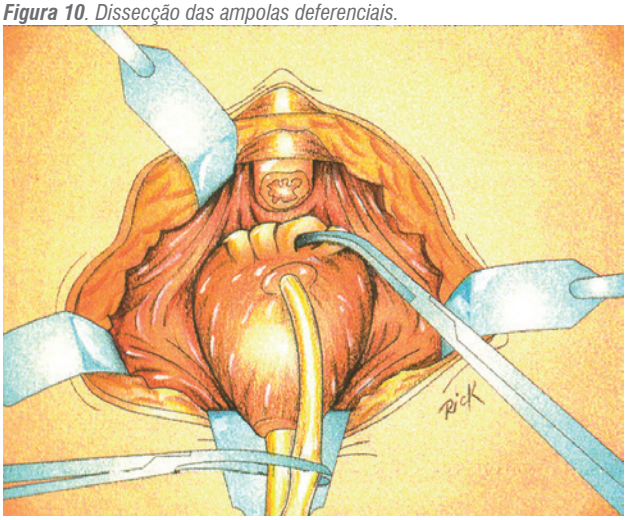


Retira-se o afastador de *Young* e introduz-se a sonda de *Foley*, enchendo o seu balão, o que permite sua tração. Como a próstata normal é móvel, e por se tratar de tumor confinado ao órgão (a maioria CT1c), expomos facilmente o colo vesical, que é seccionado com a tesoura de ângulo reto de Pontes, havendo a saída de urina, o que confirma a abertura do colo. Esvazia-se o balão e exterioriza-se a extremidade da sonda, formando uma alça cuja tração exporá a vertente posterior do colo vesical.

É feita a incisão da vertente posterior, que pode ser realizada de duas maneiras:

- Diretamente com a tesoura de Pontes (tomar muito cuidado e sempre utilizar a tesoura de 90 graus, do contrário pode-se, inadvertidamente, ao utilizar tesouras convencionais de *Metzenbaum*, retirar parte do trígono vesical, pois as tesouras normais, por serem semirretas não permitem um ângulo adequado para secção correta do colo de 90 graus.
- Passamos previamente um *Mixter* atrás da vertente posterior do colo, apresentando-o, a seguir, incisâmo-lo com a lâmina de bisturi. Solicita-se ao anestesista a administração de diurético para melhor visualização dos meatos ureterais (quando possível, já que, na maioria das vezes, o colo fica íntegro e não podemos vê-los). São seccionados os dois deferentes, sem que seja necessária sua ligadura, já que as artérias deferenciais são diminutas e pouco sangram (Figura 10).

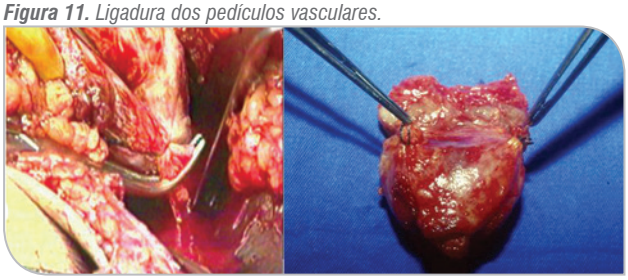
Figura 10. *Dissecção das ampolas deferenciais.*



Com a pinça de *Hallis* locada na linha média, no ápice prostático, faz-se a tração, expondo-se a face posterior da próstata, dissecando-se entre as fáscias visceral e parietal de *Denonvillier*, expondo-se as ampolas deferenciais e a face medial das vesículas seminais.

Com a pinça de *Costa*, traciona-se a face lateral da próstata, expondo-se posterolateralmente os pedículos vasculares, que estão entre as camadas da fáscia de *Denonvillier*, sendo ligados. Deve-se tomar cuidado para evitar a ligadura inadvertida dos ramos nervosos erigentes, ao ligar os pedículos vasculares, já que se apresentam muito próximos (Figura 11).

Figura 11. *Ligadura dos pedículos vasculares.*



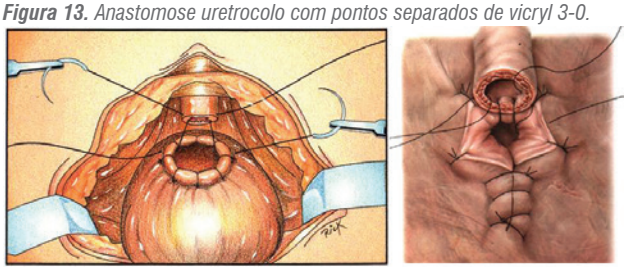
A próstata agora está totalmente livre, presa apenas pelas vesículas seminais, que são dissecadas com "pipoca", tendo-se o cuidado de colocar em seu extremo distal pinça hemostática de *Mixter*, ligando-se a artéria vesicular média, evitando-se um sangramento que, pela profundidade, é de difícil controle, caso não se faça esta ligadura preventiva. A peça é retirada em monobloco. Em média até este momento teremos despendido 20 minutos (Figura 12).

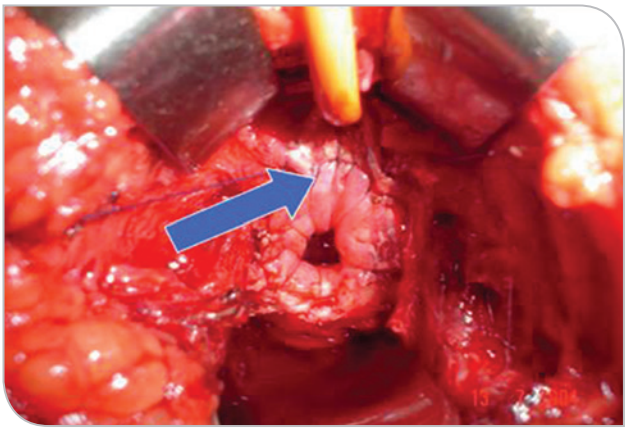
Figura 12. *Detalhe da eversão da mucosa vesical no colo.*

Com pontos separados de Catgut 4.0 cromado, realizamos a eversão da mucosa vesical.

É passada sonda de *Foley* número 14 retrogradamente, na uretra, facilitando a identificação do coto uretral. Inicia-se a anastomose uretrocolo com pontos separados de vicryl 3-0. Os dois primeiros, às onze e uma hora, sob visão direta, amarrando-os e, a seguir, introduzindo a sonda na bexiga. Os dois primeiros pontos alinham a uretra ao colo, permitindo a sua fácil identificação, facilitando a passagem dos próximos pontos. Esses dois primeiros pontos incluem parte das fibras do músculo *retrouretralis*, pois darão maior estabilidade à anastomose (Figura 13).

Figura 13. *Anastomose uretrocolo com pontos separados de vicryl 3-0.*



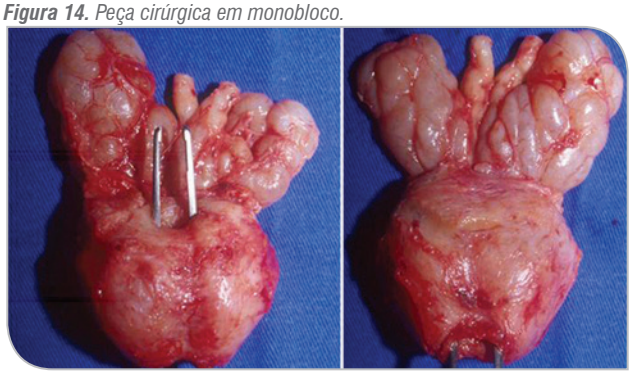


Dá-se tantos pontos quantos forem necessários para a perfeita coaptação das bordas da anastomose. Às vezes, o colo fica redundante e com alguns pontos ajustamos seu diâmetro ao da uretra, utilizando-se pontos separados de vicryl 3-0, envolvendo o detrusor sem incorporar à mucosa, em forma de raquete; assim o fio não ficará em contato direto com a urina e a luz vesical, evitando o intenso edema e os fenômenos irritativos no pós-operatório, que muito comprometem o conforto do paciente após a cirurgia. Tal manobra deve ser sempre que possível evitada, pois acreditamos ser responsável pela maior incidência de estenose de colo no pós-operatório.

Os nós devem estar sempre voltados para fora da luz uretral e dando-se tantos pontos quantos forem necessários. Pode-se realizar a anastomose com sutura contínua (não a utilizamos, pois acreditamos tratar-se de procedimento isquemiante). Retira-se a sonda 14 Fr e coloca-se uma 18, o balão é enchido somente com 15 mL, para evitarmos espasmos no pós-operatório. A utilização da sonda 14, no momento da anastomose, deve-se ao fato de que com esse diâmetro exista espaço entre a luz uretral e a sonda, permitindo facilmente a passagem da agulha de sutura, assim como a aproximação das bordas durante o amarrio, pois a uretra fica "solta", muito mais móvel do que se estivesse cateterizada com sonda mais calibrosa, pois seria justa ao diâmetro uretral. Lava-se a sonda com soro fisiológico, testando sua permeabilidade e eventuais extravasamentos, que, se porventura existirem, serão corrigidos com tantos pontos adicionais, de vicryl 3-0, quantos sejam necessários.

Terminada a anastomose é feita a revisão da hemostasia, checando-se os níveis pressóricos do paciente. O primeiro auxiliar faz o toque retal para certificar-se da integridade da parede anterior do reto. Inicia-se o fechamento da ferida operatória, deixando um dreno de penrose com recheio saindo pela extremidade da incisão; solicita-se ao anestesista que diminua a posição de Trendelemburg, reduzindo a tensão nas bordas da ferida. Aproximam-se as fibras do elevador do ânus com pontos separados de vicryl 2-0 (esta manobra nos auxilia na prevenção da encoprese no pós-operatório). É retirada a peça que é indistinguível de qualquer outra técnica (Figura 14).

Figura 14. Peça cirúrgica em monobloco.



É feito curativo simples, sem compressão, deixando-se a sonda em drenagem, permanecendo em média por oito dias. Neste momento, em média teremos gasto de 40 a 50 minutos na cirurgia (Figura 15).

Figura 15. Aspecto final com sutura da pele e dreno de Penrose.

Comentários

Pela grande influência imposta pelo Prof. Patrick Walsh, e por ter sido a primeira técnica radical amplamente disseminada, em sua imensa maioria os uro-oncologistas foram treinados e estão familiarizados com o acesso retropúbico e poucos foram os serviços que reconheceram a possibilidade de realizar o acesso perineal. Assim que se tenha a possibilidade de assistir algumas cirurgias e verificar a sua extrema simplicidade, passa-se a ter um maior interesse pela técnica. Um dos fatos limitantes importantes é o desconhecimento da anatomia perineal e o receio infundado das lesões retais.

Complicações e tratamento[20] intraoperatórios

Muito infrequentemente encontra-se dificuldade para passagem do afastador de *Young*, que a nosso ver é de grande importância para facilitar o ato operatório, porém não imprescindível.

Hemorragia intraoperatória das veias do plexo de Santorini é uma das complicações intraoperatórias mais temidas em qualquer técnica. Na abordagem perineal temos a possibilidade de identificar claramente o plexo e com ponto em 49 (1,2%) de *vicryl* 2.0 amarrá-lo sob visão direta, o que nos oferece o domínio absoluto sem nunca se ter tido sangramento importante. As perdas sanguíneas na cirurgia são mínimas; nos últimos 2.500 casos operados houve apenas três transfusões.

A lesão retal pode ocorrer em qualquer acesso (retropúbico, perineal, laparoscópico ou robótico); entretanto, alguns fatores devem alertar o cirurgião para o maior risco de lesão retal, são: RTU de próstata, radioterapia e cirurgia anorretal prévias.[21] Os autores referem que em 4.051 casos aconteceram 49 (1,20%) lesões de reto, as quais foram suturadas imediatamente em dois planos com *vicryl* 3.0. Os pacientes receberam dieta sem resíduo até o retorno da função intestinal. Três pacientes (0,07%) apresentaram fístula enterocutânea, foram submetidos a colostomia que, após três meses, foram fechadas sem qualquer sequela. Como precaução, todos os pacientes no dia anterior à cirurgia recebem preparo mecânico intestinal com 1.000 SF, 0,9%, associado a 300 mL de glicerina.

Pós-operatórias imediatas

TVP e embolia pulmonar são extremamente raras, pois a cirurgia perineal realizada com técnica adequada demora em média uma hora, tempo insuficiente para acarretar tais complicações. A neuropraxia de membros inferiores, complicação grave, também ocorre quando há um tempo longo na posição de litotomia forçada.

Hematoma perineal pode ocorrer no PO imediato se ao final da cirurgia não se tiver o cuidado de solicitar ao anestesista que nivele a pressão do paciente.

Em caso de hematoma perineal tem-se indicação absoluta para reintervenção imediata para drenar o hematoma e rever a hemostasia. A inobservância desse cuidado redundará em complicações sérias, como deiscência da anastomose, infecção perineal e estenose da anastomose, com elevados índices tardios de incontinência urinária.

A saída da sonda uretral precoce não é problema, pois na cirurgia perineal, como já foi ressaltado, na anastomose uretrocolo coapta-se exatamente a uretra ao colo vesical, de tal maneira que basta lubrificar bem a uretra e recolocar a sonda. O único cuidado que se deve ter é lembrar da curvatura da uretra bulbar; assim, enquanto recolocamos a sonda, um auxiliar faz o toque retal retificando a curvatura da uretra e direcionando corretamente a sonda para a bexiga. Não é necessário uretroscopia para ressondagem.

A fístula uretroperineal é corrigida com a simples passagem de uma nova sonda uretral e recomenda-se ao paciente que procure o decúbito em que haja diminuição de débito associado à posição de Trendelemburg. Geralmente, em poucos dias a fístula se fecha e não é necessária a correção cirúrgica.

A retenção urinária decorre da presença de edema na anastomose. Reloca-se a sonda uretral, administra-se corticoide e retira-se a sonda após 5 dias. Entre os 4.051 pacientes operados, ocorreram dois óbitos (0,074%). Um

por choque hipovolêmico por sangramento incontrolável decorrente de coagulopatia não diagnosticada pré-operatoriamente e outro por gangrena de Fournier.

Complicações pós-operatórias tardias

A incontinência urinária ocorre em qualquer abordagem; entretanto, como a anastomose uretrocolo é realizada com mínimo trauma, o restabelecimento da continência é mais rápido na técnica por via perineal, embora os resultados em longo prazo sejam superponíveis em qualquer das técnicas utilizadas. Em nossa experiência, 5% a 6% dos pacientes operados necessitarão de uma cirurgia corretiva como colocação de esfíncter artificial ou *sling*.[22]

A dor no PO é relatada por 16% dos pacientes em que não foi administrada medicação analgésica, a não ser que fosse solicitada pelo paciente. Destes, apenas metade (8%) referiram dor no local da cirurgia, enquanto os demais foram cefaleia e dor no ombro relacionada a posicionamento na mesa operatória.[23]

A esclerose do colo vesical deve ser suspeitada quando em média após dois a três meses de PO o paciente refere jato fino e esforço miccional. Realiza-se cistoscopia com aparelho flexível, sob anestesia local com xilocaína geleia, detecta-se a estenose que, na maioria das vezes, é flácida e sob visão direta dilata-se com sondas filiformes com calibres progressivamente maiores. Na maioria dos casos é resolvida satisfatoriamente. Deve-se evitar as uretrotomias, pois o risco de incontinência urinária é muito alto. Em nosso serviço foi comparada nos últimos 750 casos a incidência de estenose da anastomose em dois grupos, naqueles em que se fez algum tipo de plástica do colo e nos que não foram realizadas plásticas. No primeiro grupo, o índice de estenose foi de 6,2% e, no segundo, 2,3%, sendo estatisticamente significativo. Assim, deve-se evitar a plástica de colo sempre que possível.

A disfunção erétil tem incidência igual entre as técnicas perineal e retropúbica.[24] Independentemente do acesso, a preservação das bandas neurovasculares é fundamental e, por meio do acesso perineal, decorrente da localização posterolateral das bandas, temos uma visão clara e pode-se, muito facilmente, identificá-las e, desse modo, prevenir lesões. Trabalhos recentes têm demonstrado que o estímulo com drogas vasoativas VO, muitos pacientes principalmente os mais jovens, no final do primeiro ano começam a recuperar sua ereção.

A encoprese não é apanágio da perineal. De 4% a 6% da população normal de indivíduos, com mais de 70 anos, apresenta algum tipo de encoprese.[22,25-29] A realização da técnica correta, a utilização do acesso de *Young* e a plástica do elevador do ânus, como descrito na secção técnica cirúrgica, prevenirão a encoprese. Artigo publicado por Costa, Ricci e cols, com manometria pré e pós-operatória demonstrando não haver qualquer modificação pós-cirúrgica na anatomofisiologia anorretal.[30]

Vantagens da prostatectomia perineal

Inúmeras são as vantagens apresentadas pela abordagem perineal sobre a retropúbica: o acesso à próstata por via perineal é muito facilitado, principalmente por utilizarmos os afastadores de *Young* ou de *Lowsley*. Temos controle absoluto sobre a uretra e o ápice prostático, assim como para a confecção do ponto hemostático do plexo venoso de Santorini; *ad* consequência, mínimo é o sangramento e, assim, nossos índices de transfusão são muito inferiores aos da retropúbica, laparoscópica ou robótica.

Pode ser realizada sempre sobre visão direta, podendo-se preservar com grande facilidade os feixes erigentes, assim como realizar as ligaduras dos pedículos vasculares prostáticos.

A anastomose uretrocolo vesical é uma verdadeira anastomose, pois os pontos são passados sob visão direta, atados um a um, alinhando-se com precisão as suas margens. Na eventualidade de ruptura do balão e saída da sonda, a ressondagem não oferece qualquer problema pelo correto alinhamento da anastomose. Conseguimos uma sutura estanque retirando-se a sonda uretral no mesmo dia da retirada dos pontos da pele (na média, oitavo dia pós-operatório).

Por se tratar de cirurgia perineal, um bloqueio por meio de raquianestesia ou peridural é suficiente para realização do ato operatório, entretanto, para maior conforto utilizamos anestesia geral. O quadro álgico no PO é mínimo, portanto o consumo de analgésicos é pequeno, quando não desnecessário.

Não manuseamos a cavidade abdominal, portanto nunca utilizamos sonda nasogástrica, o paciente recebe alimentação líquida no dia da cirurgia e dieta geral no primeiro PO.

O tempo operatório é muito inferior à prostatectomia retropúbica (em nossos serviços, as últimas 350 cirurgias demoraram em média 42 minutos, havendo caso de 24 minutos).

Como o tempo operatório é menor, não manuseamos os órgãos pélvicos, assim os índices de trombose venosa de membros inferiores são mínimos, bem como, consequentemente, as embolias pulmonares.

O paciente deambula no primeiro PO, o dreno de penrose é retirado na manhã do segundo PO; 95% dos pacientes recebem alta no segundo dia PO e 5% no terceiro ou mais.

Como temos menor tempo operatório, menor tempo da internação, menos medicação antiálgica, seguramente teremos um custo muito mais baixo quando comparamos às outras abordagens.

Os índices de continência urinária, potência e curabilidade são iguais aos das demais técnicas, com resultados oncologicamente semelhantes.

Desvantagens

Lesão retal: está na dependência do conhecimento anatômico do períneo pelo cirurgião. Nos primeiros 182 casos tivemos 7 lesões (3,84%), sendo todas reconstruídas de imediato; nos seguintes 101 casos apenas uma lesão retal (0,99%). Nos últimos 111 apenas um necessitou de colostomia, que foi fechada em 50 dias, recuperando-se totalmente.

Encoprese: é evitada quando feita através de acesso de *Young* supraesfincteriano, evitando-se a secção dos nervos perineais superficiais na incisão da pele e respeitando as fibras do elevador do ânus, que é reconstruído ao término do ato operatório.

Treinamento: esse é o maior empecilho para a melhor difusão técnica perineal. A maioria dos colegas já se habituou à abordagem retropúbica ou laparoscópica, acomodando-se por sentir dificuldade em iniciar-se na via perineal.

Conclusão

A prostatectomia perineal apresenta os mesmo índices de cura oncológica, de disfunção erétil e continência urinária, quando comparada à retropúbica, laparoscópica ou robótica; entretanto, tem menor tempo operatório, menores índices transfusionais, menor algia e menores custos. Apresenta, ainda, curva de aprendizado muito menor. É uma técnica que deve ser mais bem difundida pelas suas facilidades e pelos ótimos resultados em benefício dos próprios pacientes.

Referências

1. Young HH. The cure of cancer of the prostate by radical perineal prostatectomy: Hstory, literature, statistics og Young's operation. J Urol 1945;53:188-256.
2. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology nd prevention. The Journal of Urology 2002 Feb;167:1005-1010.
3. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: isight into etiology and prevention. J Urol 1982;128:492.
4. Wash PC, Lepor H, Eggleston JD. Radical prostetectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. Prostate 1983;4:473.
5. Oesterling JE, Martin SK, Bergstrlh EJ et al. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer: JAMA '993;269:57.
6. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. The Journal of Urology 2002 Feb;167:939-946.
7. Bluestein DL, Bostwick DG, Bergstrahl EJ, Oesterling JE. Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. J Urol 1994;151(5):1315-20.
8. Paul DB, Loening SA, Narayan AS et al. Morbidity from pelvic lymphadenectomy in staging carcinoma of prostate. J Urol 1983;19:1141-1144.
9. Weldon VE, Travel FR. Potency-sparing radical perineal prostatectomy: anatomy, surgical technique and initial results. J Urol 1988;140:559.
10. Janoff DM, Parra RO. Contemporary appraisal of radical perineal prostatectomy. J Urol 2005;173:1863-1870.
11. Paulson DF. Editorial Comment. The Journal of Urology 2002 Feb; 167,947.
12. Dahm P. Radical perineal prostatectomy for treatment of localed prostate cancer in obese and nonobese patients: A matched control study. Urology 2006;67(5).
13. Boczko M, Melman A. Radical perineal prostatectomy in obese patients. Urology Elsevier Inc 2003;62:467-469.
14. Boxer RT, Kaufman JJ, Goodwin WE. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate: 1971-1976; a review of 329 patients. J Urol 1977;117:208-13.
15. Frazier HA, Robertson JE, Paulsen DF. Radical prostatectomy: the pros and cons of the perineal versus the retropubic approach. J Urol 1192;147:888-90.
16. Engel RM. Hug. Young, instrument designer. The Journal of Urology 2001 Oct;166:1234-1236.
17. Young HH. Conservative perineal prostatectomy: presentation of new instruments and technique. JAMA 1903;41:999.
18. Holzbeierlein JM, Porter HJ, Thrasher JB. The craft of urologic surgery: modern radical perineal prostatectomy. Urologic Clinics of North America 2004;629-641.
19. Gouley JWS. Some points in the surgery of the hypertrophied prostate. Trans Meet am Surg Assoc An Surg Assoc 1885;3:163-92.
20. Davis JW, McCammon KA, Schelhammer PF, Jordan GH. Complications of Radical Prostatectomy. AUA Update Series. 2006; vol. 25, lesson 16.
21. Lassen PM, Kearse WS Jr. Rectal injuries during radical perineal prostatectomy. Urology 1995;45:266-79.
22. Kirschner-Hermanns R, Borchers H, Reineke T, Willis S, Jakse G. Fecal incontinence after radical perineal prostatectomy: A prospective study. Urology Elsevier Inc. 2005;65:337-342.
23. Weizer AZ, Silverstein AD, Young MD et al. Prospective evalution of pain medication requirement and recovery after radical perineal prostatectomy. Urology 2003;62:693-7.
24. Lance RS, Freidrichs PA, Kane C, Powell CR, Pulos E, Moul JW et al. A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy for localizes prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group. BJU Int 2001;87(1):61-5.
25. Bishoff JT, Motley G, Optenberg SA, Stein CR, Moon KA, Browning SM et al. Incidence of fecal and urinary incontinence following radical perineal and retropubic prostatectomy in a nation population. The Journal of Urology 1998 Aug;160:454-458.
26. Dham P, Silvertein AD, Weizer AZ, Yong MD, Vieweg J, Albala DM et al. A longitudinal assessment of bowel relates symptoms and fecal incontinence following radical perineal prostatectomy. J Urol 2003;169:2220-2224.
27. Litwin MS. Bowel function and bother after treatment for early stage prostate cancer: A longitudinal quality of life analysis from capsure. Journal of Urol 2004;172:515-519.
28. Hermanns R et al. Fecal incontinence after radical perineal prostatectomy: A prospective study. University of Aachen Germany. Urology. 2005.
29. Than SN, Roche B, Regusci S, Deleaval J, Iselin CE. Fecal continence after radical perineal prostatectomy: A prospective clinical and manometric study. The Journal of Urol 2008;179:1895-651.
30. Guilger NR. Efeitos da prostatectomia perineal sobre continência anal: estudo clínico e manométrico. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2011, São Paulo. Brasil.

Capítulo 125

Dr. Rafael Ferreira Coelho
Dr. Anuar Ibrahim Mitre
Dr. Fábio César Miranda Torricelli

Prostatectomia radical laparoscópica e robótica

Palavras-chave: prostatectomia radical, prostatectomia radical laparoscópica, prostatectomia radical robô-assistida, laparoscopia, robótica, potência sexual, continência urinária

Introdução

O câncer de próstata é a segunda neoplasia maligna mais comum nos homens, sendo diagnosticados nos Estados Unidos, somente em 2011, mais de 240 mil casos novos.[1] A introdução do PSA como exame de rastreamento nos anos 1980 contribuiu não só para aumentar a incidência da doença, mas também para alterar o perfil de doentes, que passaram a ser mais jovens, economicamente ativos, assintomáticos e com a doença confinada à próstata em mais de 90% da vezes.[2] Assim, o desejo de cura tornou-se tão fundamental quanto a manutenção da qualidade de vida e retorno precoce às atividades habituais. Nesse cenário, a prostatectomia radical por técnica minimamente invasiva (laparoscópica e robótica) vem ganhando espaço, permitindo uma cirurgia oncologicamente segura e eficaz, além de proporcionar excelentes resultados funcionais.

O objetivo deste capítulo é resumir as indicações e contraindicações, descrever a técnica operatória e relatar os resultados oncológicos e funcionais (taxas de potência sexual e continência urinária) da prostatectomia radical laparoscópica (PRL) e prostatectomia radical robô-assistida (PRRA).

Histórico

Em 1997, Shuessler et al. descreveram a primeira série de casos de PRL, reportando os resultados de curto prazo em nove pacientes. Embora os autores tenham concluído que o procedimento era factível, o tempo operatório médio foi de 9,3 horas e o tempo médio de internação de 7,3 dias.[3] Esses resultados e a dificuldade de reprodução da técnica frearam temporariamente a difusão da PRL, até que alguns anos mais tarde, dois centros franceses publicaram resultados animadores[4-6], com um tempo operatório médio aceitável, assim como melhores resultados funcionais. Entretanto, a universalização da PRL esbarrou na longa e desafiadora curva de aprendizado, sendo estimado que um cirurgião devesse realizar de 200 a 700 casos para que pudesse adquirir proficiência na técnica.[7-12] Esta curva ainda varia de acordo com os passos da cirurgia, sendo que tempos como a anastomose vesicouretral e a preservação dos feixes neurovasculares exigem maior *expertise* do cirurgião. Até hoje ainda se discute a aplicação de um treinamento rigorosamente monitorado, assim como a realização de estágios em centros de excelência, como formas de abreviar a curva de aprendizado.[8-13]

Em 2001, foi realizada na Alemanha a primeira PRRA.[14] A partir de então o número de prostatectomias robóticas, assim como o número de centros aptos à realização do procedimento não param de crescer. A PRRA agrega os benefícios da técnica laparoscópica, como menor tempo de convalescença, menor necessidade de analgésicos no pós-operatório e melhor resultado cosmético, a uma superior ergonomia, visão tridimensional, filtro de tremor de movimentos, imagem magnificada e maior liberdade de movimentos, que potencialmente diminuem a dificuldade do procedimento cirúrgico, encurtando a curva de aprendizado. Os custos ainda são o maior fator limitante para um maior emprego da técnica e são o grande argumento dos que

defendem a técnica laparoscópica pura. Nos Estados Unidos, 60% das prostatectomias radicais já eram realizadas com assistência robótica em 2007, número que já supera a ordem de 90%.[15] Em relação ao número de plataformas robóticas, em 2010, 1.285 sistemas cirúrgicos robóticos já estavam disponíveis nos Estados Unidos, 316 na Europa e 151 no resto do mundo. O Brasil aos poucos está incorporando essa tecnologia e grandes centros como São Paulo e Rio de Janeiro já apresentam plataformas robóticas e cirurgiões habilitados.

Indicações e contraindicações

As indicações da PRL e PRRA são idênticas às da prostatectomia aberta, sendo basicamente uma opção de tratamento a pacientes com doença confinada à próstata. Estudos preliminares também têm confirmado a segurança da cirurgia minimamente invasiva como procedimento de resgate após radioterapia.[16-23] As contraindicações absolutas incluem as contraindicações convencionais da cirurgia laparoscópica, como insuficiência cardiopulmonar grave. Cirurgias prévias[24-26] e obesidade mórbida[27,28] devem ser consideradas como fatores que podem aumentar a dificuldade técnica e o risco de conversão, principalmente no caso de cirurgiões no início da curva de aprendizado. Próstatas volumosas (com mais de 70 gramas) também podem aumentar o tempo operatório, perda sanguínea e tempo de internação hospitalar.[29,30] A escolha de pacientes ideais no início da curva de aprendizado é fundamental a fim de evitar tempo operatório prolongado e complicações perioperatórias (Tabela 1).

Tabela 1. *Critérios de seleção para o paciente ideal no início da curva de aprendizado.*

Peso da próstata: 60 g
Índice de massa corpórea < 30 kg/m²
Sem cirurgias prévias
Disfunção erétil pré-operatória
Doença de baixo risco: PSA < 10 ng/mL e escore de Gleason < 7
Ausência ou poucos sintomas miccionais obstrutivos
Sem comorbidades (sem DPOC, ICC, etc.)
Sem deprivação androgênica prévia

** DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; ICC = Insuficiência Cardíaca Congestiva.*

Técnica operatória

Considerando-se a similaridade das abordagens laparoscópica pura e robótica na realização da prostatectomia radical, descreveremos apenas a PRRA, que tem sido a abordagem preferida pela maioria dos cirurgiões na atualidade. Será descrita a técnica mais utilizada de PRRA.

Via de acesso

O acesso transperitoneal é o preferido pela maioria dos cirurgiões por proporcionar um maior espaço de trabalho. Teoricamente, este facilita a anastomose uretrovesical e permite uma linfadenectomia mais extensa e com menor risco de linfocele. A via extraperitoneal apresenta como vantagens necessidade de Trendelemburg menos acentuado, um menor risco de complicações intra-abdominais ou desenvolvimento de hérnia incisional e a não contaminação da cavidade peritoneal por urina em caso de extravasamento urinário.[31,32]

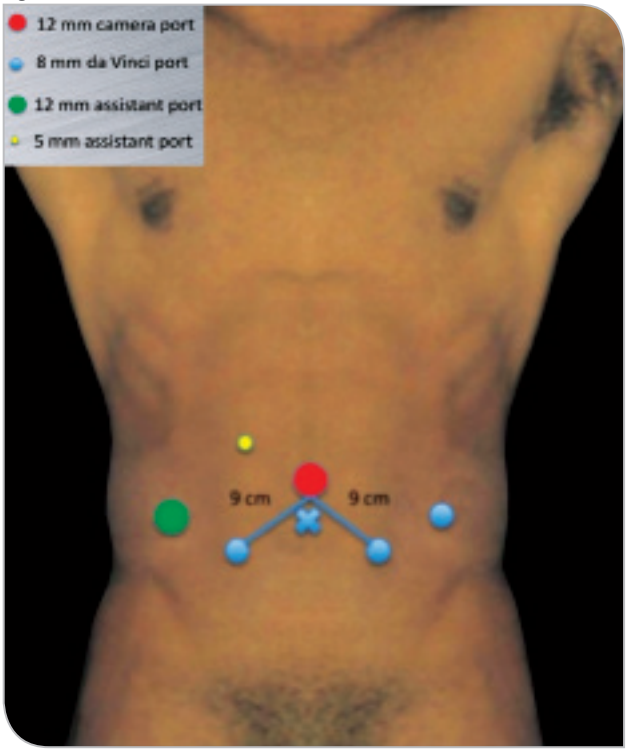
Preparo do paciente

O paciente deve receber antibiótico profilático durante a indução anestésica (1 g cefazolina EV – cefalosporina de 1ª geração – uma hora antes da cirurgia). Na sala operatória, recomenda-se o uso de meias de compressão sequencial e a administração de 5.000 unidades de heparina subcutânea como profilaxia de trombose venosa profunda. O paciente é então colocado em posição de litotomia estendida com os braços junto ao corpo, sob Trendelemburg 30 graus. Sonda orogástrica e sonda de *Foley* 18 F são inseridas antes do pneumoperitôneo.

Pneumoperitôneo

Por meio de uma incisão supraumbilical, uma agulha de Veress é inserida, insuflando a cavidade até 15 mmHg. A figura 1 ilustra a disposição dos trocartes na parede abdominal.

Figura 1.



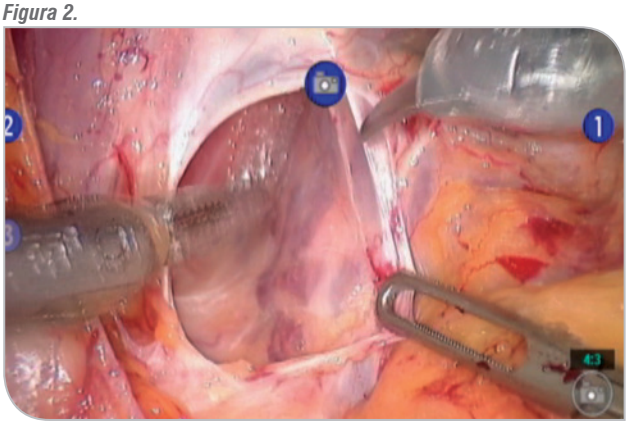
Entrada no espaço de Retzius

Nesta etapa são utilizados: uma óptica de 0 grau, tesoura monopolar no braço direito, PK fórceps / Maryland no braço esquerdo e prograsp no quarto braço. O peritônio é incisado do ligamento umbilical mediano até a altura dos deferentes bilateral e inferiormente até o púbis. A bexiga deve ser mobilizada de forma ampla de modo a permitir uma anastomose sem tensão.

Abertura da fáscia endopélvica

A próstata deve ser tracionada contralateramente ao lado que será abordado, gerando tensão suficiente que possibilite uma dissecção romba da fáscia endopélvica. A abertura deve ser da base em direção ao ápice até os ligamentos puboprostáticos que devem ser cuidadosamente seccionados de modo a não lesar o plexo venoso dorsal. Artérias pudendas acessórias devem ser preservadas quando presentes (Figura 2).

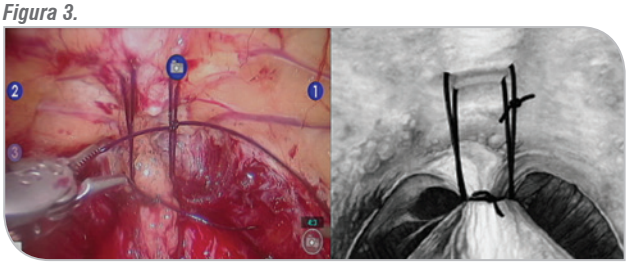
Figura 2.



Ligadura do plexo venoso e ponto de suspensão

Nesta etapa, porta-agulhas robóticos devem ser inseridos nos braços esquerdo e direito. A ligadura do plexo venoso dorsal é realizada com um fio de polyglitone 1 em uma agulha CT1 com 30 cm de comprimento. Esse mesmo fio é usado para o ponto de suspensão, aplicando-se uma nova sutura em "forma de 8" que aproxima o complexo periuretral do osso púbico; esse tipo de suspensão anterior tem sido correlacionada com recuperação mais precoce da continência em alguns estudos[33] (Figura 3).

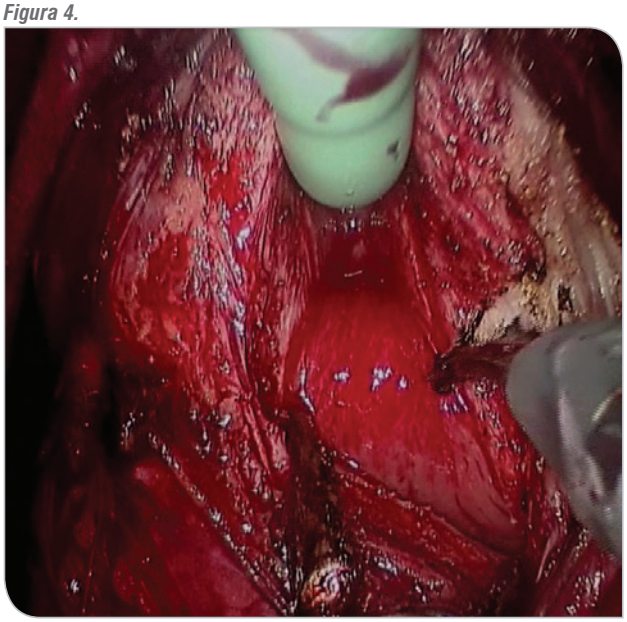
Figura 3.



Dissecção do colo vesical anterior e posterior

Uma óptica de 30 graus orientada para baixo deve ser colocada nesse momento, assim como devem ser reinseridos a tesoura monopolar no braço direito e PK fórceps / Maryland no braço esquerdo do robô. O colo vesical pode ser identificado tracionando-se a sonda de *Foley* e observando-se onde o balão toca a base da próstata (esta manobra deve ser usada com cautela, pois em pacientes com lobo mediano, anterior ou história de ressecção endoscópica da próstata, ela pode ser enganosa) ou realizando manobra de compressão bilateral da transição entre próstata e bexiga com os braços robóticos. Identificado o colo vesical, as veias superficiais são cauterizadas e a bexiga é aberta até a visualização da sonda de *Foley*, que é então tracionada de forma a expor o colo vesical posterior e permitir sua secção. As fibras laterais da bexiga devem então ser seccionadas para aplainar o colo vesical posterior e permitir a visualização precisa de sua parte posterior (Figura 4). A espessura total do colo vesical posterior deve então ser incisada na junção entre a próstata e a bexiga. O lábio posterior da próstata é, então, tracionado superiormente com o quarto braço e a dissecção é dirigida em direção posterior e ligeiramente cefálica (para a bexiga) para expor as vesículas seminais.

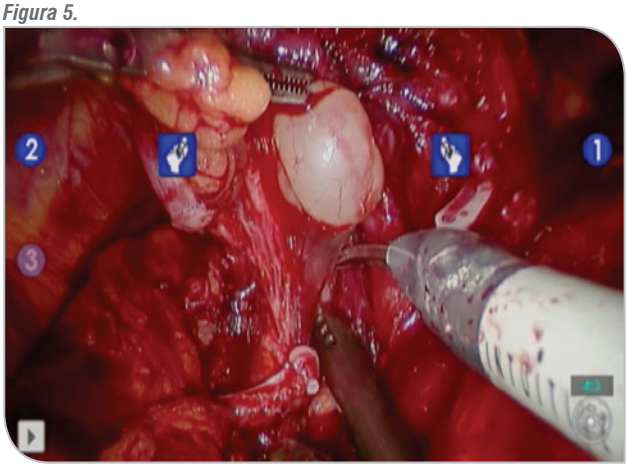
Figura 4.



Dissecção das vesículas seminais

A dissecção das vesículas seminais deve ser realizada de forma atérmica. Os deferentes são tracionados pelo quarto braço do robô até a identificação do ápice da vesícula seminal, sendo então ligados com clipe de Hem-o-lock® e seccionados. Um segundo clipe é colocado no suprimento vascular das vesículas que é então completamente liberada (Figura 5**)**.

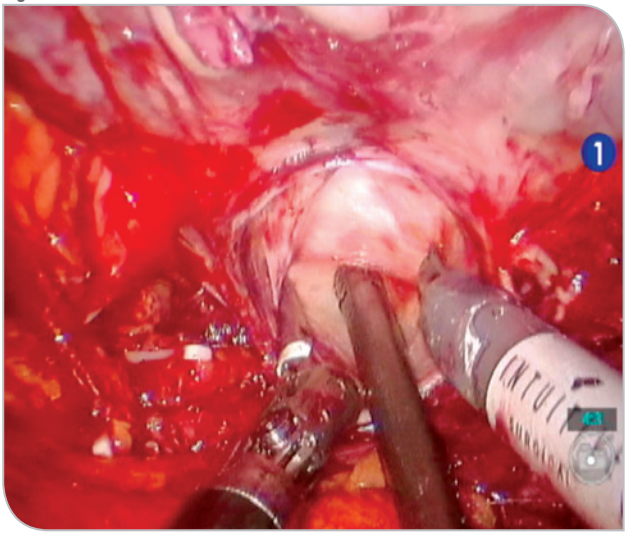
Figura 5.



Fáscia de Denonvillier e dissecção posterior

As vesículas liberadas são tracionadas de modo a permitir a dissecção romba do plano interfascial, entre a fáscia de Denonvillier e a fáscia periprostática, da base até o ápice prostático. O auxiliar deve promover contratração com o aspirador a fim de facilitar esta dissecção (Figura 6).

Figura 6.



Preservação dos feixes neurovasculares

Para facilitar a dissecção dos feixes neurovasculares, a próstata deve ser rodada para o lado contralateral ao que será dissecado. A fáscia pélvica lateral é incisada lateralmente, sendo então desenvolvido, na porção médio-apical da próstata, o plano avascular entre o feixe e a fáscia prostática. Optamos pela dissecção retrógrada do feixe em função do risco de trauma acidental deste junto à base da próstata durante abordagem anterógrada. Separados os feixes neurovasculares, realiza-se o controle vascular do pedículo prostático com clipes de Hem-o-lock®. (Figuras 7 A e B).

Figura 7A.

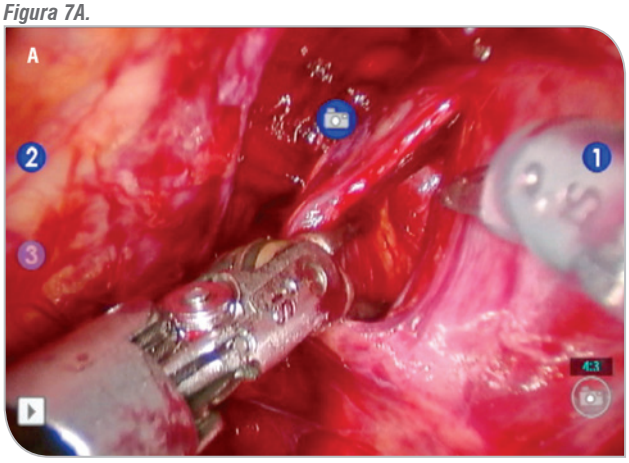
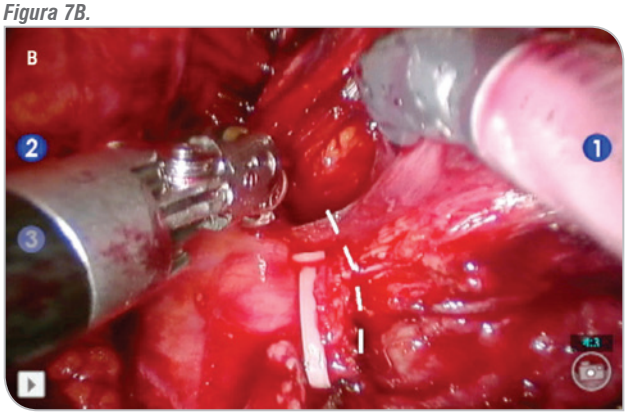


Figura 7B.



Dissecção apical

O plexo venoso dorsal previamente ligado é seccionado até a identificação da uretra. Esta é então incisada com tesoura fria até a identificação do rabdoesfíncter, sendo este, por fim, seccionado com cautela para que todo tecido prostático seja retirado.

Reconstrução do colo vesical

Após inspeção da bexiga e dos meatos ureterais, inicia-se a reconstrução do colo vesical. Realiza-se uma plicatura bilateral na face lateral da bexiga com suturas de monocryl 3-0, com 15 cm de comprimento, em uma agulha RB-1. A sutura corre de lateral para medial até que o diâmetro do colo seja equivalente ao da uretra; uma segunda camada da sutura é então realizada com o mesmo fio no sentido contrário e o fio é amarrado.

Reconstrução posterior do rabdoesfíncter

A reconstrução do assoalho pélvico é realizada em dois planos, primeiro com uma sutura entre a fáscia de Denonvillier e o rabdoesfíncter, depois com uma segunda sutura entre o colo vesical posterior e a uretra posterior.[34] Na confecção desta reconstrução são necessários dois fios de monocryl 3-0 em uma agulha RB1, de 12 cm de comprimento cada, amarrados entre si ou um fio de Quill (16 x 16 cm) com agulha cilíndrica (VP1000Q).

Anastomose uretrovesical

Novamente serão necessários 2 fios de monocryl em agulha RB1, agora com 17 cm cada, amarrados entre si ou um fio de Quill com agulha cilíndrica (VP1000Q). A anastomose posterior é realizada com uma metade da sutura correndo no sentido horário, enquanto a anastomose anterior é realizada com a outra metade no sentido anti-horário, amarrando-se então as suturas completando a anastomose. Em seguida, uma sonda de *Foley* 18 é passada e usada para testar a anastomose por meio da injeção de solução salina. Não sendo identificados extravasamentos, um dreno tubular é alocado na goteira pélvica.

Resultados oncológicos e funcionais da PRL

O controle oncológico pós-operatório é classicamente determinado mediante avaliação das margens cirúrgicas e recorrência bioquímica, uma vez que seguimentos de longo prazo que permitam determinar taxas de sobrevida geral e câncer-específica estão raramente disponíveis.

A presença de margens positivas após a PRL varia de 11 a 31%, enquanto a sobrevida livre de recorrência bioquímica em 5 anos varia de 73 a 83%.[35] Paul et al.[36] avaliaram 1.115 pacientes consecutivos submetidos a PRL, num seguimento médio de 35,6 meses e reportaram margens positivas em 16,1% e 34,6% em casos pT2 e pT3, respectivamente. No geral, 83% dos pacientes estavam livres de recorrência bioquímica em 5 anos, sendo esta taxa de 93,4%, 74,5% e 55,9% nos casos pT2, pT3a e pT3b, respectivamente. Similarmente, em estudo multi-institucional contendo 18 centros que incluiu 5.824 pacientes submetidos a PRL; Rassweiller et al.[37] relataram uma taxa de margem positiva de 10,6% e 32,7% para casos pT2 e pT3, respectivamente. Nesse estudo a taxa de recorrência bioquímica em 5 anos foi de 8,6% para tumores pT2 e 17,5% para tumores pT3. Finalmente, Guillonneau et al.[38] num estudo com 1.000 pacientes submetidos a PRL em uma única instituição descreveram taxas de margens positivas de 6,9%, 18,6%, 30% e 34% para estádios pT2a, pT2b, pT3a e pT3b, respectivamente ($p < 0,001$). Os fatores preditivos de margens positivas nesse estudo foram PSA pré-operatório ($p < 0,001$), estádio clínico ($p = 0,001$) estádio patológico ($p < 0,001$) e escore de Gleason ($p = 0,003$). A sobrevida livre de recorrência bioquímica em 3 anos após PRL de acordo com o estádio patológico foi 91,8%, 88%, 77% e 44% para pT2a, pT2b, pT3a e pT3b, respectivamente ($p < 0,001$). As taxas de margens positivas das principais séries de PRL são demonstradas na tabela 2.[37-45]

A continência urinária após a PRL varia de 48 a 95%, enquanto a taxa de potência sexual varia de 52 a 78%.[35] Esta ampla variação se deve às diferentes definições atribuídas à continência urinária e função sexual no pós-operatório da prostatectomia radical, assim como aos diferentes momentos e métodos de avaliação dos pacientes. Guillonneau et al.[46] num estudo com 550 pacientes submetidos a PRL reportaram uma taxa de continência, definida como ausência de forro de proteção, de 82,5% em 12 meses. Em relação à potência, apenas 47 pacientes foram avaliados e todos de forma subjetiva, sendo que 85% relataram ereções espontâneas e 66% foram capazes de ter intercurso sexual. Rozet et al.[39] num estudo com 600 pacientes submetidos a PRL avaliados de forma mais objetiva (questionários autoadministrados antes e após a cirurgia - *International Continence Society and International Index of Erectile Function-5*) obtiveram 84% de taxa de continência, definida como ausência do uso de forro. Num seguimento de seis meses a taxa de potência desses pacientes, definida como IIEF maior do que 20, foi de 64% e 43% nos casos em que o feixe neurovascular foi preservado de forma bilateral e unilateral, respectivamente. No estudo multicêntrico publicado por Rassweiller et al.[37], a taxa de continência urinária, definida com ausência de forro, foi de 84,9% em 12 meses, enquanto a taxa de potência sexual, definida como a capacidade de ter intercurso sexual, foi de 52,5%, nos casos em que o feixe neurovascular foi preservado bilateralmente.[37] As taxas de continência e potência das principais séries de PRL são demonstradas nas tabelas 3 e 4.[37,39-43,45-48]

***Tabela 2**. PRL: Taxa de margens positivas.*

	Pacientes (N)	Estádio patológico			Taxa de margens positivas		
		pT2 (%)	pT3 (%)	pT4 (%)	pT2 (%)	pT3 (%)	Overall (%)
Guillonneau[38]	1000	77,5	21,9	-	15,5	31,1	19,2
Rozet[39]	600	72	28	-	14,6	26,2	17,8
Stolzenburg[40]	700	55,4	43,9	0,6	10,8	31,2	19,7
Lein[41]	1000	70,2	29,4	0,4	15	54,6	27
Curto[42]	425	58,5	41,3	-	21,9	43,3	30,7
Rassweiler[37]	5824	60,7	36,7	1,9	10,6	39,4	21,2
Goeman[43]	550	55,8	38,7	5,4	17,9	44,8	31,3
Pavlovich[44]	528	81,5	17,5	-	8,2	39,9	13,7
Touijer [45]	612	-	26 EPE 4 SVI	-	-	-	11

***Tabela 3**. PRL: Continência urinária.*

	Pacientes (N)	Idade média (anos)	Tipo de "*Nerve-Sparing*" (%)			Potência (%)		Taxa de potência (%)				
			Unilateral	Bilateral	Seguimento (meses)	NS Unilateral	NS Bilateral	1 mês	3 meses	6 meses	12 meses	> 18 meses
Guilonneau[46]	47 (500)	-	-	100	12	-	66	-	-	-	66*	-
Rossweiler [47]	41 (850)	64	11,7	10,1	12	-	67	-	-	-	67*	-
Rozet[39]	600	62	21,30	63,6	12	-	43	-	-	43*	-	-
Stolzenburg[40]	131	63,4	16,3	10,1	6	13,3	47,1	-	13	27,8	-	-
Rossweiler[37]	5824	64	-	-	12	31	52,5	-	-	-	52,5*	-
Goeman[43]	550	62,4	20,7	67	12	-	64	22,2+	28,7+	47,4+	78,6+	-

	Pacientes (N)	Idade média (anos)	Seguimento (meses)	Taxa de continência urinária				
				1 mês	3 meses	6 meses	12 meses	> 18 meses
Guillonneau[46]	255	-	12	-	-	-	82,3	-
Rossweiler[47]	500	64	24	28	51	70	84	97
Rozet[39]	600	62	12	-	-	-	84	-
Stolzenburg[40]	700	63,4	12	-	73,8	83,8	92	-
Lein[41]	952	62	28,8	-	-	-	-	76
Rossweiler[37]	5824	64	12	-	-	-	84,9	-
Goeman[43]	550	62,4	12	38	61,9	77	82,9	90,9
Curt[42]	425	62	12	-	76	95	95	-
Touijer[45]	193	60	23	-	-	-	48	62,1

***Tabela 4.** PRL: Potência sexual.*

	Pacientes (N)	Idade média (anos)	Tipo de "*Nerve-Sparing*" (%)			Potência (%)		Taxa de potência (%)				
			Unilateral	Bilateral	Seguimento (meses)	NS Unilateral	NS Bilateral	1 mês	3 meses	6 meses	12 meses	> 18 meses
Guilonneau[46]	47 (500)	-	-	100	12	-	66	-	-	-	66*	-
Rossweiler[47]	41 (850)	64	11,7	10,1	12	-	67	-	-	-	67*	-
Rozet[39]	600	62	21,30	63,6	12	-	43	-	-	43*	-	-
Stolzenburg[40]	131	63,4	16,3	10,1	6	13,3	47,1	-	13	27,8	-	-
Rossweiler[37]	5824	64	-	-	12	31	52,5	-	-	-	52,5*	-
Goeman[43]	550	62,4	20,7	67	12	-	64	22,2+	28,7+	47,4+	78,6+	-
Rossweiler[48]	357++ 205**	- -	44,3 29,3	55,7 70,7	- -	- -	67 76	- -	- -	- -	- -	- -
Curto[42]	425	62	-	100	12	-	-	-	30	43	58,5	-
Touijer[45]	130	60	6	88								56.1

Resultados da PRRA

Recentemente uma série de revisões sistemáticas e meta-análises da literatura reafirmaram a eficiência e segurança da PRRA, demonstrando vantagens em termos de resultados perioperatórios inerentes aos procedimentos minimamente invasivos.[49-52] Novara et al.[49], avaliando os desfechos e complicações pós-operatórias, demonstraram que a PRRA apresentou tempo operatório médio de 152 minutos, perda sanguínea média de 166 mL, taxa média de transfusão de 2%, tempo médio de sonda vesical de 6,3 dias e tempo médio de internação de 1,9 dias. A taxa média de complicações foi de apenas 9%, sendo na maior parte de baixo grau (Clavien I e II). A perda sanguínea (OR 7,55; p < 0,00001) e taxa de transfusão (OR 2,56; p < 0,00001) foram significativamente menores na PRRA em relação a PRR, enquanto apenas a taxa de transfusão (OR 2,56; p = 0,005) foi significativamente menor em comparação a PRL. Similarmente, Tewari et al.[53] demonstraram em recente meta-análise que a PRRA apresenta taxas de sangramento e transfusão sanguínea significativamente menores (188 mL; 1,8%) em relação a PRL (377,5 mL; 4,7%; p < 0,0001) e PRR (745,3 mL; 16,5%; p < 0,0001), assim como o tempo de internação hospitalar mais curto (1,4 *versus* 2,1 *versus* 3,1 dias, respectivamente; p < 0,0001).

Com relação à taxa de margens positivas, estudos recentes demonstraram uma menor taxa de margens positivas global e estádio-específicas após PRRA quando comparadas a PRR.[14-16] Novara et al.[50] demonstraram que a PRRA apresenta taxa geral de margens positivas de 15%, número que cai para 9% quando avaliados apenas tumores localizados. O taxa média de sobrevida livre de recorrência de pacientes em 7 anos foi superior a 80%. Tewari et al.[53], em recente meta-análise, reportaram taxas de margens positivas significativamente menores após a PRRA quando comparada a PRR e PRL. No geral, as taxas médias de margens positivas foram 24,2%, 20,4% e 16,2% após PRR, PRL e PRRA, respectivamente (p = 0,002); a mesma tendência se confirmou para tumores pT2, cujas taxas de margem positiva foram 16,6%, 13,0% e 10,7%, respectivamente (p = 0,01). Similarmente, Coelho et al.[30] em uma revisão de literatura incluindo apenas centros de grande volume reportaram taxas médias de margens positivas de 13,6%, 21,3% e 24% na PRRA, PRR e PRL, respectivamente. As taxas médias de margens positivas para estádios pT2 e pT3 foram 9,6% e 37,12% após PRRA, respectivamente. Nas séries de PRR, essas taxas foram 16,8% e 42,0%, respectivamente, enquanto nas séries laparoscópicas foram 12,4% e 39,2%, respectivamente.

As taxas de margens positivas das principais séries de PRRA são demonstradas na tabela 5.[32,54-67]

***Tabela 5**. PRRA: Margens positivas.*

Autores	Pacientes (N)	Estádio patológico			Margem cirúrgica positiva		
		pT2	pT3	pT4	pT2	pT3	Geral
Joseph[32]	325	81,00%	19,00%	-	-	-	13,00%
Atug[54]	140	87,9%	9,3%	2,8%	18%	53,8%	18,5%
Badani[55]	2766	77,70%	22,00%	0,30%	13,00%	35,00%	12,30%
Mottrie[56]	184	62,5%	37,5%	0	2,5%	37,1%	15,7%
Zorn[57]	744	-	-	-	12,90%	44,80%	18,80%
Borin[58]	400	73,5%	26,5%		6,1%	31,9%	12,5%
Tewari[59]	700	83,5%	13,6%	2,9%	5,4%	-	-
Schroeck [60]	362	79,30%	20,70%	0	-	-	29,30%
Chan[61]	660	80,60%	19,40%	0	11,30%	45,00%	17,90%
Liss[62]	216	68,5%	31,5%	0	5,4%	33%	14,8%
Patel[63]	1500	78,30%	19,50%	1,50%	4,00%	34,00%	9,30%
Murphy[64]	400	70%	29,80%	0,20%	9,60%	42,30%	19,20%
Krambeck [65]	294	90,1%	9,9%		-	-	15,6%
Rocco[66]	120	73%	24%	3%	17%	34%	22%
Ham[67]	321	55,1%	43,7%	1,2%	-	-	33,3%

As taxas de continência 1 ano após a PRRA chegam a mais de 90% na maioria dos grandes estudos prospectivos disponíveis na literatura. Ficarra et al.[51] numa revisão recente reportaram uma taxa média de incontinência urinária em 12 meses após a PRRA de 9% (8-31%). Nessa análise, os fatores preditivos de incontinência após PRRA foram idade, IMC, índice de comorbidade, sintomas do trato urinário inferior e volume da próstata. A análise cumulativa demonstrou que a recuperação da continência 12 meses após a cirurgia foi superior na PRRA em comparação com a PRR (OR 1,53; p = 0,03) e PRL (OR 2,39; p = 0,006). Coelho et al.[30] em outra revisão sistemática identificaram 14 estudos de PRR, 9 estudos de PRL e 8 de PRRA que incluíram mais de 250 casos e com seguimento mínimo de 6 meses. A média ponderada da taxa de continência com 12 meses de seguimento foi de 79%, 84,8% e 92%, para a PRR, PRL e PRRA, respectivamente.

As taxas de continência das principais séries de PRRA são demonstradas na tabela 6.[32,56-59,64-66,68-70]

Objetivando otimizar a recuperação de continência após a PRRA, diferentes modificações técnicas foram recentemente descritas, como o ponto de suspensão e a reconstrução posterior. Patel el al.[33] num estudo com 331 pacientes consecutivos submetidos à PRRA, 94 sem a aplicação do ponto de suspensão e 237 com a aplicação do mesmo, avaliaram as taxas de continência com um questionário validado autoadministrado (EPIC) após 1, 3, 6, e 12 meses do procedimento. O tempo médio para recuperação da continência foi mais curto no grupo do ponto de suspensão (média: 7,3 semanas; 95% IC: 6,3-8,2 *versus* 9,5 semanas; 95% IC: 7,5-11,6; *log rank test*, p = 0,02). Com relação a reconstrução posterior do rabdoesfíncter, Coelho et al.[34] recentemente avaliaram 803 pacientes submetidos à PRRA; 330 sem a realização de reconstrução posterior (Grupo 1) e 473 com a reconstrução posterior (Grupo 2). No grupo 1, as taxas de continência nas semanas 4, 12 e 24 de pós-operatório foram 42,7%, 91,8% e 96,3%, respectivamente; no grupo 2, as taxas de continência foram 51,6%, 91,7% e 97%, respectivamente. A taxa de continência 4 semanas após PRRA foi superior no grupo com reconstrução posterior (51,6 *versus* 42,7%, p = 0,016).

A potência sexual é sem dúvida o desfecho mais difícil de ser analisado, pois além da técnica cirúrgica e experiência do cirurgião, múltiplos outros fatores podem interferir nos resultados, como, por exemplo, idade do paciente e forma de coleta dos dados; deste modo, comparações entre diferentes séries são imprecisas e não fornecem conclusões definitivas. Ficarra et al.[52] relataram taxas de potência após a PRRA em 12 e 24 meses que varia de 54 a 90% e 63 a 94%, respectivamente. Os fatores preditivos de recuperação da potência foram idade, *status* da potência basal, índice de comorbidade, extensão da preservação do feixe neurovascular e técnica atérmica. A análise cumulativa demonstrou que a recuperação da potência em 12 meses foi melhor na PRRA em comparação com a PRR (OR 2,84, IC 95% 1,46-5,43; p = 0,002) e semelhante à laparoscópica (OR 1,89; p = 0,21).[11] Similarmente, Coelho et al.[30] avaliando centros de grande volume reportaram médias ponderadas de potência para preservação unilateral e bilateral em 12 meses de acompanhamento de 43,1% e 60,6%, respectivamente, após PRRA; 31,1% e 54%, respectivamente, após PRL; e 59,9% e 93,5%, respectivamente, após PRRA.

As taxas de potência das principais séries de PRRA são demonstradas na tabela 7.[32,56,57,64-66,68,69,71-73]

Apesar dos excelentes desfechos oncológicos e funcionais da PRRA terem sido atestados isoladamente em diversos estudos, poucas séries avaliaram os resultados "trifecta", que denotam a probabilidade de o paciente

***Tabela 6**. PRRA: Resultados de continência.*

Autores	Pacientes (N)	Média de idade	Tempo de seguimento (meses)	Imediata	1 mês	3 meses	6 meses	12 meses
Joseph[32]	325	60	6	24%	56%	93%	96%	-
Menon[68]	1142	60,2	12	-	-	-	-	92,00%
Mottrie[56]	184	62	6	-	43%	-	95%	-
Borin[58]	400	61,2	6	-	70,5%	89%	97%	-
Zorn[57]	300	59,4	24	-	23,00%	47,00%	68,00%	90,00%
Patel[69]	500	63,2	12	27%	-	89%	95%	97%
Tewari [59]	214 (SR)	64,3	13	13,1%	35,2%	50,2%	61,9%	82,1%
	304 (RA)	62,8	13	27%	59%	76,6%	85,6%	91,2%
	182 (RT)	61,2	6	38,4%	82,5%	91,3%	97,1%	-
Murphy[64]	395	60,2	> 18	-	-	-	-	91,40%
Krambeck[65]	294	61	12	-	-	-	-	91,8%
Rocco[66]	120	63	12	-	-	70%	93%	97%

estar potente, continente e livre de recorrência concomitantemente após a cirurgia, Shikanov et al.[74] foram os primeiros a reportar estes resultados. Os autores avaliaram 380 pacientes potentes e continentes antes da PRRA, que receberam preservação bilateral dos feixes e tiveram ao menos um ano de acompanhamento. As taxas do "trifecta" quando consideradas as definições subjetivas de continência e potência, foram 34%, 42%, 71% e 76% em 3, 6, 12 e 24 meses, respectivamente. Quando considerando apenas as definições objetivas de continência e potência (questionário autoadministrados) as taxas do "trifecta" caíram para 16%, 31%, 44% e 44% em 3, 6, 12 e 24 meses, respectivamente. Novara et al.[75] publicaram os resultados "trifecta" após 242 PRRAs consecutivas com seguimento mínimo de 1 ano analisados de forma objetiva com questionários validados. As taxas de continência e potência foram de 89% e 60%, respectivamente. A taxa de "trifecta" com 1 ano de seguimento foi de 57%. Numa análise univariada, a idade do paciente ($p < 0,001$), IMC ($p = 0,028$), o *International Index of Erectile Function* (IIEF) pré-operatório ($p < 0,001$) e volume da próstata ($p < 0,001$) estiveram associados ao desfecho "trifecta". Na análise multivariada, apenas a idade do paciente (OR 1,095; $p = 0,005$) e IIEF pré-operatório (OR 0,803; $p < 0,001$) foram fatores independentes associados ao "trifecta". Finalmente, Patel et al.[76] publicaram recentemente seus desfechos do "trifecta" em curto prazo após PRRA em 1.100 pacientes operados consecutivamente por um único cirurgião; 404 destes doentes eram potentes e receberam preservação bilateral total dos feixes, sendo, portanto, incluídos na análise. As funções urinárias e sexuais pré e pós-operatórias foram medidas por meio de questionários validados autoadministrados (EPIC e SHIM escore, respectivamente). As taxas do "trifecta" em 6 semanas, 3, 6, 12 e 18 meses após a PRRA foram 42,8%, 65,3%, 80,3%, 86% e 91%, respectivamente, sendo que pacientes mais jovens recuperaram a função sexual em menor tempo e alcançaram maiores taxas de potência quando comparados a pacientes mais idosos.

***Tabela 7**. PRRA: Resultados de potência sexual.*

Autores	Pacientes (N)	Idade média	Tipo de "*Nerve Sparing*" (NS)			Tempo de seguimento (meses)	Potência sexual		Taxa geral de potência (considerando "NS" bilateral e unilateral)			
			Unilateral	Bilateral	Sem preservação		"NS" Unilateral	"NS" Bilateral	3 meses	6 meses	12 meses	> 18 meses
Joseph [32]	325	60	23,6%	70%	6,4%	12	58%	80,60%	-	77,1%	-	-
Menon[68]	1142	60,2	25,00% (Técnica "véu" unilateral)	33,00% (Técnica "véu" bilateral)		> 18	-	100%	-	-	70% (Técnica "véu" bilateral)	100% (Técnica "véu" bilateral)
Mottrie [56]	184	62	13%	64,5%	18,1%	6	47%	70%	-	66,6%	-	-
Zorn[57]	300	59,4	26,40%	59,60%	14%	24	62,00%	83,00%	47%	58%	74%	76,5%
Patel[69]	500	63,2	-	-	-	12	-	-	-	-	78%	-
Tewari[71]	215	60	11%	85%	4%	12	-	87%	-	-	-	-
Krambeck[65]	294	61	91%		9%	12	-	-	-	-	70%	-
Rocco [66]	120	63	-	-	-	12	-	-	31%	43%	61%	-
Murphy[64]	395	60,2	28,2% dos pacientes potentes	65,3% dos pacientes potentes	-	12	-	-	-	-	62%	-
Finley[72]	42 (utilizando cautério)	56,5	26%	74%	-	> 18	50%	67,8%	8,3%	14,7% (9 meses)	43,2%	63,1%
	62 (sem cautério)	57	26%	74%	-	> 18	80%	93%	32,1%	57,1% (9 meses)	76,6%	89,6%
Van der Poel [73]	107	59,6	45,8%	54,2%	-	6	40,8%	63,8%	-	53%	-	-

Conclusão

A prostatectomia radical minimamente invasiva (laparoscópica pura ou assistida por robô) vem se consolidando como uma das formas de tratamento mais comumente utilizadas para o câncer de próstata clinicamente localizado. Excelentes resultados perioperatórios, oncológicos e funcionais foram demonstrados em diversos estudos, confirmando assim, segurança e eficácia do procedimento. O crescimento exponencial da PRRA na última década é reflexo destes resultados, tornando-se hoje a abordagem preferida para prostatectomia radical por cirurgiões e pacientes em diversos locais do mundo.

Referências

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A, Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths, CA Cancer J Clin, 2011 Jul-Aug;61(4):212-36.
2. Shao YH, Demissie K, Shih W, Mehta AR, Stein MN, Roberts CB, et al., Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States, J Natl Cancer Inst, 2009 Sep 16;101(18):1280-3.
3. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR, Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience, Urology, 1997 Dec;50(6):854-7.
4. Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, Antiphon P, Cicco A, Saint F, et al., Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results, Urology, 2000 May;55(5):630-4.
5. Guillonneau B, Vallancien G, Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique, J Urol, 2000 Jun;163(6):1643-9.
6. Guillonneau B, Vallancien G, Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris experience, J Urol, 2000 Feb;163(2):418-22.
7. Poulakis V, Dillenburg W, Moeckel M, de Vries R, Witzsch U, Zumbe J, et al., Laparoscopic radical prostatectomy: prospective evaluation of the learning curve, Eur Urol, 2005 Feb;47(2):167-75.
8. Hellawell GO, Moon DA, Laparoscopic radical prostatectomy: reducing the learning curve, Urology, 2008 Dec;72(6):1347-50.
9. Vickers AJ, Savage CJ, Hruza M, Tuerk I, Koenig P, Martinez-Pineiro L, et al., The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study, Lancet Oncol, 2009 May;10(5):475-80.
10. Eden CG, Neill MG, Louie-Johnsun MW, The first 1000 cases of laparoscopic radical prostatectomy in the UK: evidence of multiple 'learning curves', BJU Int, 2009 May;103(9):1224-30.
11. Siqueira TM, Jr, Mitre AI, Duarte RJ, Nascimento H, Barreto F, Falcao E, et al., Transperitoneal versus extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy during the learning curve: does the surgical approach affect the complication rate? Int Braz J Urol, 2010 Jul-Aug;36(4):450-7.
12. Hruza M, Weiss HO, Pini G, Goezen AS, Schulze M, Teber D, et al., Complications in 2,200 consecutive laparoscopic radical prostatectomies: standardised evaluation and analysis of learning curves, Eur Urol, 2010 Nov;58(5):733-41.
13. Fabrizio MD, Tuerk I, Schellhammer PF, Laparoscopic radical prostatectomy: decreasing the learning curve using a mentor initiated approach, J Urol, 2003 Jun;169(6):2063-5.
14. Binder J, Kramer W, Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy, BJU Int, 2001 Mar;87(4):408-10.
15. Orvieto MA, Patel VR, Evolution of robot-assisted radical prostatectomy, Scand J Surg, 2009;98(2):76-88.
16. Ahallal Y, Shariat SF, Chade DC, Mazzola C, Reuter VE, Sandhu JS, et al., Pilot study of salvage laparoscopic prostatectomy for the treatment of recurrent prostate cancer, BJU Int, 2011 Sep;108(5):724-8.
17. Liatsikos E, Bynens B, Rabenalt R, Kallidonis P, Do M, Stolzenburg JU, Treatment of patients after failed high intensity focused ultrasound and radiotherapy for localized prostate cancer: salvage laparoscopic extraperitoneal radical prostatectomy, J Endourol, 2008 Oct;22(10):2295-8.
18. Patel HR, Amodeo A, Joseph JV, Salvage laparoscopic surgery in advanced prostate cancer: is it possible or beneficial? Expert Rev Anticancer Ther, 2008 Sep;8(9):1509-13.
19. Stolzenburg JU, Bynens B, Do M, Rabenalt R, Katsakiori PF, Liatsikos E, Salvage laparoscopic extraperitoneal radical prostatectomy after failed high-intensity focused ultrasound and radiotherapy for localized prostate cancer, Urology, 2007 Nov;70(5):956-60.
20. Vallancien G, Gupta R, Cathelineau X, Baumert H, Rozet F, Initial results of salvage laparoscopic radical prostatectomy after radiation failure, J Urol, 2003 Nov;170(5):1838-40.
21. Nunez-Mora C, Garcia-Mediero JM, Cabrera-Castillo PM, Radical laparoscopic salvage prostatectomy: medium-term functional and oncological results, J Endourol, 2009 Aug;23(8):1301-5.
22. Chauhan S, Patel MB, Coelho R, Liss M, Rocco B, Sivaraman AK, et al., Preliminary analysis of the feasibility and safety of salvage robot-assisted radical prostatectomy after radiation failure: multi-institutional perioperative and short-term functional outcomes, J Endourol, 2011 Jun;25(6):1013-9.
23. Kaffenberger SD, Keegan KA, Bansal NK, Morgan TM, Tang DH, Barocas DA, et al., Salvage Robotic-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Single Institution, Five-Year Experience, J Urol, 2012 Sep; doi: 10,1016/J,JUro,2012,09,057.
24. Erdogru T, Teber D, Frede T, Marrero R, Hammady A, Rassweiler J, The effect of previous transperitoneal laparoscopic inguinal herniorrhaphy on transperitoneal laparoscopic radical prostatectomy, J Urol, 2005 Mar;173(3):769-72.
25. Stolzenburg JU, Anderson C, Rabenalt R, Do M, Ho K, Truss MC, Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy in patients with prostate cancer and previous laparoscopic inguinal mesh placement for hernia repair, World J Urol, 2005 Sep;23(4):295-9.
26. Hsia M, Ponsky L, Rosenblatt S, Jones JS, Laparoscopic inguinal hernia repair complicates future pelvic oncologic surgery, Ann Surg, 2004 Nov;240(5):922; author reply -3.
27. Link RE, Laparoscopic radical prostatectomy in obese patients: feasible or foolhardy? Rev Urol, 2005 Winter;7(1):53-7.
28. Eden CG, Chang CM, Gianduzzo T, Moon DA, The impact of obesity on laparoscopic radical prostatectomy, BJU Int, 2006 Dec;98(6):1279-82.
29. Link BA, Nelson R, Josephson DY, Yoshida JS, Crocitto LE, Kawachi MH, et al., The impact of prostate gland weight in robot assisted laparoscopic radical prostatectomy, J Urol, 2008 Sep;180(3):928-32.
30. Coelho RF, Rocco B, Patel MB, Orvieto MA, Chauhan S, Ficarra V, et al., Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers, J Endourol, 2010 Dec;24(12):2003-15,
31. Atug F, Castle EP, Woods M, Srivastav SK, Thomas R, Davis R, Transperitoneal versus extraperitoneal robotic-assisted radical prostatectomy: is one better than the other? Urology, 2006 Nov;68(5):1077-81,
32. Joseph JV, Rosenbaum R, Madeb R, Erturk E, Patel HR, Robotic extraperitoneal radical prostatectomy: an alternative approach, J Urol, 2006 Mar;175(3 Pt 1):945-50.
33. Patel VR, Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B, Periurethral suspension stitch during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of the technique and continence outcomes, Eur Urol, 2009 Sep;56(3):472-8,
34. Coelho RF, Chauhan S, Orvieto MA, Sivaraman A, Palmer KJ, Coughlin G, Patel VR, Influence of modified posterior reconstruction of the rhabdosphincter on early recovery of continence and anastomotic leakage rates after robot-assisted radical prostatectomy, Eur Urol, 2011 Jan;59(1):72-80.
35. Sandhu GS, Nepple KG, Tanagho YS, Andriole GL, Laparoscopic prostatectomy for prostate cancer: continued role in urology, Surg Oncol Clin N Am, 2013 Jan;22(1):125-41.
36. Paul A, Ploussard G, Nicolaiew N, Xylinas E, Gillion N, de la Taille A, et al., Oncologic outcome after extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: midterm follow-up of 1115 procedures, Eur Urol, 2010 Feb;57(2):267-72.
37. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, Deger S, Zumbe J, Hofmockel G, et al., Laparoscopic radical prostatectomy--the experience of the German Laparoscopic Working Group, Eur Urol, 2006 Jan;49(1):113-9.
38. Guillonneau B, el-Fettouh H, Baumert H, Cathelineau X, Doublet JD, Fromont G, et al., Laparoscopic radical prostatectomy: oncolo-

gical evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute, J Urol, 2003 Apr;169(4):1261-6.

39. Rozet F, Galiano M, Cathelineau X, Barret E, Cathala N, Vallancien G, Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: a prospective evaluation of 600 cases, J Urol, 2005 Sep;174(3):908-11.
40. Stolzenburg JU, Rabenalt R, DO M,Ho K, Dorschner W, Waldkirch E, et al., Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: oncological and functional results after 700 procedures, J Urol, 2005 Oct;174(4 Pt 1):1271-5.
41. Lein M, Stibane I, Mansour R, Hege C, Roigas J, Wille A, et al., Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1,000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies - experience at the Charite Hospital Berlin, Campus Mitte, Eur Urol 2006 Dec;50(6):1278-82.
42. Curto F, Benijts J, Pansadoro A, Barmoshe S, Hoepffner JL, Mugnier C, et al., Nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: our technique, Eur Urol 2006;49:344–52.
43. Goeman L, Salomon L, La De Taille A, Vordos D, Hoznek A, Yiou R,et al., Long-term functional and oncological results after retroperitoneal laparoscopic prostatectomy according to a prospective evaluation of 550 patients, World J Urol 2006 Aug;24(3):281-8.
44. Pavlovich CP, Trock BJ, Sulman A, Wagner AA, Mettee LZ, Su LM, 3-year actuarial biochemical recurrence-free survival following laparoscopic radical prostatectomy: experience from a tertiary referral center in the United States, J Urol, 2008 Mar;179(3):917-21.
45. Touijer K, Eastham JA, Secin FP, Romero Otero J, Serio A, Stasi J et al., Comprehensive prospective comparative analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005, J Urol 2008 May;179(5):1811-7
46. Guillonneau B, Cathelineau X, Doublet JD, Baumert H, Vallancien G, Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 550 procedures, Crit Rev Oncol Hematol, 2002 Aug;43(2):123-33.
47. Rassweiler J, Schulze M, Teber D, Seemann O, Frede T, Laparoscopic radical prostatectomy: functional and oncological outcomes, Curr Opin Urol 2004 Mar;14(2):75-82.
48. Rassweiler J, Wagner AA, Moazin M, Gözen AS, Teber D, Frede T, et al., Anatomic nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: comparison of retrograde and antegrade techniques, Urology 2006 Sep;68(3):587-91.
49. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, et al., Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy, Eur Urol, 2012 Sep;62(3):431-52.
50. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, et al., Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy, Eur Urol, 2012 Sep;62(3):382-404.
51. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al., Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy, Eur Urol, 2012 Sep;62(3):405-17.
52. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al., Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy, Eur Urol, 2012 Sep;62(3):418-30.
53. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P, Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy, Eur Urol, 2012 Jul;62(1):1-15.
54. Atug F, Castle EP, Srivastav SK, Burgess SV, Thomas R, Davis R, Positive surgical margins in robotic-assisted radical prostatectomy: impact of learning curve on oncologic outcomes, Eur Urol, 2006;49(5):866-71.
55. Badani KK, Kaul S, Menon M, Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures, Cancer, 2007;110(9):1951-8.
56. Mottrie A, Van Migem P, De Naeyer G, Schatteman P, Carpentier P, Fonteyne E, Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: oncologic and functional, Eur Urol, 2007 Sep;52(3):746-50.
57. Zorn KC, Gofrit ON, Orvieto MA, Mikhail AA, Galocy RM, Shalhav AL, et al., Da Vinci robot error and failure rates: single institution experience on a single three-arm robot unit of more than 700 consecutive robot-assisted laparoscopic radical prostatectomies, J Endourol, 2007;21(11):1341-4.
58. Borin JF, Skarecky DW, Narula N, Ahlering TE, Impact of urethral stump length on continence and positive surgical margins in robot-assisted laparoscopic prostatectomy, Urology 2007 Jul;70(1):173-7.
59. Tewari A, Jhaveri J, Rao S, Yadav R, Bartsch G, Te A, et al., Total reconstruction of the vesico-urethral junction, BJU Int, 2008 Apr;101(7):871-7,
60. Schroeck FR, Sun L, Freedland SJ, Albala DM, Mouraviev V, Polascik TJ, et al., Comparison of prostate-specific antigen recurrence-free survival in a contemporary cohort of patients undergoing either radical retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy, BJU Int, 2008;102(1):28-32.
61. Chan RC, Barocas DA, Chang SS, Herrell SD, Clark PE, Baumgartner R, et al., Effect of a large prostate gland on open and robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy, BJU Int, 2008;101(9):1140-4.
62. Liss M, Osann K, Ornstein D, Positive surgical margins during robotic radical prostatectomy: a contemporary analysis of risk factors, BJU Int, 2008 Aug;102(5):603-8.
63. Patel VR, Palmer KJ, Coughlin G, Samavedi S, Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: perioperative outcomes of 1500 cases, J Endourol, 2008;22(10):2299-305.
64. Murphy DG, Kerger M, Crowe H, Peters JS, Costello AJ, Operative Details and Oncological and Functional Outcome of Robotic-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: 400 Cases with a Minimum of 12 Months Follow-up, Eur Urol, 2009 Jun;55(6):1358-66.
65. Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Myers RP, Blute ML, et al., Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques, BJU Int,2009 Feb;103(4):448-53.
66. Rocco B, Matei DV, Melegari S, Ospina JC, Mazzoleni F, Errico G,et al., Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis, BJU Int, 2009 Oct;104(7):991-5.
67. Ham WS, Park SY, Rha KH, Kim WT, Choi YD, Robotic Radical Prostatectomy for Patients with Locally Advanced Prostate Cancer Is Feasible: Results of a Single-Institution Study, J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2009 Jun;19(3):329-32.
68. Menon M, Shrivastava A, Kaul S, Badani KK, Fumo M, Bhandari M, et al., Vattikuti Institute prostatectomy: contemporary technique and analysis of results, Eur Urol, 2007;51(3):648-57.
69. Patel VR, Thaly R, Shah K, Robotic radical prostatectomy: outcomes of 500 cases, BJU Int, 2007 May;99(5):1109-12.
70. Van der Poel HG, de Blok W, Joshi N, van Muilekom E, Preservation of Lateral Prostatic Fascia is Associated with Urine Continence after Robotic-Assisted Prostatectomy, Eur Urol,2009 Apr;55(4):892-900.
71. Tewari A, Rao S, Martinez-Salamanca JL, Leung R, Ramanathan R, Mandhani A, et al., Cancer control and the preservation of neurovascular tissue: How to meet competing goals during robotic radical prostatectomy, BJU Int, 2008 Apr;101(8):1013-8.
72. Finley DS, Rodriguez Jr E, Skarecky DW, Ahlering TE, Quantitative and qualitative analysis of the recovery of potency after radical prostatectomy: effect of unilateral vs bilateral nerve sparing, BJU Int, 2009 Nov;104(10):1484-9.
73. van der Poel HG, de Block W, Role of extent of fascial preservation and erectile function after robot-assisted laparoscopic prostatectomy, Urology, 2009 Apr;73(4):816-21.
74. Shikanov SA, Zorn KC, Zagaja GP, Shalhav AL, Trifecta outcomes after robotic-assisted laparoscopic prostatectomy, Urology, 2009 Sep;74(3):619-23,
75. Novara G, Ficarra V, D'Elia C, Secco S, Cavalleri S, Artibani W, Trifecta outcomes after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy, BJU Int, 2011 Jan;107(1):100-4.
76. Patel VR, Coelho RF, Chauhan S, Orvieto MA, Palmer KJ, Rocco B, et al., Continence, potency and oncological outcomes after robotic-assisted radical prostatectomy: early trifecta results of a high-volume surgeon, BJU Int, 2010 Sep;106(5):696-702.

Capítulo 126

Dr. Aday Coutinho
Dr. Aday Silva Coutinho
Dr. Raphael Anis Feres

Cirurgia da hiperplasia da próstata: retropúbica e transvesical

Palavras-chave: prostatectomia, cirurgia da próstata, cirurgia retropúbica, cirurgia transvesical, adenomectomia da próstata, BPH cirurgia

Acrônimos

IPSS - Escore Internacional de Sintomas de Próstata
BPH - Hiperplasia Benigna da Próstata
PSA - Antígeno Específico da Próstata
LUTS - Sintomas do Trato Urinário Inferior
PTV - Prostatectomia Transvesical
TURP - Ressecção Transuretral da Próstata
BPO - Obstrução do Colo Vesical pela Próstata

Introdução

A hiperplasia prostática benigna (BPH) é extremamente comum no homem idoso, mas não constitui por si só um problema médico a ser resolvido. Na realidade, apenas informa um diagnóstico histopatológico.[1]

A incidência da BPH aumenta progressivamente com a idade, havendo incidência de 50% nos pacientes na sexta década de vida e 80%, nos pacientes na nona década. O aumento volumétrico da próstata não requer necessariamente tratamento. Nos casos em que há uma nítida manifestação de sintomas do trato urinário inferior (LUTS) incluindo obstrução, a patologia vai requerer algum tipo de tratamento. É importante ressaltar que existem outras doenças que podem desencadear sintomas do trato urinário inferior, como: estenose de uretra, esclerose de colo vesical e disfunção ou dissinergia de colo vesical.[1,2]

LUTS podem exigir algum tipo de conduta, sobretudo quando existe obstrução do colo vesical (BPO). Nesses casos o paciente apresenta urgência miccional e aumento da frequência urinária ainda no período de enchimento vesical, além de jato urinário fraco, esvaziamento vesical incompleto e necessidade de repetir a micção logo a seguir. Na ocorrência de qualquer um desses sintomas, o paciente precisa ser avaliado para tratamento cirúrgico ou farmacológico.[2]

Os pacientes que não recebem tratamento adequado podem evoluir com complicações importantes, como: retenção urinária, hematúria e insuficiência renal.

A estratégia para acompanhamento dos casos de BPH/LUTS visa o alívio dos sintomas, e deve ser adaptada para cada caso. Essa conduta deverá obedecer critérios com base na etiologia multifatorial, como gotejamento terminal, hesitação, jato fino e presença de resíduo, que são sintomas de BPO.

Os casos que se apresentam com aumento da frequência urinária e noctúria podem representar instabilidade do detrusor, secundário ao aumento do volume prostático.[2]

História da "prostatectomia" aberta

A cirurgia da próstata é a forma mais antiga de tratamento da BPH. Existem duas correntes históricas que disputaram a primazia da descoberta do tratamento cirúrgico da próstata, ambas descritas no mesmo período, com reivindicação de um europeu e outra de um norte-americano. A maior influência dos Estados Unidos sobre nosso meio científico veio influenciar nossos conhecimentos, fazendo o nome do norte-americano mais popular entre os brasileiros. Desse modo, teria sido Eugene Fuller em 1884 o primeiro a fazer a cirurgia aberta com sucesso, ou seja, sem óbito do paciente. Todas as tentativas anteriores haviam redundado em verdadeiro

desastre. Nessa mesma época um irlandês radicado em Londres, *Sir* Peter Freyer descreveu uma cirurgia bem-sucedida de próstata por via suprapúbica e teve a paciência de seguir o seu paciente John Tomas até 1912, quando este veio a morrer por doença cardíaca. A nova cirurgia fez tanto sucesso na época que Tomas era apresentado em reuniões e congressos, nos quais reafirmava com convicção que sua condição física era ótima; potente e rigorosamente continente.

Natural da Irlanda, Peter Freyer fez pós-graduação em Paris, sendo depois enviado para a Índia como médico militar, onde aprendeu muito sobre cálculo vesical. De volta a Londres, prosseguiu com sua atividade no Hospital St. Peter Hospital Stone, como cirurgião especialista em cálculos de bexiga. Freyer foi responsável pela popularização da técnica cirúrgica que utilizava um instrumento desenvolvido por Bigelow. O aparelho era dotado de um sistema de garras, com as quais o cálculo era apreendido entre duas hastes e fragmentado a golpes de martelo.

Observação: Tudo isso era feito "às cegas"[3], e já havia o conhecimento de que a abertura do peritônio era sempre fatal.

Eugene Fuller trabalhava no Memorial Hospital em Nova York, juntamente com o Chefe do Serviço de Urologia, o cubano Ramon Guiterras. O sucesso obtido com as cirurgias da próstata trouxe uma enorme demanda de pacientes em busca de alívio para a obstrução urinária causada pelo aumento do volume da próstata. Preocupado com as possíveis complicações das cirurgias realizadas por cirurgiões não habilitados, Guiterras fundou em 1902 a *American Urological Association* (AUA), estabelecendo que somente médicos filiados à associação estivessem aptos a tal procedimento.

Em 1900, os autores Freyer e Fuller apresentaram simultaneamente seus respectivos trabalhos, no Congresso Mundial de Paris. Iniciou-se assim uma ferrenha luta pelo ineditismo da façanha, que prosseguiu por longos anos, por meio de cartas com acusações mútuas. Para homenagear os dois autores, a cirurgia aberta da próstata passou a ser chamada de Fuller-Freyer.

A partir das comunicações iniciais desses dois autores, muitos refinamentos foram introduzidos na técnica cirúrgica, todos visando melhor controle do sangramento e redução do nível de complicações e do óbito.

Em 1931, ainda no período "pré-antibiótico", houve um grande avanço no controle da infecção operatória. O comunicado do cirurgião húngaro Theodor Hyntschack recomendava a abertura da cúpula vesical, evitando o espaço de Retzius e tentando manter intacto o espaço retropúbico, de forma a prevenir a infecção. Além disso, recomendava a aplicação de pontos no colo vesical, para controle do sangramento.[4]

A primeira notícia de abertura da face anterior da próstata foi feita em 1928, logo abandonada pelo enorme número de complicações graves de ordem infecciosa. Mas a indústria médica continuava a evoluir, e novos produtos surgiam no mercado criando facilidade para o cirurgião, mas a grande descoberta foi a sonda de Foley (1928), que veio trazer mais segurança no ato cirúrgico e até mais controle da infecção com mais conforto para o paciente no pós-operatório.

O surgimento dos antibióticos veio facilitar o manuseio do espaço retropúbico sem o risco de infecção, e a técnica retropúbica pôde evoluir favorecendo o controle do sangramento. Em 1947, o cirurgião inglês Terence Millin popularizou com grande sucesso a técnica retropúbica. A partir de então, o novo procedimento passou a ser muito empregado pelos urologistas, e que ficaram mais treinados com o método, sobretudo com a experiência adquirida com a cirurgia radical da próstata.

Atualmente o tratamento da BPH ocupa um espaço muito importante no dia a dia dos urologistas, que dispõem de diversas abordagens terapêuticas. A terapia medicamentosa em que emprega os mais variados tipos de bloqueadores alfa-adrenérgico e inibidores da 5 alfa-redutase este visando diminuir o volume da próstata. O tratamento cirúrgico pode ser tradicional ou por intermédio de uma ampla gama de técnicas minimamente invasivas. Com todo esse arsenal terapêutico, as indicações da cirurgia aberta ficaram limitadas a algumas situações especiais. Se já existia limitação para a indicação de tratar, a cirurgia aberta ficou mais difícil de ser indicada. Por outro lado, com o maior controle dos sintomas por meio do tratamento medicamentoso e o aumento da expectativa de vida da população, acabamos nos defrontando com próstatas volumosas, que só deveriam ser tratadas com a cirurgia aberta.[4-8]

Indicações de tratamento

O tratamento da BPH pode ser feito de três maneiras: farmacológico, cirurgia aberta e minimamente invasiva. Nosso propósito é discutir as técnicas abertas: suprapúbica (ou transvesical) e retropúbica (ou cirurgia de Millin-Srougi). Essa escolha depende de bom senso, das condições do paciente e do treinamento do médico. Sabemos que a cirurgia menos agressiva é a Ressecção Transuretral de Próstata (TURP).[7]

Os pacientes com indicação de tratamento por cirurgia aberta seriam aqueles casos muito sintomáticos, com histórico de sangramento originado da próstata. Aqui vai uma boa indicação para cirurgia aberta, que é o sangramento das próstatas grandes com remoção parcial por TURP e que passaram a sangrar depois de algum tempo, retenção urinária, resíduos pós-miccionais volumosos, cálculos vesicais, insuficiência renal ou grandes divertículos de bexiga.

A cirurgia aberta apresenta algumas vantagens em relação à TURP que devem ser enfatizadas: maior remoção da massa hiperplásica sob visão direta, menos distúrbios de absorção de eletrólitos e melhora na regressão dos sintomas.

As desvantagens da cirurgia aberta comparada à TURP são: o fato de exigir incisão que pode infectar e até desenvolver hérnias de parede, visto que a musculatura abdominal nesse grupo de pacientes tende à hipotrofia muscular; período de convalescença e hospitalização maior, e mais tempo de permanência com a sonda; maior chance de sangramento pré e pós-operatório e maior possibilidade de infecção.

O ponto de corte para indicação de TURP ou cirurgia aberta depende da habilidade do profissional e seu treinamento com o método, mas há um consenso de que 80 gramas de volume prostático seriam o limite para indicação de TURP. Devemos levar em consideração também os objetivos da cirurgia e a expectativa de vida do paciente, para fazer uma opção de tratamento que lhe permita urinar bem por um determinado período.[5]

A cirurgia aberta poder ser realizada pela bexiga (PTV) ou pelo espaço retropúbico. A cirurgia retropúbica foi descrita pela primeira vez em 1945, por Terence Millin, em publicação na revista *Lancet*.[7] Nessa técnica havia melhor exposição anatômica da próstata e melhoria no controle do sangramento, sobretudo depois da modificação introduzida por Srougi, em que se executa previamente as ligaduras das veias que cruzam a face anterior da próstata, o controle do sangramento pode ser feito sob visão, sem necessidade de balão cheio dentro da loja. A limitação da técnica fica por conta do fato de não se abrir a bexiga, o que seria contraindicado na presença de cálculos volumosos, tumores e divertículos grandes com indicação de tratamento.

A técnica transvesical descrita em 1894 por Fuller e Freyer criou uma nova expectativa de vida para os portadores de BPH. A técnica sofreu diversas modificações nesses 130 anos, sendo as mais importantes descritas por Hyntschack em 1931 e Millin, em 1945.

A escolha de um ou outro método depende muito do treinamento do cirurgião, mas pode-se afirmar que a abordagem transvesical estará muito bem indicada quando houver um lóbulo mediano bem acentuado para dentro da bexiga, tendo como comorbidades cálculos grandes de bexiga e divertículos, com indicação de remoção. Além dessas situações, a técnica pode ser indicada para grandes obesos.

Desvantagem da PTV: não permite acesso ao ápice prostático, tornando a enucleação menos precisa e aumentando as chances de provocar incontinência urinária, além da dificuldade de controle do sangramento por falta de visão direta dos vasos; o que leva o cirurgião e fazer hemostasia com balão dentro da loja. Este fato é o que aumenta o desconforto no pós-operatório.

Contraindicações para PTV: Seriam próstatas pequenas e fibrosas, adenocarcinoma, cirurgia aberta prévia ou cirurgia pélvica de grande monta.

Avaliação pré-operatória

Na decisão de propor uma cirurgia aberta para tratar BPH, deve-se aplicar o *International Prostate Syntoms Score* (IPSS) e levar em conta informações detalhadas sobre os sintomas apresentados. A ultrassonografia prostática abdominal auxilia a determinar com boa precisão o volume prostático e o resíduo urinário pós-miccional. A fluxometria também fornece dados importantes na avaliação pré-operatória, sendo que pacientes com fluxo máximo superior a 10 mL/s podem requerer estudo urodinâmico completo. A cistoscopia poderá ser dispensada como exame de rotina, mas é muito importante nos casos de hematúria, podendo identificar a origem do sangramento, além de informar a presença de cálculos, divertículos e o estado da parede vesical. É importante avaliar a próstata com toque retal e aferir o nível do P.S.A. O toque retal pode informar sobre o volume da próstata e suspeita de adenocarcinoma, e nesse caso a conduta do tratamento muda completamente.

Antes da cirurgia é importante avaliar a função renal, presença de cálculos e outras possíveis causas de hematúria. Essa avaliação pode ser feita com ultrassonografia, urografia venosa ou o que é mais usual, a tomografia abdominal total.

A maioria dos candidatos à cirurgia aberta são homens na oitava década de vida, que tomam numerosos medicamentos e com outras patologias associadas. Assim, é importante fazer uma avaliação da função pulmonar e suspender em tempo hábil os medicamentos que interfiram na coagulação.

Possíveis complicações da cirurgia são: incontinência urinária, disfunção erétil, disfunção ejaculatória, esclerose de colo vesical, estenose uretral, infecção e trombose venosa com consequente tromboembolismo.

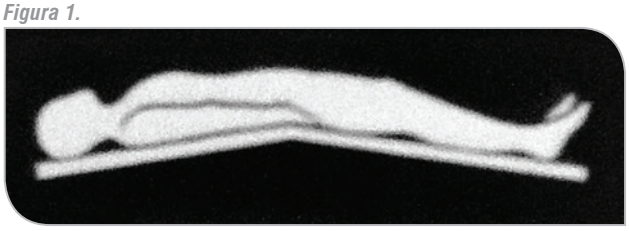
O preparo intestinal inclui enemas no dia anterior e antibiótico da família das cefalosporinas de uso intravenoso antes de iniciar a incisão.

A escolha do tipo de anestesia deverá ser sempre da competência do anestesista atencioso, que também examina o paciente antes do ato cirúrgico. Na prática, o que se vê é a escolha de anestesia peridural ou raquidiana.[3]

Posicionamento do paciente

A posição na mesa é fundamental para qualquer técnica empregada (Millin-Srougi ou transvesical) (Figura 1), sendo a mesma em ambas as abordagens. Usualmente posicionamos o paciente em decúbito dorsal com a mesa em hiperextensão, podendo ou não usar coxim para elevação do quadril e abrir bem a cavidade pélvica.[9]

Figura 1.



Técnica retropúbica

Após o posicionamento do paciente e cuidados de antissepsia e assepsia, realiza-se a incisão cirúrgica, que poderá ser transversa do tipo Pfannestiel ou mediana infraumbilical. Para o acesso à face anterior da próstata, retiramos a gordura que envolve o lóbulo anterior e iniciamos com a ligadura dos vasos prostáticos, conforme se pode observar nas figuras a seguir.

Figura 2.

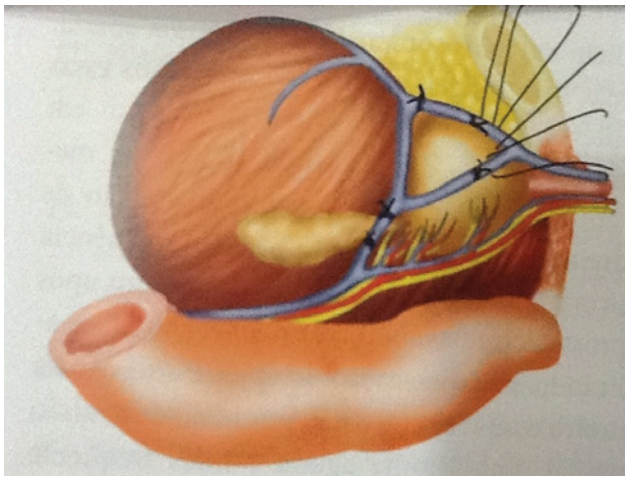


Figura 3.

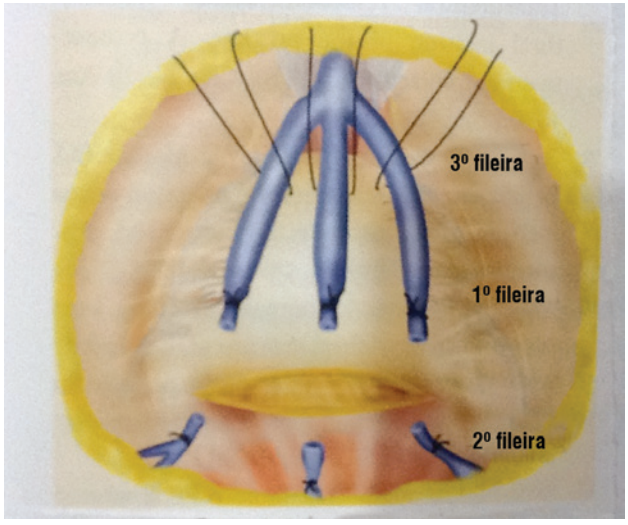


Figura 4.

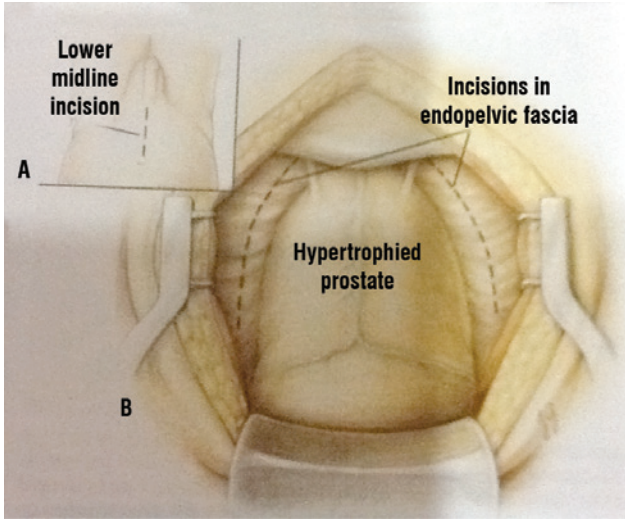


Figura 5.

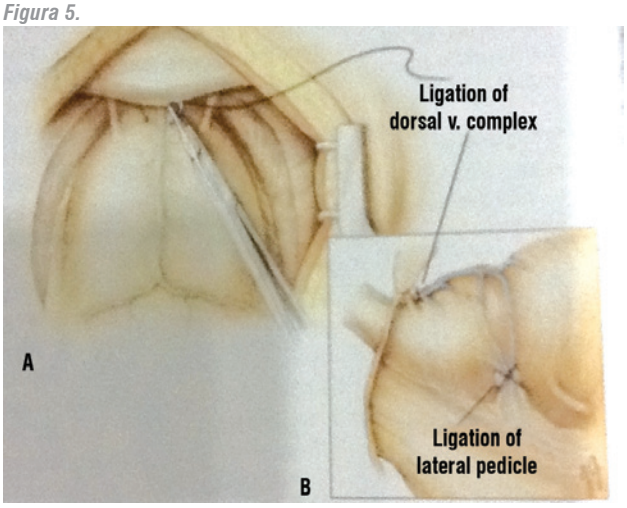
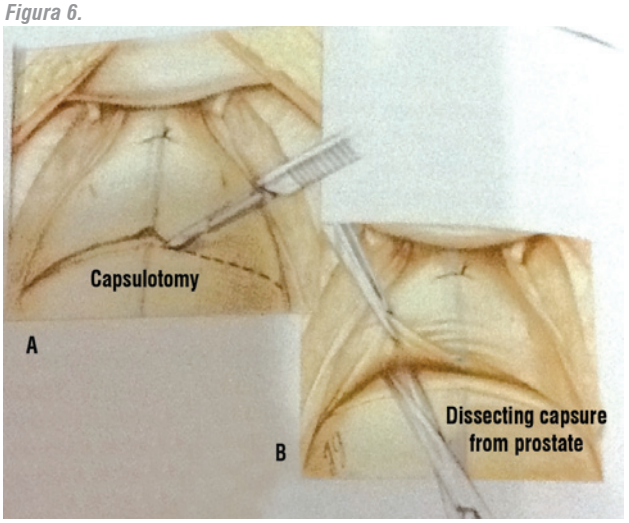


Figura 6.



Podemos usar o afastador descrito por Millin ou até um Balfour para facilitar o acesso, depois de fazer dupla camada de pontos distal e outra proximal ao ponto de abertura da cápsula, e completarmos com a colocação de mais três pontos ainda mais distalmente à área de incisão. Lembrar que as artérias prostáticas se colocam mais lateralmente junto à junção vesicoprostática. A modificação de Srougi[9] tornou o método mais racional e com menor perda de sangue. Na realidade são feitas três fileiras de pontos para facilitar a cirurgia e evitar sangramento. A terceira fileira só deve ser amarrada no final da cirurgia.

A incisão sobre a cápsula da próstata com hiperplasia é feita no sentido transversal. Antes de fazer a enucleação passa-se um ponto em cada ângulo da incisão para evitar o esgarçamento da cápsula. A enucleação pode ser feita com pinças e tesouras, fazendo hemostasia sob visão. Não devemos nos esquecer da trigonização do colo vesical, para evitar uma complicação

relativamente comum nesses tipos de cirurgia, que é a esclerose do colo. Uma sonda de Foley 22 Fr deve ser mantida de quatro a cinco dias, sendo que pelo menos um dia em sistema de irrigação contínua.[4] O fechamento da capsulotomia é feito com pontos de Vycril "00" e dreno de aspiração tipo Blake ou Penrose.[3]

Técnica transvesical (PTV)

A posição na mesa é semelhante à da técnica retropúbica ou da prostatectomia radical. A incisão da pele poderá ser mediana, vertical infraumbilical ou transversal (Pfannenstiel). Neste último caso a incisão deverá ser feita dois dedos transversos acima da sínfise pubiana.

Após o acesso à cúpula vesical em sua porção subperitoneal, começamos a abertura da bexiga, evitando chegar ao espaço de Retzius. São aplicados pontos de reparo com fios de algodão "0" lateralmente ao local da cistostomia, a qual pode ser feita com bisturi ou tesoura. Procede-se a varredura das paredes da bexiga, sendo mandatórias a identificação dos orifícios ureterais, a verificação da presença de divertículos e a retirada de cálculos. Se a hiperplasia projeta-se para dentro da bexiga, passamos um ponto em "X" no lóbulo médio, que vai servir de elemento auxiliar de tração.

Fazemos uma incisão circular do colo vesical com bisturi elétrico, que visa proteger o colo de esgarçamento no momento da enucleação. Não iniciamos a enucleação digital imediatamente. Com tração no fio de algodão colocado no lóbulo médio, vamos dissecando com bico de tesoura, tentando separar o adenoma da cápsula prostática. Durante o tempo operatório, afastamos as paredes vesicais com Divers. Quando a massa prostática está bem solta, passamos à enucleação digital da parte apical da hiperplasia.

O sangramento pode ser controlado com gaze de tamponamento e depois, usando fios de *categute* "000", passamos fios em "X" às 5, 7, 9 e 14 horas, sempre tentando estrangular um pouco o colo vesical. É importante também passar um ponto no colo, em que a agulha é passada às 10 e sai às 14 horas.

Terminado o controle do sangramento, passamos sonda vesical 22 Fr. com balão cheio dentro da loja prostática e com volume proporcional ao da próstata enucleada. O tempo de permanência pode variar de três a sete dias. É aconselhável esvaziar o balão e empurrar a sonda para dentro da bexiga no segundo ou terceiro dia após a cirurgia, tornando sua presença mais confortável para o paciente.

O fechamento da parede vesical é feito com fios poligalactina "00" em dois planos, enquanto o plano profundo é feito em sutura contínua, sem inclusão da mucosa, o segundo plano inclui o plano muscular e é feito com o mesmo tipo de fio, com pontos separados em "X". Após a síntese dos bordos vesicais, instila-se cerca de 150 mL de soro fisiológico para avaliar possíveis extravasamentos. Caso estes ocorram, aplicam-se novas suturas em "X" nos locais em que foram visualizados. Instala-se em seguida dreno de sucção de Blake ou Penrose (Figuras 7, 8, 9 e 10).

Figura 7.

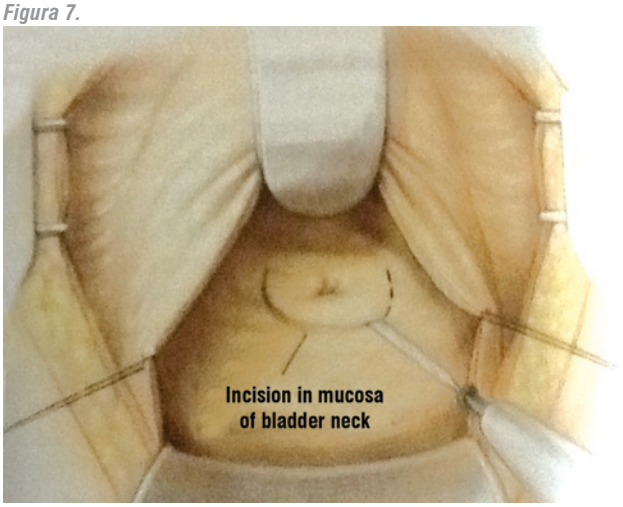


Figura 8.

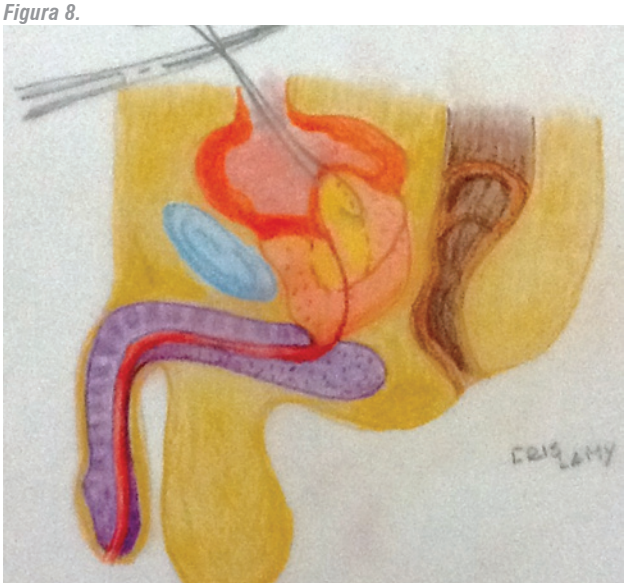


Figura 9.

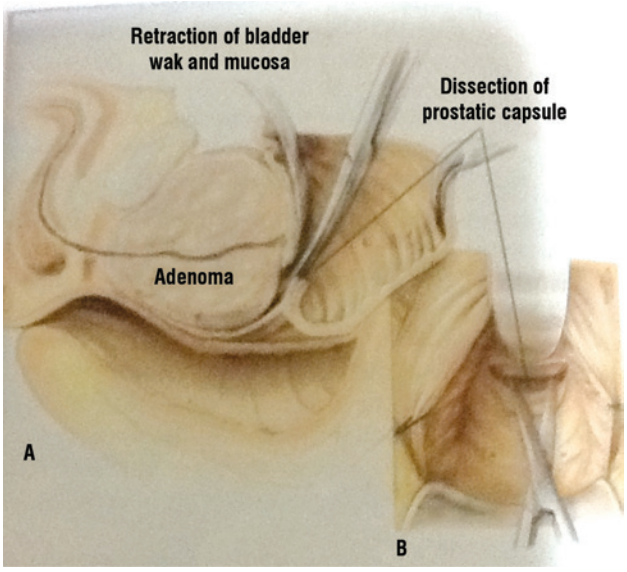
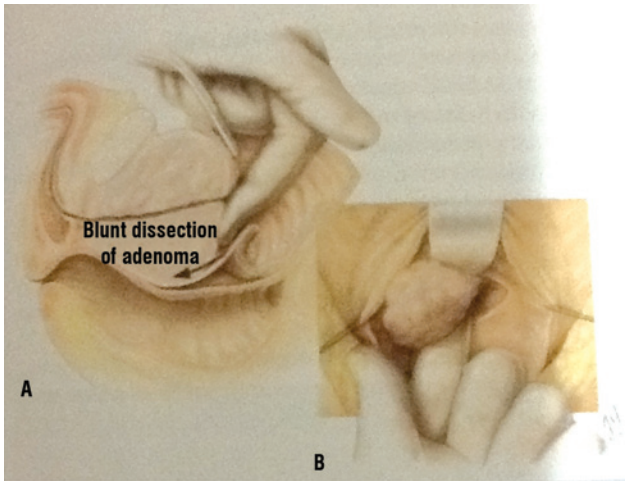


Figura 10.



Complicações das cirurgias

Não são muito frequentes as grandes complicações da cirurgia da próstata. As pequenas complicações são mais comuns, e incluem a obstrução de sonda por coágulos, estenose da uretra e infecção urinária (sobretudo agora que não usamos antibióticos como profilaxia em todos os pacientes).

A maior preocupação dos médicos é com o sangramento, que assusta a família e pode requerer transfusão de sangue, a necessidade de uma reintervenção ou um eventual destamponamento vesical. Quando se emprega o método retropúbico a possibilidade de sangramento é um pouco menor. A ocorrência de uma fístula é um problema resolvido na maioria dos casos com a permanência da sonda por um tempo maior que o programado.

Alguns pacientes desenvolvem sintomas de irritação vesical que em alguns casos resistem ao tratamento com oxibutinina e exigem o uso de antidepressivos do tipo tricíclicos, com forte ação na bexiga. Outras complicações de natureza inflamatória, como cistite ou epididimites, devem ser tratadas com antibióticos.

A disfunção erétil ocorre em cerca de 4% dos casos, sendo mais comum nos indivíduos mais idosos do que nos jovens. A disfunção ejaculatória ocorre em cerca de 90% dos casos. A tentativa de preservar a integridade do colo vesical pode, em alguns casos, contornar este problema. Nos casos de indicação da cirurgia de Millin, pode-se abrir o colo vesical com incisão em cunha às 6 horas e puxar a mucosa vesical para a loja prostática. Na contratura ou estenose do colo vesical, mais comum na cirurgia de Millin, podemos resolver esse problema com incisão da faca de uretrotomia ou mesmo alça de Collins, sempre com bons resultados.

O urologista tem pouca vivência com a mais temível das complicações – a trombose de veias profundas, que pode provocar morte súbita por embolia pulmonar. Esse tipo de complicação corresponde a menos de 1% dos casos operados.[5]

Outra complicação, felizmente rara de ocorrer, é lesão da cápsula prostática e a parede do reto, que se for identificada no momento deve ser tratada imediatamente com sutura dos dois órgãos comprometidos.[3]

Referências

1. Wein, Alan J.; Burneth, Arthur. Benign prostatic hyperplasia primary case: What you need to know. The Journal of Urology. Current trends in lower urinary tract health in genitourinary. Scientific Up to Date: 2004.
2. Smitd, Robert: Skinner, Donald; Complications of Urologic Surgery, Prevent and Management . W.B. Saunders Toronto Edition 1976.
3. Donoghue, John P. de. Historie Urologiae Europae. Vol. 14, p.115 : 2007.
4. Dubeau, Catherine. The Aging Lower Urinary Tract. The Journal of Urology. S 11, October 2004.
5. Wein, Alan J.; Kafoussi, Louis; Novick, Andrew; Partin, Alan; Craig, Petters; Campbell Walsh, Vol. 3, p.2.845 : 2002.
6. M. Oelke, A. Bachmann, A. Descazeaud et col. Guidelines on male urinary syntoms including benign prostatic obstruction(BPO). p.123, EAU : 2012.
7. Speakman, Mark J. Lower urinary tract syntoms of BPH/ LUTS. European Association of Urology. Suplements, Vol. 7 p.680 : 2008.
8. Shahin, Osama. When to treat the prostate, the bladder, or both. European Association of Urology. Suplements, Vol. 7, p.690 : 2008.
9. Srougi, M.; Antunes, Alberto; Dall'Oglio, Marcos. Hiperplasia benigna da próstata. Atheneu. Primeira Edição, p.134: 2011.

Capítulo 127

Dr. Geraldo de Campos Freire

Ressecção Transuretral (RTU): Técnica das calhas

Palavras-chave: próstata, hiperplasia benigna da próstata, cirurgia da próstata, RTU de próstata, técnica das calhas

Introdução

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é uma enfermidade que atinge cerca de 60% dos homens acima de sessenta anos. Trata-se de um processo em que as células constituintes da glândula prostática entram em hiperplasia e hipertrofia. Os dois processos ocorrem simultaneamente, porém a hiperplasia é dominante.[1]

A multiplicação dessas células e a diminuição de sua morte provocam um aumento da próstata que sempre foi considerado o fator fundamental na gênese dos distúrbios miccionais que caracterizam a doença. O estudo dos componentes da HPB permitiu concluir também que a glândula é constituída por quase 40% de musculatura lisa.[2,3] Hoje, a caracterização da enfermidade baseia-se mais nos distúrbios miccionais (componente dinâmico) do que no aumento volumétrico da glândula (componente estático).

É indispensável, portanto, que a caracterização da "doença HPB" seja definida para que o estudo de sua epidemiologia bem como dos resultados dos tratamentos possam ser validados.[4,5] Assim, apesar dos grandes conhecimentos sobre fisiopatologia dos distúrbios miccionais do homem idoso e dos bons resultados com o tratamento farmacológico, a RTU de próstata é, ainda hoje, considerada o "padrão ouro" da terapêutica desobstrutiva de HPB.[6-15]

Lower urinary tract symptoms

Muito se tem discutido sobre a gênese dos sintomas outrora denominados "prostatismo".[16-18] As ideias responsabilizam a obstrução infravesical (*bladder outlet obstrution* – BOO) ou a obstrução pelo tecido prostático (HPB), ou o aumento da glândula (*benign prostatic enlargement* – BPE), ou estenoses de uretra ou ainda função vesical deficiente - todos ou alguns - pela ocorrência das dificuldades miccionais. Sugeriu-se o termo *lower urinary tract symptoms* – LUTS, mas como na maioria das vezes o distúrbio é causado pela próstata e, para evitar anglicismo, continuo optando por "prostatismo".[19-21]

Atualmente, existem duas linhas terapêuticas básicas: uma com base na diminuição do tônus da musculatura prostática – alfabloqueadores- e outra objetivando diminuir o volume da glândula – tratamento hormonal[22] e cirurgia.[23,24]

O tratamento farmacológico dá bons resultados, mas há situações em que a cirurgia é inevitável. São elas:

- insuficiência renal obstrutiva;
- infecção urinária recorrente;
- hematúria;
- sintomatologia resistente a tratamento medicamentoso;
- divertículo vesical;
- lobo mediano.

RTU

Os urologistas com grande experiência sabem que a cirurgia desobstrutiva da uretra prostática dá mais alegrias que aborrecimentos.[16-18,25-31]

A cirurgia objetivando aumentar o diâmetro da uretra posterior comprimida pelos lóbulos prostáticos aumentados foi inicialmente realizada por via "aberta", tendo sido, no começo do século passado, substituída pela cirurgia endoscópica, evitando a agressão maior da cirurgia tradicional "a céu aberto".[32]

Assim em 1943, Nesbit divulgou sua técnica de ressecção transuretral da próstata – RTU. Outros importantes urologistas divulgaram suas técnicas: Alcock e Flox em 1954, Barnes 1959, Blandy 1971.[33,34]

Em 1971, nós, chefiando o Grupo de Próstata do HC da USP e associando muitos dos princípios dos nossos predecessores sistematizamos e divulgamos a "Técnica das Calhas" que logo se difundiu no Brasil e na América Latina mostrando-se de grande valia para o ensino da RTU de próstata.[35-42]

A técnica das calhas baseia-se na divisão da glândula em duas partes: superior e inferior. Isto é conseguido realizando-se inicialmente duas calhas, direita e esquerda, às três e nove horas, com a profundidade de uma alça do ressector, estendendo-se do colo ao *verumontanum*. Entre o colo e o *veru* procura-se aprofundar a calha até atingir a cápsula prostática.

A divisão do procedimento em anterior e posterior tem duas vantagens: uma técnica e uma tática. A técnica permite a hemostasia das artérias prostáticas logo no início do procedimento uma vez que elas se apresenta às cinco e sete horas e, portanto, próximas das calhas no nível do colo vesical. A outra, tática, faz com que o cirurgião inicie pela porção inferior respeitando limites anatômicos bem definidos: colo vesical, cápsula prostática e tecido paramontanal (apical) – esta conduta permite evitar os maiores riscos da cirurgia logo no início da operação, quando o cirurgião ainda não está cansado.

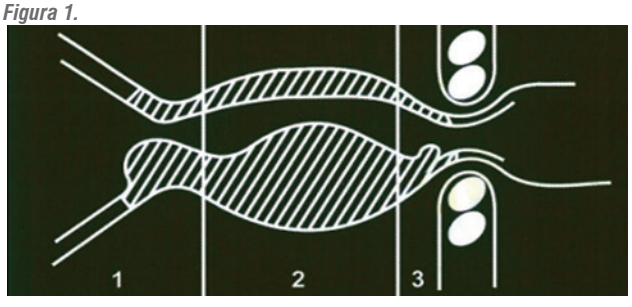
Essa atitude faz com que a cirurgia comece pela ablação do tecido mais obstrutivo, reconhecendo os locais de maior risco, evitando perfurações retrovesicais no nível do colo, capsulares e do reto, além de ressecção inadvertida do *verumontanum* e do esfíncter estriado.

Uma vez definidos os pontos anatômicos críticos mais importantes da cirurgia, o cirurgião pode, caso haja necessidade, interromper a RTU, uma vez que os grandes fatores obstrutivos já foram removidos. Alguns também chamam esta técnica de "hemostática" por controlar as artérias prostáticas logo no início do procedimento.

A porção superior é ressecada ao final da intervenção quando os locais mais críticos já tiveram o tecido removido.

Ainda considerando os aspectos táticos costumamos dividir a glândula em três porções (Figura 1):

Figura 1.



- Porção nº 1 – envolve o colo vesical e, se for o caso, o lobo mediano;
- Porção nº 2 – constituída pelo tecido entre o colo vesical e o *verumontanum;*
- Porção nº 3 – constituída pelo tecido paramontanal.

Algumas restrições podem ser feitas à RTU de próstata e se baseiam no risco de absorção hídrica em cirurgias muito longas (acima de uma hora). Costumamos afirmar que o limite do tamanho prostático para RTU é o peso do tecido que o cirurgião é capaz de ressecar em uma hora. Em termos práticos: próstatas abaixo de 80 g. É importante ressaltar que o líquido de irrigação deve ser isosmótico[43-45] e a pressão intravesical não deve exceder 50 cm de água.[46] Utilizamos durante mais de trinta anos a solução de manitol a 3% e a altura do líquido não ultrapassando 20 cm do joelho do paciente. Esses cuidados nos permitiram ter ótimos resultados com baixíssima incidência da chamada "Síndrome pós-RTU" ou "intoxicação aquosa". A aparelhagem tem sido a padronizada utilizando camisa 24 Fr com fluxo intermitente.

É muito importante respeitar o calibre da uretra evitando forçar a passagem de aparelhos mais calibrosos,o que pode acarretar estenose de uretra.

Costumo afirmar: "*A estenose de uretra é uma enfermidade muito mais grave do que a HPB*". O respeito ao calibre uretral é importantíssimo. É sempre melhor postergar uma RTU para outro dia do que causar uma estenose da uretra.

Recomendo, portanto, ter sempre à mão o uretrótomo de Sachse não titubeando em utilizá-lo à menor suspeita de estenose uretral.

A melhor anestesia é o bloqueio raquidiano intradural com as agulhas finas atualmente disponíveis. A anestesia geral pode ser utilizada em casos excepcionais, pois sob seu efeito o paciente não dá sinais precoces de acidentes cirúrgicos, especialmente de perfurações capsulares ou de intoxicação aquosa.[47]

A antibioticoterapia é muito importante e deve ser administrada antes de qualquer instrumentação uretral. A disposição do equipamento na sala deve ser sistematizada. Costumo colocar a coluna de imagem à minha esquerda, o bisturi elétrico e o líquido de irrigação à direita, o que facilita a colocação de seu pedal também à direita (do cirurgião).

A instalação da videocâmera é feita nesse momento aproveitando a oportunidade para realizar o ajuste "do branco" ("*White balance*").[48] É importante acrescentar que nesta fase, antes da colocação dos campos, instala-se a dedeira de O'Connor, que deve estar aderida à pele perianal e seu interior lubrificado, facilitando o toque retal.

Posicionamento da mesa

O paciente deve ficar em posição de litotomia, com a colocação de perneiras especiais que forneçam suporte às pernas sem comprimir a região poplítea. As antigas perneiras que comprimiam a artéria e veia poplíteas não devem mais ser usadas.

Recomenda-se estar atento à altura dos frascos com o líquido de irrigação pois não deve ultapassar 20 cm acima do joelho do paciente. Caso o suporte deste líquido não esteja fixado à mesa cirúrgica é importante regular sempre sua altura quando o cirurgião ou o anestesista subirem ou descerem a mesa.

Sistematização da RTU de próstata: técnica das calhas

Utilizamos de preferência o aparelho calibre 24 Fr para evitar lesões da uretra.

A lubrificação uretral é muito importante e pode ser realizada com um tubo de lidocaína a 3% injetada lentamente na uretra. O ideal é utilizar o lubrificante sem anestésico, mas o mercado brasileiro ainda não oferece este recurso.

O meato uretral não deve ser forçado e, quando estreito, ser aberto com uma incisão dorsal até permitir a entrada do mandril do aparelho com facilidade. A passagem do aparelho até a uretra bulbar pode ser feita às cegas, mas a partir daí, deve ser feita sob visão direta, com a irrigação aberta. A passagem do instrumento sob visão direta diminui extraordinariamente a ocorrência de "falsos trajetos" uretrais especialmente em serviços nos quais há urologistas em treinamento.

Diante da existência de estenoses, a uretra não deve ser forçada, e a uretrotomia realizada. Uma vez visualizado o *verumontanum*, a mesa pode ser colocada em posição de Trendelemburg, o que facilita a visualização do colo vesical, permitindo assim a introdução segura do instrumento. Em casos de grande lobo mediano ou de "colo alto", costumamos acentuar a posição de Trendelemburg e, antes da época da videocâmera, recomendávamos que o cirurgião ficasse "de joelhos", o que permitia a visualização do colo.

Inspeção da bexiga

É um tempo fundamental que não deve ser negligenciado pelo cirurgião. A presença de trabeculação vesical, hipertrofia da barra interureteral ou de divertículos deve ser constatada e descrita com cuidado. Assim, o número e a forma dos cálculos, o número, a forma (sessil ou pediculado) e tamanho dos tumores, e o grau de trabeculação (I – incipiente, III – com divertículos e II – intermediária) devem ser reconhecidos e descritos com pormenores.

Início da operação

Em casos de aumento padrão dos lobos prostáticos inicia-se pelas calhas, direita e esquerda (Figuras 2, 3 , 4 e 5).

Figura 2. *Início da RTU: projetando a calha direita.*

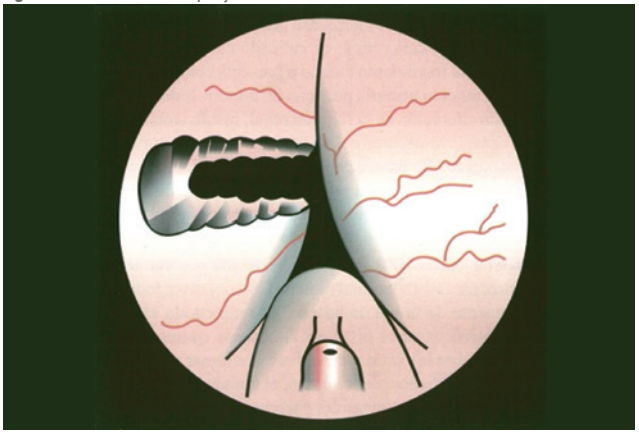


Figura 3. *Calha direita.*

Figura 4. *Calha esquerda.*

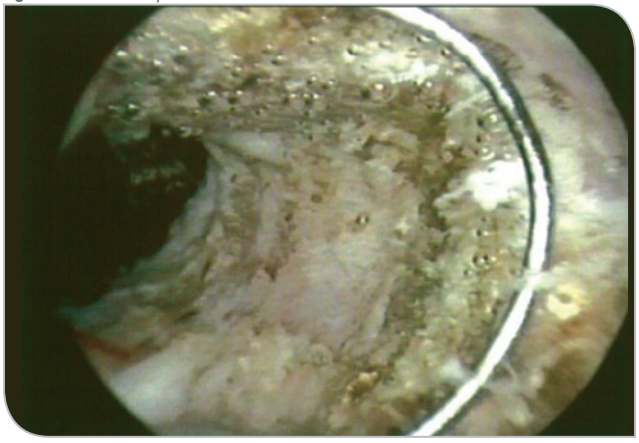


Figura 5. *Após a feitura das duas calhas, inicia-se a RTU padrão.*

As calhas devem começar no colo vesical estendendo-se até 1 cm antes do *verumontanum*, com a profundidade de uma alça de ressecção. A calha direita é na posição das 9 horas do relógio e a esquerda, das 3 horas. No nível do colo deve-se evitar o aprofundamento da calha nesse momento, tendo como limite as fibras circulares do colo. Na porção intermediária da glândula a calha pode ser aprofundada até a

cápsula prostática. A calha esquerda é realizada seguindo, simetricamente, a mesma orientação.

À ressecção (a RTU) começa com as calhas e prossegue retirando a porção nº 1. A porção nº 2 é ressecada após feitura das calhas, retirando-se *chips* de uma calha à outra (Figuras 6 e 7).

Figura 6. *Irrigação da próstata. Notar a entrada das artérias prostáticas às 5 e 7 horas (segundo Flocks).*[49]

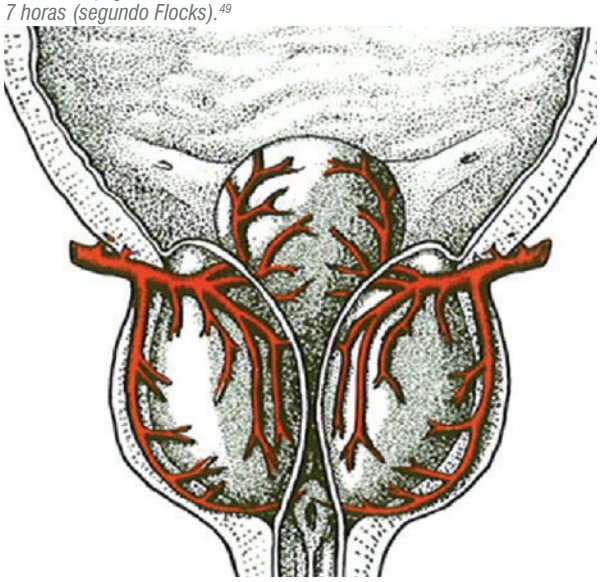
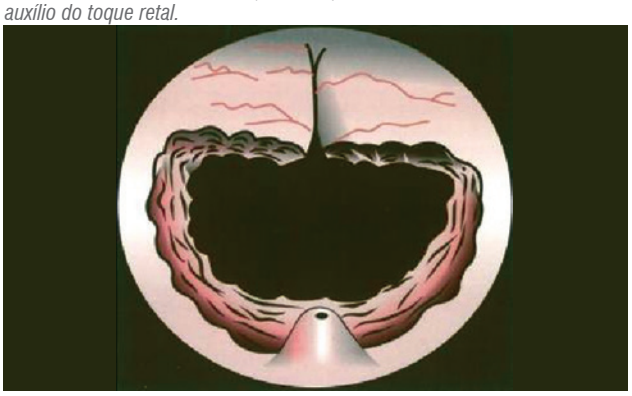


Figura 7. *Terminada a ressecção do bloco inferior, inicia-se o superior a partir da comissura mediana (12 horas) num movimento pendular, com o auxílio do toque retal.*



A porção nº 3 é retirada com muito cuidado, aos lados do *veru*, evitando-se lesar o esfíncter voluntário. O toque retal é muito útil nesse momento uma vez que a mobilidade dos tecidos auxilia a identificação do esfíncter. Costumamos ensinar: o que for móvel é"adenoma" e o que for fixo é esfíncter.

Lobo mediano

Em casos em que o lobo mediano for muito aumentado recomendamos iniciar a ressecção por ele, antes da feitura das calhas. Nesses casos a mesa deve ser colocada em proclive e os cortes devem ser executados somente após reconhecer a parede posterior da bexiga. A alça deve levantar o bordo do lóbulo mediano e só então o pedal de corte deve ser acionado. É o já tradicional movimento "tocar e cortar". A ressecção do lobo mediano deve ir até as fibras do colo, quando então a RTU voltará a ser de rotina, ou seja, realizando a técnica das calhas.

Ressecção do tecido intermediário

A esta altura a glândula estará dividida em duas porções: superior, acima das calhas e inferior, abaixo delas.

Iniciaremos pela ressecção do bloco inferior.

Essa divisão do adenoma tem vantagens: uma técnica porque permite a hemostasia das artérias prostáticas (5 e 7 horas – Figura 6) logo no início do procedimento e outra, tática, uma vez que todos os "movimentos de risco", que estão na porção inferior, são realizados nesta hora permitindo que o restante da operação seja realizado sem tantas preocupações.

A ressecção começa em geral pela calha direita realizando cortes sucessivos até alcançar e visualizar a calha esquerda, retornando até encontrar a calha direita, sempre no mesmo nível e com movimentos pendulares. Com o auxílio do toque retal (Figura 8) esta mesma série de cortes vai se repetindo em sentido distal até 1 cm antes do *verum-montanum*. A ressecção da porção nº 2 deve ser completada e regularizada nesse momento.

Figura 8. *O toque retal é de grande valor durante a ressecção do tecido apical.*

Ressecção do tecido paramontanal

A ressecção do tecido paramontanal, também chamado apical, (porção nº 3), é um dos pontos mais críticos da RTU de próstata, uma vez que sua ressecção insuficiente pode levar a disúria pós-operatória. Por outro lado, sua ressecção exagerada pode causar lesão do esfíncter e consequente incontinência urinária. O toque retal, mais uma vez, será de grande utilidade e o bom senso norteará a profundidade dos cortes. Costumo dizer: "é melhor ser econômico do que exagerado nesta porção, pois é melhor ter de repetir uma RTU do que provocar uma incontinência urinária de consequências desastrosas".

Ressecção da porção superior

Com a mesa em Trendelemburg a ressecção da porção superior começa na comissura mediana, bem representada na figura 7, fazendo cortes no sentido anti-horário até a calha direita e, a seguir, no sentido horário até a calha esquerda. Ao ressecar o lobo superior recomenda-se inspecionar periodicamente o *verumontanum* evitando ressecções distais a ele.

Uma vez terminado o bloco superior deve-se "regularizar a loja" retirando-se restos de tecido que se projetem no campo visual (Figura 9).

Figura 9. *Regularização da loja prostática.*

Evacuação dos fragmentos

Evacuação dos fragmentos no interior da bexiga é um procedimento necessário e ao qual se deve dar toda atenção como um tempo cirúrgico como os outros. A permanência de fragmentos na bexiga pós-RTU pode obstruir a sonda e até mesmo a própria uretra. O evacuador de Ellik deve ser empregado com o cuidado de não deixar entrar ar no sistema. Casos de embolia gasosa por injeção inadvertida de ar do evacuador já foram descritos. Assim, a cada vez que se usa evacuador, os fragmentos devem ser guardados, o líquido de seu interior trocado e o ar de seu interior retirado.[50]

Frequentemente os fragmentos se acumulam na porção retrotrigonal da bexiga e a colocação da mesa em posição de proclive facilita sua evacuação.

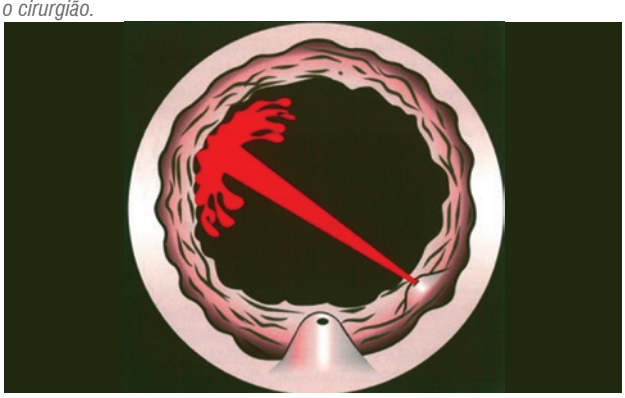
Hemostasia

A hemostasia em RTU sempre se faz com bexiga vazia (ou em semirrepleção). O aumento da pressão intravesical tamponaria inicialmente as veias e depois as artérias dificultando sua localização.

É muito importante sistematizar a hemostasia procurando cauterizar os vasos iniciando às 12 horas no sentido horário até as 6 e depois no sentido anti-horário.[51]

Algumas manobras são úteis nessa fase da operação. Frequentemente as artérias têm seu jato sanguíneo refletido na parede oposta. Nesses casos deve-se girar o aparelho 180º rapidamente para encontrar a origem do sangramento e estancá-lo (Figura 10).

Figura 10. *O jato de sangue pode ricochetear na parede oposta, confundindo o cirurgião.*



Outra manobra útil é em nível do colo, da porção superior, onde os vasos são difíceis de serem visualizados. Recomendamos apoiar a alça na face vesical do colo e cauterizar sua face posterior, às vezes mesmo sem ver a origem do sangramento.

Passagem da sonda

Recomendamos utilizar sonda de Owens, de preferência siliconizada, para permitir irrigação vesical no pós-operatório. Grandes ressecções devem ser drenadas com sonda 24 Fr, mas a maioria das vezes uma sonda 22Fr já permite uma irrigação satisfatória.

"Sonda sempre se passa com bexiga cheia".

Essa recomendação é reiteradamente repetida para os residentes, pois a passagem inadvertida em um falso trajeto pode mimetizar a colocação da sonda em local certo, levando à expansão do balão também em local errado e, o pior, a instalação da irrigação em local errado. A drenagem abundante do líquido de irrigação após a passagem da sonda nos dará segurança do seu correto posicionamento.

Como o local mais frequente de perfuração é na junção uretrovesical (Figura 11), recomendamos sempre a passagem da sonda com o auxílio do toque retal o que orientará sua extremidade para o interior da bexiga (Figura 12).

Figura 11. *Perfuração do colo vesical.*

Figura 12. *Toque retal orienta a extremidade da sonda para dentro da bexiga, evitando falso trajeto.*

Em casos de dificuldade jamais se deve forçar essa manobra. A utilização de um fio-guia por dentro da camisa é uma medida de segurança que sempre poderá orientar a passagem da sonda.

Recuperação

Com a irrigação contínua funcionando o paciente deve ser encaminhado à sala de recuperação, onde a presença do cirurgião é fundamental. A passagem do paciente da maca para a cama ou o término do efeito anestésico, frequentemente provoca sangramentos, recomendando-se a lavagem da sonda para retirada de eventuais coágulos intravesicais.

Conclusão

A Técnica das Calhas vem sendo empregada no Hospital das Clínicas da FMUSP desde 1970 acumulando ampla experiência com o procedimento. Suas maiores vantagens são de oferecer uma sistematização padronizada ao urologista que sempre terá uma metodologia definida para iniciar e terminar o procedimento. A RTU é uma excelente operação, mas depende de muitos pormenores técnicos que devem ser rigorosamente observados.

O ensino da Técnica das Calhas tem trazido excelentes resultados não só no aprendizado dos residentes como, e principalmente, na recuperação dos pacientes.

Referências

1. McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia: insight into etiology (review). UrolClin North Am 1990;17:477-86.
2. Isaacs JT. Prostate stem cells and benign prostatic hyperplasia. Prostate 2008;68(9):1025-34.
3. Lepor H, Tang R, MeretykS,Shapiro E. The alpha-adrenoceptor subtype mediating the tension of human prostatic smooth muscle. Prostate 1993;22:301-7.
4. American Urological Association Practice Guidelines Committee, AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia. Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. J Urol 2003;170(2 Pt 1): 530-47.
5. Girman CJ. Natural history and epidemiology of benign prostatic hyperplasia: relationship among urologic measures. Urology 1998;51(3) (Suppl.4A)8-12.
6. Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. Transrethral prostatectomy: practice aspects of the dominant operation in American urology. J Urol 1989; 141(2):248-53.
7. Kaplan SA, Wein AJ, et al. Urinary retention and post-void residual urine in men: separating truth from tradition. J Urol 2008;180(1):47-54.
8. Lepor H, Rigaud G. The efficacy of transurethral resection of the prostate in men with moderate symptoms of prostatism.J Urol. 1990; 143: 533-7.
9. Mitchell JP, Lumb GN. The principles of surgical diathermy and its limitations. Br J Surg. 1962, 50:314-320.
10. Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, Fisher ES, McPherson K, Andersen TF, Cohen MM, Ramsey E. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med. 1989 Apr 27;320(17):1120-4.
11. Steg A, Ackerntan R, Gibbons R et al. Surgery in BPH. EmCockett ATK, Aso Y, Chatelain C et al. The International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH).Genova: World Health Organization; 1991.p.201-21.
12. Suaid HJ, Gonçalves MA, Martins ACP, et al.: Estimated costs of treatment of benign prostate hyperplasia in Brazil. Int. Braz. J. Urol. 2003; 29(3):234-237.
13. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. J Urol.2005;174:1887-91.
14. Tkocz M, Prajsner A. Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy. NeurourolUrodyn. 2002; 21(2): 112-6.
15. Yang Q, Peters TJ, Donovan JL, Wilt TJ, Abrams P. Trasurethral incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlles trials. J. Urol. 2001; 165(5): 1526-32.
16. Arrighi HM, Guess HA, et al. Symptoms and signs of prostatism as risk factors for prostatectomy. Prostate 1990;16:253-61.
17. Arrighi HM, Metter EJ, et al. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. Urology 1991; 38(1): 4-8.
18. Barry MJ, Cockett AT, Holtgrewe HL, et al. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1993;150:351-8.
19. Abrams P, Cardozo L, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. Urology 2003; 61(1): 37-49.
20. Abrams P. Objective evaluation of bladder outlet obstruction (review). Br J Urol 1995;76(Suppl. 1):11-15.
21. Roehrborn CG. Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History. In: Campbell-Walsh Urology. Philadelphia (USA): Elsevier Saunders; 2012. p. 2570-2610.
22. Gormley GJ, Stoner E, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group (see comments). N Engl J Med 1992;327(17):1185-91.
23. McConnell JD, Barry MJ, et al. Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment. Clinical practice guideline no. 8. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service; 1994.p.1-17.
24. McConnell JD, Roehrborn C, et al. The long-term effects of doxazosin, finasteride and the combination on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003;349(25): 2385-96.

25. Boyle P, Maisonneuve P, et al. Decrease in mortality from benign prostatic hyperplasia: a major unheralded health triumph (see comments). J Urol 1996;155(1):176-80.
26. Christensen MM, Aagaard J, Madsen PO. Transurethral resection versus transurethral incision of the prostate.A prospective randomized study.UrolClin North Am. 1990; 17(3): 621-30.
27. Edwards LE, Bucknall TE, Pittam MR, Richardson DR, Stanek J. Transurethral resection of the prostate and bladder neck incision: a review of 700 cases. Br J Urol. 1985; 57(2): 168-71.
28. Flanigan RC, Reda DJ, et al. 5-Year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. J Urol 1998;160(1):12-6; discussion 16-17.
29. Goddard DW. Principles of electrosurgery. In: Glenn FG, editor. Urologic surgery. Philadelphia: Lippicott; 1983. p. 879-90.
30. Goodman GR. Electrosurgery burns and the urologist. J Urol. 1976; 116:218-20.
31. Malenka DJ, Roos N, Fisher ES, McLerran D, Whaley FS, Barry MJ, Bruskewitz R, Wennberg JE. Further study of the increased mortality following transurethral prostatectomy: a chart-based analysis. J Urol. 1990; 144 (2 Pt 1): 224-7.
32. Meyhoff HH. Transurethral versus transvesical prostatectomy.Clinical, urodynamic, renographic and economic aspects.A randomized study.Scand J UrolNephrol Suppl. 1987; 102:1-26.
33. Blandy J. Transurethral Resection. Londres: Pitman Medical; 1978. P. 16-46.
34. Blandy J. Transurethral Resection.,Londres: Pitman Medical; 1978. P.85-112.
35. Campos Freire G, Cordeiro P. Manual de Endoscopia Urológica. São Paulo: Roche; 1984.
36. Campos Freire G, Cordeiro P, Yamada RT, Arap, S, et al.: Ressecção endoscópica da próstata – "Técnica das Calhas". J Bras Urol. 1987, 13(4): 109-111.
37. Campos Freire G, Hisano M, Sakano LA. Resección transuretral de próstata – Técnica de las canaletas. In: Escovar, P, editor. Secretos en... Endourologia y Laparoscopia urológica. Venezuela: Editorial Arte, S.A.; 2007. p.149-154.
38. Campos Freire G, Yamada RT, Cordeiro P, Arap S, Góes GM: Alterações metabólicas em ressecção transuretral-RTU de próstata. J. Bras. Urol. 1986; 12(2): 65-68.
39. Campos Freire G,Cordeiro P, Pachelli LC. Technique de La résectionendoscopiquedesvolumineuxadénomesprostatiques. J. Urol. (Paris). 1983; 89(10):736-738.
40. Mebust WK. BPH: Patient care policies/guidelines. AUA Update Series. 1993; 12:226-31
41. Mebust WK. Transurethral prostatectomy.AUA Update Series.1994, 13:142-7.
42. Meyhoff HH, Nordling J. Long term results of transurethral and transvesical prostatectomy. A randomized study.Scand J Urol-Nephrol. 1986;20(1): 27-33.
43. Akan H, Sargin S, Yazicioglu A, Cetin S: Comparison of three different irrigation fluids used in transurethral prostatectomy based on plasma volume expansion and metabolic effects. Br. J. Urol. 1996; 78: 224-227.
44. Collins JW, Macdermott S, Bradbrook RA, Keeley FX Jr, Timoney AG. A comparison of the effect of 1.5% glycine and 5% glucose irrigants on plasma serum physiology and the incidence or transurethral resection syndrome during prostate resection. BJU Int. 2005; 96(3): 368-72.
45. Dimberg M, Norlén H, Allgén LG, Allgén T, Wallin M: A comparison between two hypotonic irrigating solutions used in transurethral resection of the prostate: sorbitol 2%-mannitol 1% and 1.5% glycine solutions. Scand. J. Urol. Nephrol.1992; 26: 241-247.
46. Reuter HJ. Atlas der urologischenEndoskopie, 2.Aufl.,Bd 1. Thieme, Stuttgart;1980.transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med. 1989; 320 (17);1120-4.
47. Hahn RG, Sandfeldt L, Nyman CR: Double-blind randomized study of symptoms associated with absorption of glycine 1.5% or mannitol 3% during transurethral resection of the prostate. J. Urol. 1998; 160(8): 397-401.
48. Widran J: Video transurethral resection. Br. J. Urol. 1990; 65: 357-361.
49. Flocks RH. The arterial distribution within the prostate gland: Its role in transurethral prostatic resection. J Urol .1937; 37: 524.
50. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP) – incidence, management and prevention. Eur Urol.2006;50(5):969-79.
51. Campos Freire G, Cordeiro P, Borrelli M, Góes GM, et al.: Blood loss during and following transurethral resection. Prostate. 1986; 8(1): 87-92.

Capítulo 128

Dr. Paulo Rodrigues

Ressecção transuretral de tumor de bexiga (RTUB)

Palavras-chave: RTUB, ressecção transuretral de tumor vesical, tumor vesical superficial, tratamento endoscópico, tratamento endoscópico de tumor vesical

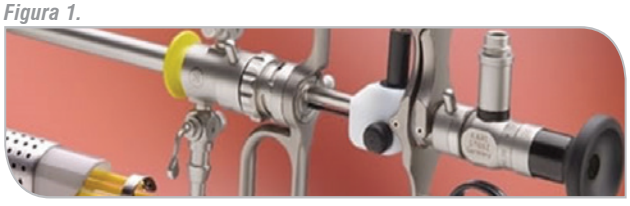
Introdução

O tumor vesical é o quarto câncer mais comum no homem e o oitavo na mulher.[1] A preocupação com o diagnóstico precoce e o tratamento rápido e bem escalonado desse tumor é vital para o paciente. O tumor vesical deve ser suspeitado sempre nas hematúrias e nos sintomas irritativos. O hábito do fumo é a causa mais comum, o contato com corantes, radioterapia prévia e algumas quimioterapias que tenham base em ciclofosfamidas também devem fazer com que o urologista pense em CÂNCER VESICAL.[2]

O ressector

Neste capítulo tão amplo da UROLOGIA consideramos que o manejo do RESSECTOR ocupa a mais importante parcela no diagnóstico, na cura e na sequência para a cura (Figura 1).

Figura 1.



O que vem antes da RTUB?

Os exames de imagem e laboratoriais devem sempre preceder a endoscopia. A imagem do trato alto e da bexiga nos mostra a estratégia a seguir. O paciente não tendo alergia ou tendo taxa de filtração maior do que 60 mL/min, a Tomografia Computadorizada é o melhor exame. Nos casos em que existam suspeitas de tumor do trato superior temos que ter na sala:

1) Cateteres;
2) Endoscópios longos e flexíveis;
3) Pinças de biópsia e cautério que passe nos aparelhos longos;
4) Mesa com RX e o paciente corretamente posicionado;
5) A IMAGEM nos ajuda a não apelarmos para improvisações ou esperas desnecessárias de material correto.
Caso paciente com função renal entre 30/60 mL/min a ressonância magnética poderá ser usada com eficiência. Em paciente com função glomerular muito baixa deveremos estar preparados para uma pielografia retrógrada.
Cada vez mais a IMAGEM da bexiga tanto no CT quanto na RM tem tentado nos ajudar na localização e na profundidade do tumor.[3]
6) Laboratório: Com relação aos exames laboratoriais, o importante é a verWificação da coagulação, sabedores da grande quantidade de pacientes tomadores de antiplaquetários e anticoagulantes. A cultura de urina pré-operatória é mandatória e um possível tratamento de uma infecção urinária que por ventura esteja presente antes da RTUB[4] (Figuras 2, 3, 4, e 5).

Figura 2.

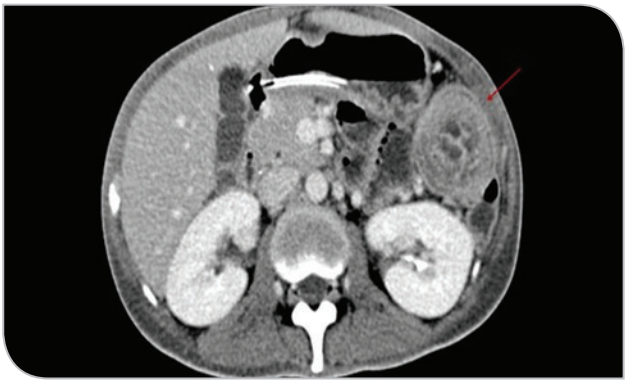


Figura 3.

Figura 4.

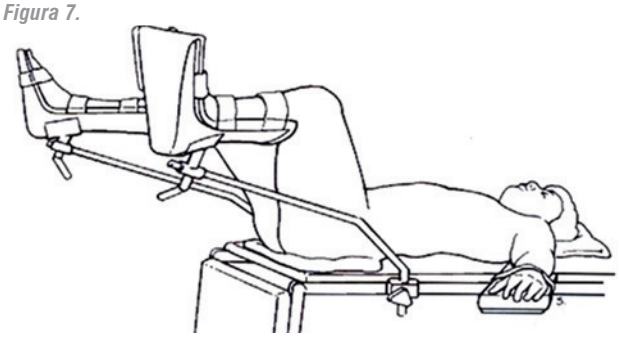
Figura 5.

Paciente na sala

O paciente com urina estéril é levado à sala de cirurgia. Deve ter seu abdômen apalpado antes da anestesia e caso alguma prótese de quadril ou joelho exista, o paciente deverá ser colocado na posição de litotomia antes da anestesia para que saibamos as limitações dos movimentos, pois com o paciente anestesiado podemos forçar posições acima das possibilidades de uma prótese. O paciente recebe uma dose de cefalosporina ou quinolona antes do procedimento.[5] A anestesia ideal é a raqui ou peridural. Novamente o abdômen deve ser apalpado e nos homens um toque retal para verificar a próstata e bimanual para verificar a extensão do tumor. Nas mulheres o toque vaginal e bimanual também se impõem. A apalpação do abdômen pré-operatório é para verificarmos a tensão, pois na suspeita de uma perfuração teremos um parâmetro inicial e a tensão do abdômen é variável com o nível do bloqueio e principalmente a musculatura do paciente (Figuras 6 e 7).

Figura 6.

Figura 7.



A lubrificação da uretra deve ser generosa e usamos vaselina estéril no aparelho, pois as geleias anestésicas são hidrossolúveis e logo evanescem.

Sempre iniciar com cistoscópio sob visão direta. A observação da próstata já pode nos indicar problemas de micção no pós-operatório. Em paciente com sintomatologia obstrutiva prévia podemos iniciar alguns dias antes com inibidores da 5-alfa-redutase e alfabloqueadores bem como a manutenção pós-operatória pode evitar uma retenção aguda de urina que certamente levará a um sangramento no local da RTUB.

Nesses casos é conveniente deixar o cateter por mais dias para que o edema e o trauma operatório tenham se dissipado. Em determinadas situações damos alta precoce, mas com cateter que será removido alguns dias depois. Usamos também uma dose de um corticoide de longa duração, sempre no intuito de diminuir a pressão para urinar, que é a causa mais comum de sangramento pós-operatório (Figuras 8 e 9).

Figura 8.

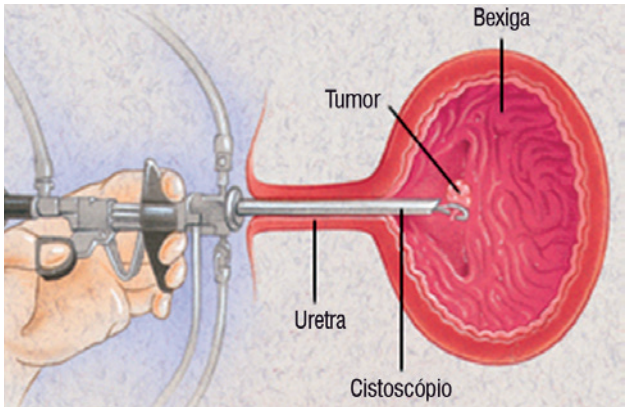
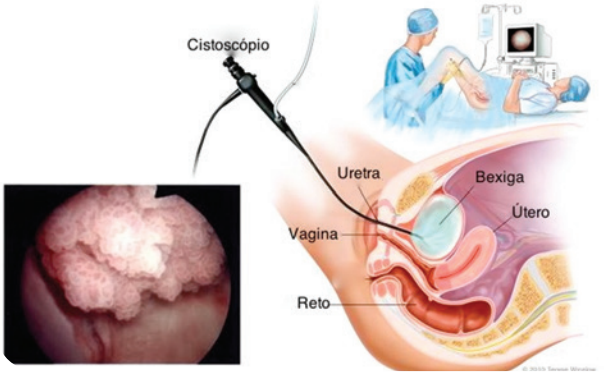


Figura 9.

Muito cuidado com as cistoscopias em consultório com aparelho rígido, pois os tumores de parede anterior podem não ser vistos. A cistoscopia flexível no consultório é de grande utilidade[6] (Figura 10).

Figura 10.



Ainda antes de começar

O paciente está anestesiado, bem posicionado, boa assepsia, tomando o cuidado com soluções alcoólicas na bolsa escrotal. Conferimos o bisturi, o pedal, a placa, a dose do corte e da coagulação. A posição, a altura, a qualidade e a disponibilidade do líquido de irrigação do hospital. A posição do líquido de irrigação deve ficar em lugar fácil de o circulante trocar e que não fique perto do paciente para evitar acidentes de queda dos pesados sacos de irrigação sobre o paciente. O suporte de irrigação não deve ser o mesmo dos líquidos venosos. O nível da irrigação deve ficar na altura do joelho do paciente. Em tumores vesicais damos preferência por água ou 1,5% de solução de glicina (Figuras 11 e 12).

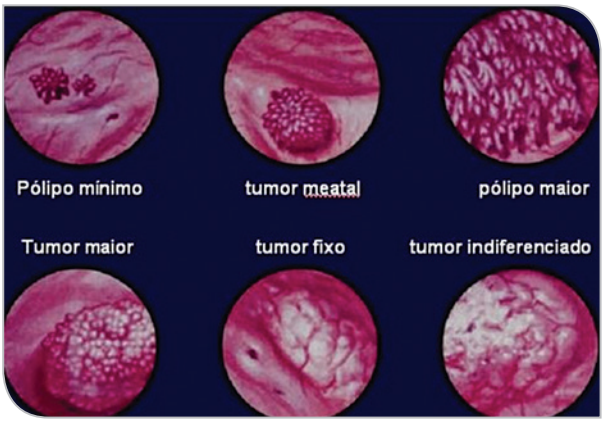
Figura 11.

Figura 12.

Já na bexiga

Estas são algumas imagens que podemos encontrar[7] (Figura 13)

Figura 13.



Estas são algumas possibilidades de tumor

1) O tumor é frondoso e único e os meatos estão bem vistos;
2) O tumor é frondoso, mas múltiplo e o meato ou os meatos estão cobertos;
3) Existe tumor em parede de difícil acesso ao ressector, parede anterior em contiguidade com a próstata;
4) O tumor é séssil e nitidamente vemos que as paredes que não têm tumor visível apresentam mucosa anormalmente hiperemiada (CIS, carcinoma *in situ*?);
5) O tumor toma toda a bexiga, cobre um ou os dois meatos.

Descrição cuidadosa, esquema gráfico e gravação (Figuras 14, 15 e 16)

Figura 14.

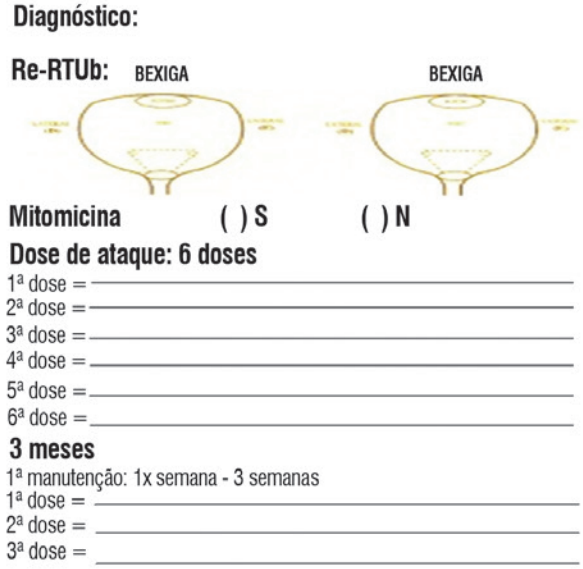


Figura 15.

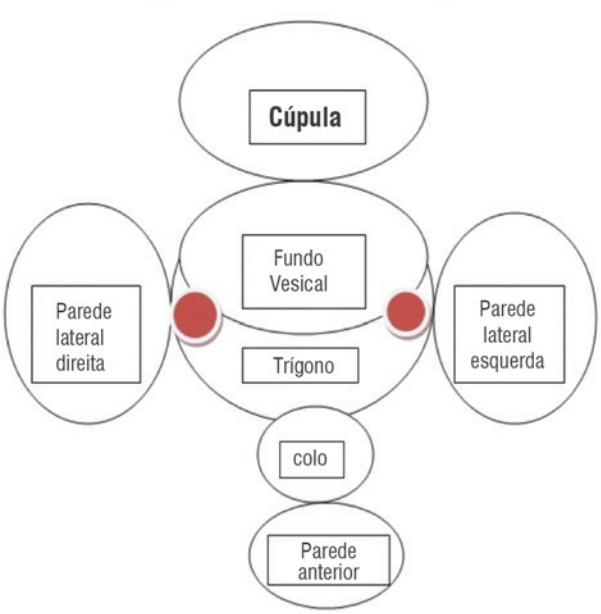


Figura 16.

A descrição deve ser muito detalhada, e informar:

1) Localização;
2) Aspecto do tumor;
3) Número de tumores;
4) Presença de paredes suspeitas de CIS (Carcinoma *in situ*).

Esses dados junto com o resultado da patologia é que vão classificar o tumor e nortear o tratamento. Considero a gravação da RTUB fundamental e uma cópia deve ser entregue ao paciente. O paciente deve ter uma folha com a data e o esquema do tumor e as datas e o tipo de droga intravesical que está sendo usado.

Tumores de difícil acesso

As situações de maior desafio são os tumores na parede anterior, na cúpula e nas paredes laterais no alto (Figura 17).

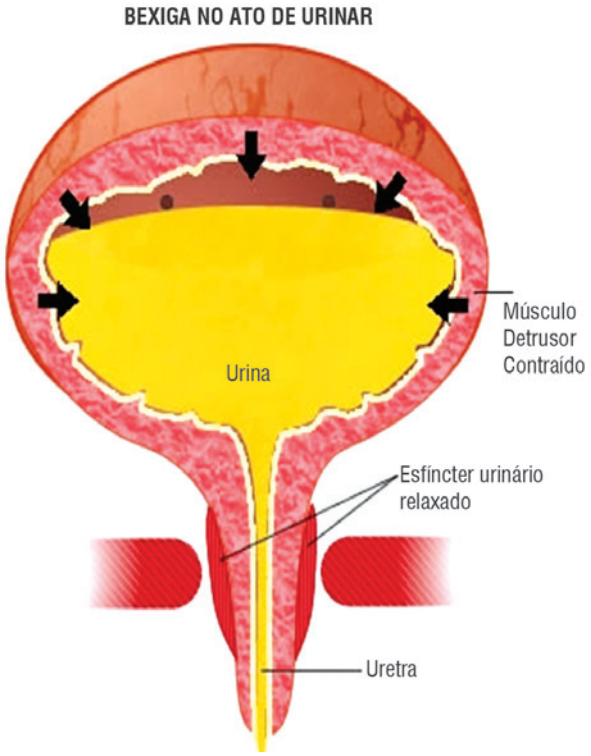
A mão suprapúbica do operador ou do auxiliar trazem a cúpula para junto do aparelho (Figura 18).

Figura 17.

Figura 18.

Pouco volume na bexiga é uma manobra útil. Em determinadas situações de tumores de parede anterior a RTUB deve se estender até a próstata. Os tumores de fundo vesical também necessitam que a bexiga não esteja muito cheia e para isso a altura do líquido de irrigação deve ficar o mais baixo possível para manter um fluxo contínuo com o aparelho de modo que a bexiga não fique muito distendida (Figura 19).

Figura 19.



Dois truques para os tumores de fundo vesical.

Abrir ligeiramente o ângulo da alça de ressecção. Sempre que possível limpar a alça de ressecção, pois melhora a eficiência do corte (Figuras 20 e 21).

Figura 20.

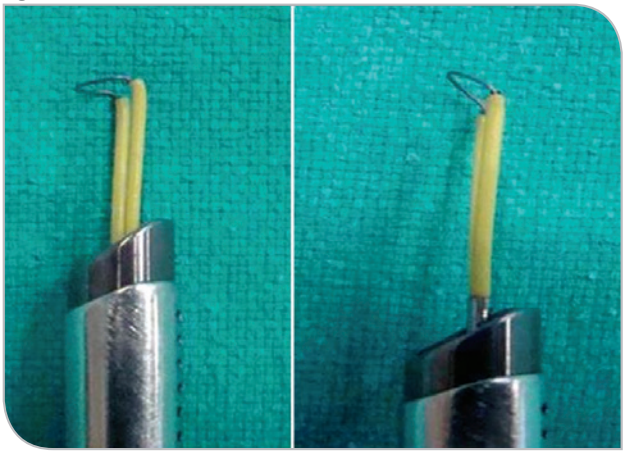
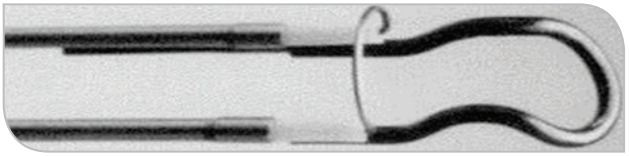
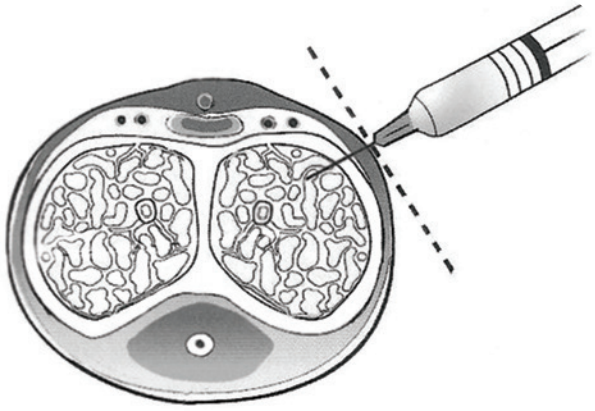


Figura 21.



Não hesitar em aplicar uma solução diluída de adrenalina, intracavernosa, pois com o pênis completamente flácido ganhamos um ou dois centímetros cruciais[8] (Figura 22).

Figura 22.



Ressecção do meato ureteral

Um assunto sempre presente é a ressecção do meato ureteral. Teoricamente pode produzir refluxo, com dor lombar pós-operatória, infecção com pielonefrite e a implantação de células tumorais no trato superior. Esse refluxo aumenta de 15/22 vezes a possibilidade de tumor no trato superior. Existe um trabalho mostrando que em 4 pacientes com o ureter ressecado, uma cistoscopia posterior mostrou regeneração. Do ponto de vista prático havendo tumor em cima do meato vamos ressecar, vamos usar só corte sem coagulação e vamos ter o maior cuidado em monitorar infecção e possível tumor do trato superior. Não vemos necessidade do uso de DJ nesta situação[9-11] (Figuras 23 e 24).

Figura 23.

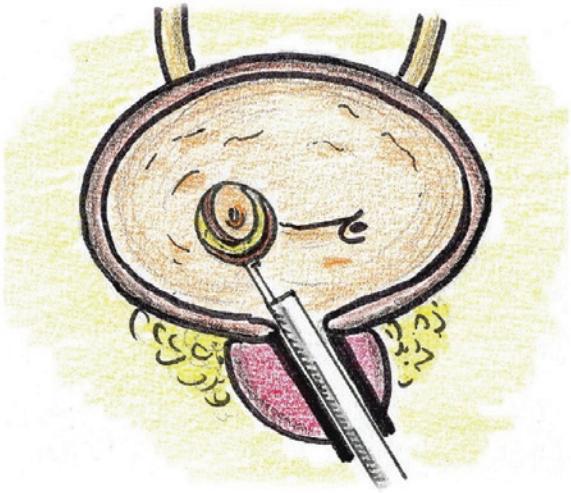
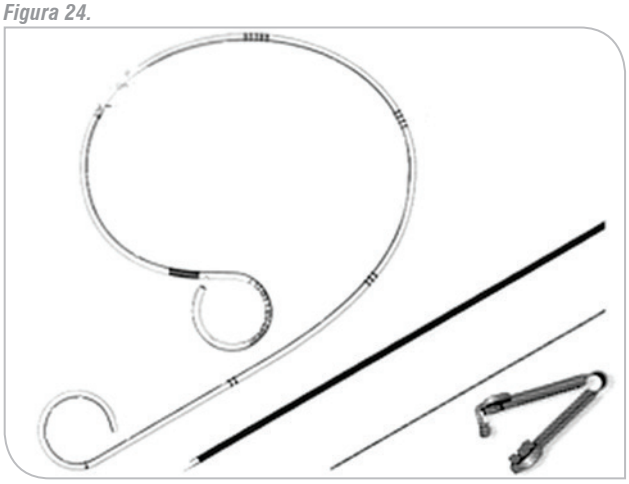


Figura 24.

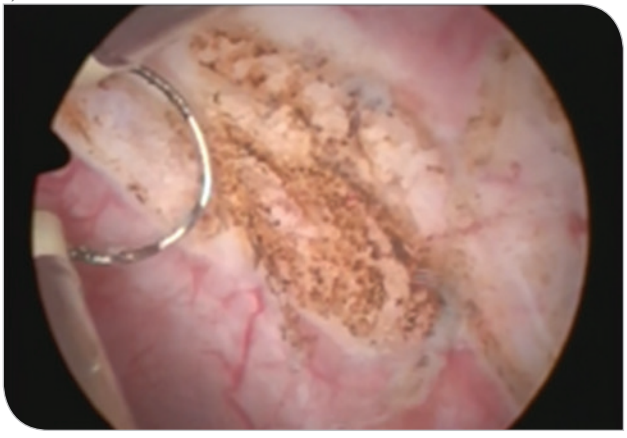


Sempre devemos ter DJ na sala de cirurgia principalmente nos casos de ureteroscopia bilateral, pois já presenciamos cólica renal nos casos unilaterais e anuria nos casos bilaterais. E em determinadas situações temos que deixar um DJ para alguns dias depois termos acesso ao trato urinário superior.

A ressecção do tumor deve ser fracionada em 3 partes (Figura 25)

Figura 25.
1) Tumor

2) Base



3) Muscular e margens

A base e as margens podem ser a frio.
Muito útil o uso de bolas para a cauterização final.

1) Cautério para biópsias a frio através de cistoscópio.
2) Alças com esferas para cauterizar o fundo da lesão e margens (Figuras 26, 27, 28, 29).

Figura 26.

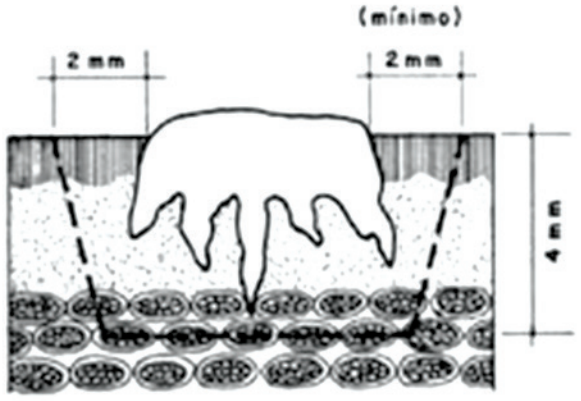


Figura 27.

Figura 28.

Figura 29.

Biópsias aleatórias, quando fazer?[12]

(Figuras 30, 31 e 32)

Figura 30.

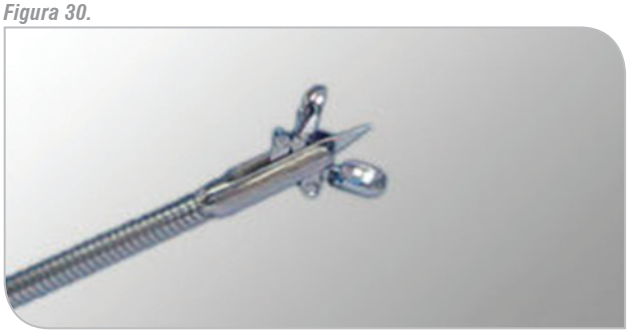


Figura 31.

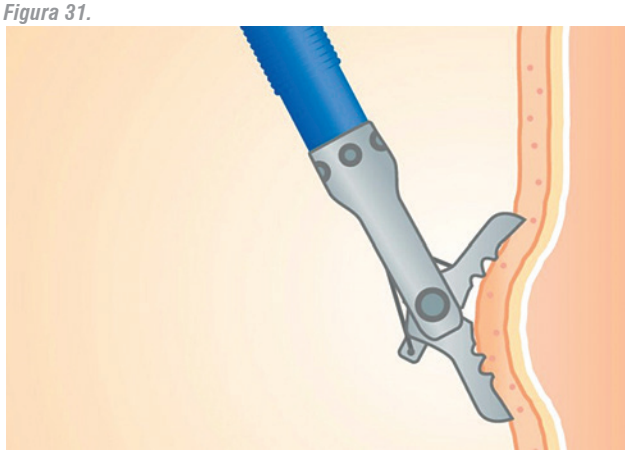
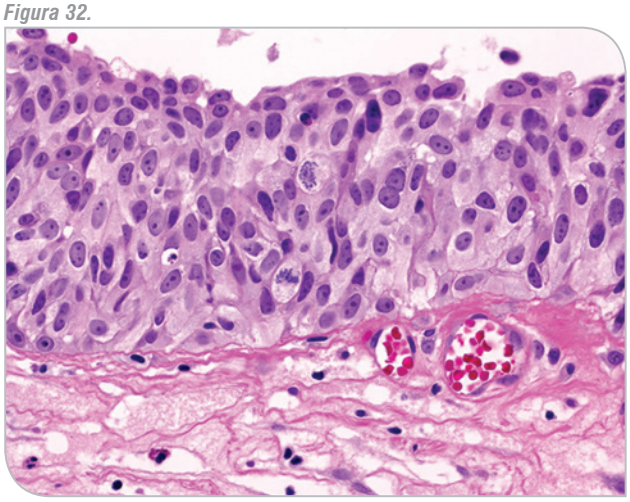


Figura 32.



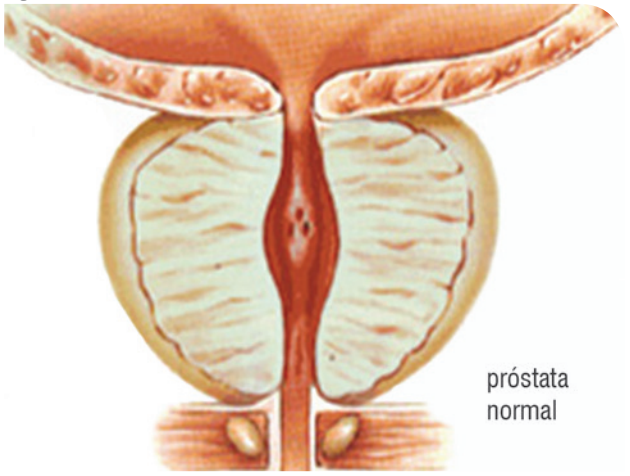
Biópsias aleatórias de rotina: NÃO
Biópsias em áreas suspeitas: SIM
Biópsias aleatórias quando CITOLOGIA ++: SIM
Biópsias nas margens tumorais: SIM
PS: Essas biópsias devem ser sempre a frio.

Quando fazer biópsia na próstata?

1) Esta biópsia é feita na próstata a cada lado do *verumontanum* (*colliculus*). São biópsias importantes para decidir o tipo de derivação e para indicar uma possível uretrectomia. Alguns autores preferem a biópsia de congelação no momento da cistectomia.

2) A outra situação em que a próstata deve ser biopsiada é quando há tumor na uretra prostática ou o tumor vesical confina com a próstata. Nesse caso é importante que a ressecção do tumor vesical venha com amostra prostática para que o patologista possa verificar a invasão de dutos prostáticos. Esses dados mudam a conduta terapêutica[13,14] (Figura 33).

Figura 33.



Tumores em divertículos[15]

Os tumores em divertículos são sempre desafiadores. Adotamos a seguinte estratégia:

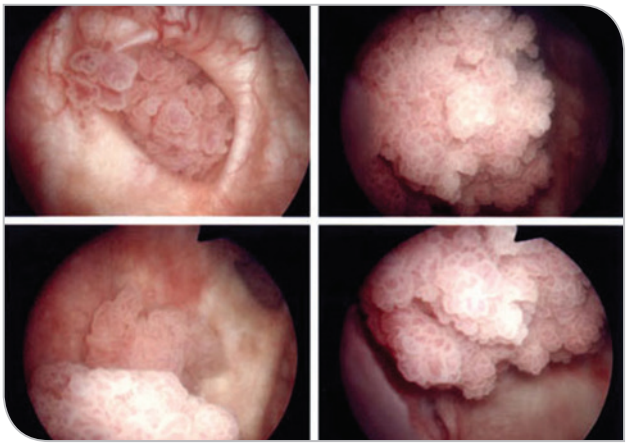
1) Se o tumor tem aspecto polipoide, e pensando num baixo grau, tentamos tirar com a pinça a frio o máximo de tumor para a patologia e cauterizamos todo o interior do divertículo. Como não há parede muscular no divertículo é certo que vemos a gordura perivesical após a retirada do tumor, sempre com a solução de irrigação muito baixa para evitar infiltração.

2) Se o divertículo está todo tomado e o aspecto sugere um alto grau preferimos fazer apenas biópsias sem atingir a profundidade; fazemos biópsias aleatórias nas bordas do divertículo. Dependendo do resultado da patologia este paciente pode ser candidato a:

2.1) Cistectomia parcial, em função da idade e comorbidades e ausência de CIS;

2.2) Cistectomia, principalmente nos portadores de CIS (Figura 34).

Figura 34.



Estímulo do nervo obturador

(Figuras 35 e 36)

Figura 35.

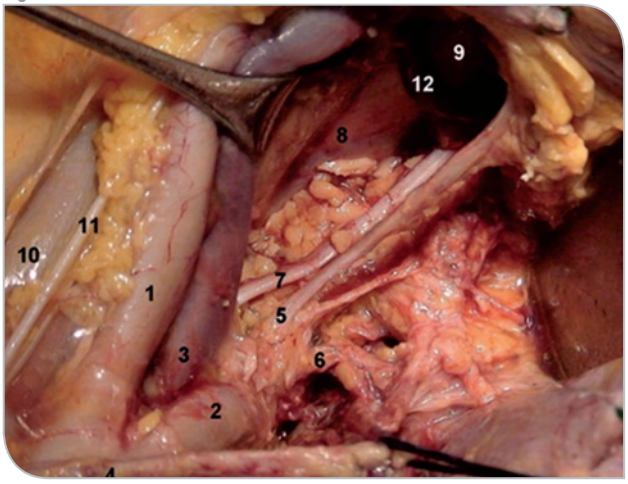
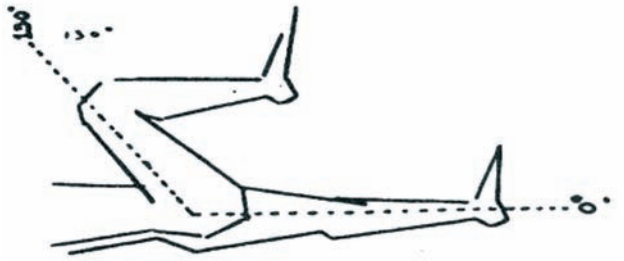


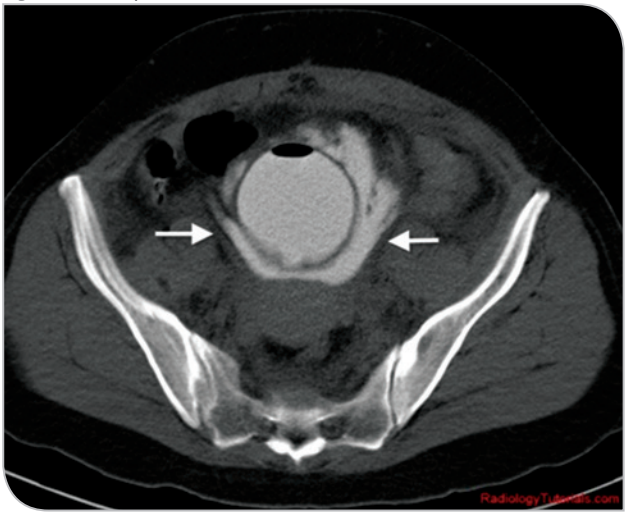
Figura 36.



Esse estímulo provoca uma abdução rápida da coxa e a perfuração da bexiga acontece via de regra. Manter a bexiga bem vazia para que a parede ressecada se afaste do nervo e colocamos o corte de baixa intensidade. Pedimos ao anestesista que dê uma lateral, ligeira contralateral, também com a intenção de afastar a parede ressecada do nervo obturador. Os novos aparelhos bipolares conseguem minimizar esse evento de estímulo do nervo obturador.[16]

O que precisamos saber sobre perfuração da bexiga na RTUB? (Figuras 37 e 38)

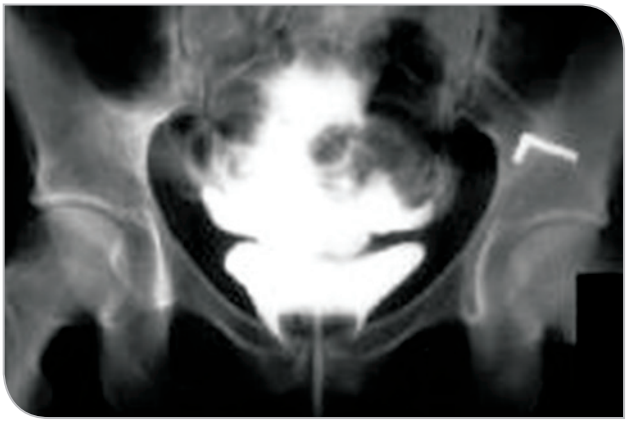
Figura 37. Extraperitoneal



1) A perfuração pode ser visível, com o aparecimento de gordura, porém sem manifestação sistêmica; são as perfurações extraperitoneais. Nas roturas extraperitoneais o procedimento deve ser interrompido sem antes uma hemostasia rápida com água muito baixa.

2) A hipertensão arterial, o abdômen endurecido, doloroso e dor no ombro significam líquido na cavidade peritoneal. Nas roturas intraperitoneais o procedimento deve ser suspenso e o paciente retirado da posição de litotomia. O abdômen deve ser observado e o estado do paciente discutido com o anestesista. Uma mesa cirúrgica deve estar preparada para uma possível abertura e drenagem.[17]

Figura 38. Intraperitoneal.



Cuidado com os evacuadores

Tentamos não usar os evacuadores para retirar os fragmentos e se os usamos isto é feito praticamente sem nenhuma pressão. Esta manobra feita com pressão certamente rompe o lugar da RTUB e provoca extravasamento de urina e células tumorais (Figura 39).

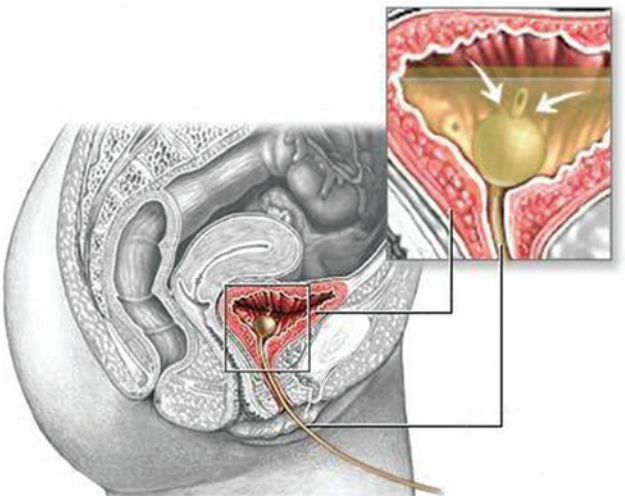
Figura 39.

Uso de quimioterapia local peroperatória

Nos casos sem perfuração o uso de uma quimioterapia local com doxorrubicina ou mitomicina C reduz a RECORRÊNCIA em 15 / 38%, porém praticamente NÃO ALTERA a PROGRESSÃO do tumor. Essa medicação deve ser usada nas primeiras 6 horas pós-RTUB, o cateter é fechado por uma hora e depois aberto. A dose da Mitomicina C mais usada é de 40 mg em 50 mL de soro fisiológico[18] (Figuras 40 e 41).

Figura 40.

Figura 41.



Pequenos tumores

Gostaria de fazer menção ao tratamento dos pequenos tumores polipoides. Damos preferência pela sua total retirada com pinça a frio. Tiramos o tumor, sua profundidade e as laterais com pinça a frio, através do cistoscópio e cauterizamos com as ponteiras de cautério. Com isso, não causamos perfuração que certamente terá mais gravidade que um simples pólipo. Não usamos o ressector e dará ao patologista uma histologia limpa de cautério (Figuras 42, 43A e B) .

Figura 42. Procedimento desnecessário.

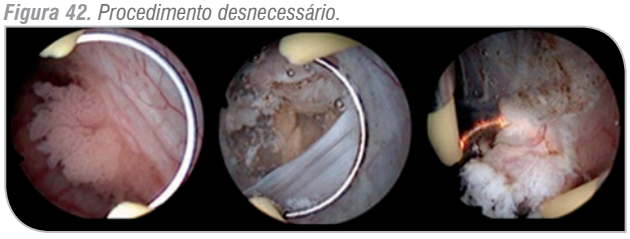
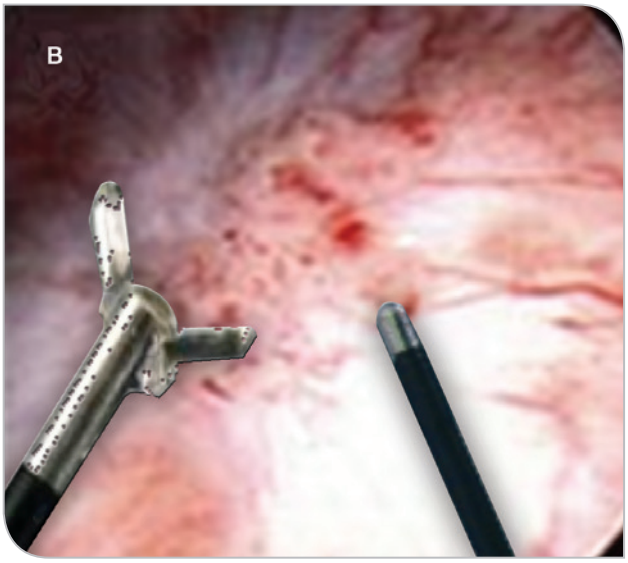


Figura 43A.

Figura 43B.



RTUB

Bem utilizada a RTUB é uma excelente propedêutica e um tratamento muito eficiente para perto de 80% dos tumores vesicais. No campo da propedêutica ele tem a possibilidade de dar ao urologista a estratégia do tratamento.

Quem a RTUB pode tratar?

1) Ta - só mucosa e geralmente de baixo grau;
2) T1 - mucosa e lâmina própria, geralmente de alto grau;
3) T2 - invadindo a musculatura de forma muito focal (casos muito especiais) (Figuras 44 e 45).

Figura 44.

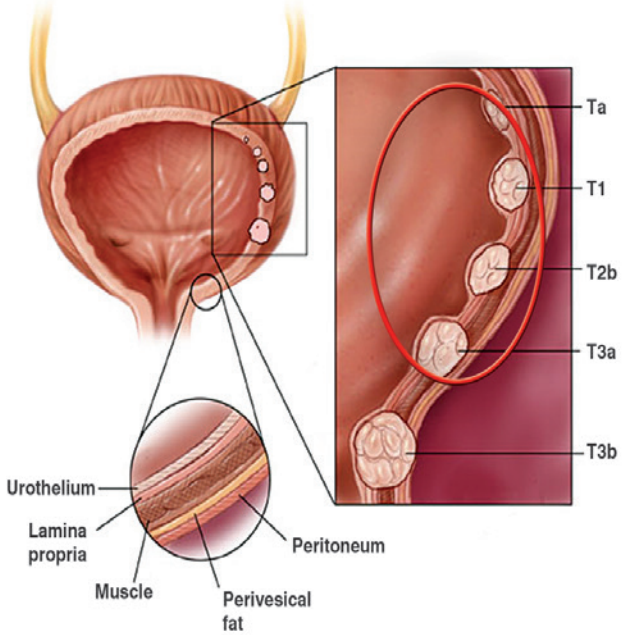
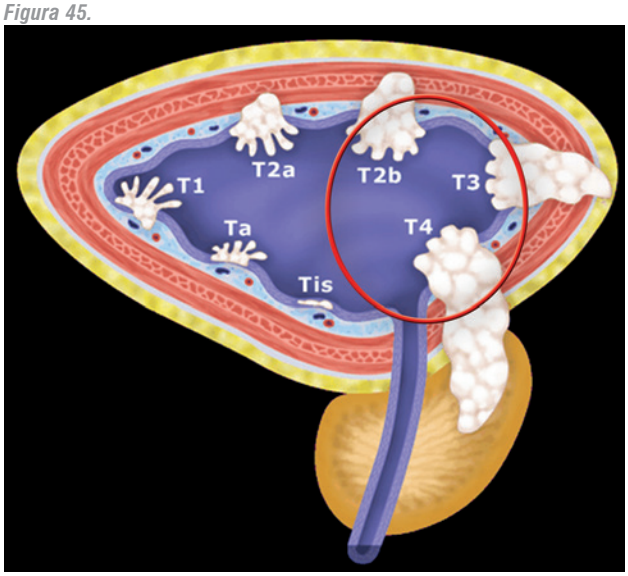


Figura 45.



Re-RTUB

A grande conquista no uso da RTUB foi a Re-RTUB. Que é voltar 3 ou 4 semanas depois, ampliando e aprofundando a RTUB. Os trabalhos de Richie em 1975[19], mostram com clareza que os tumores vesicais que não atingiam a musculatura da bexiga tinham uma sobrevida melhor que os que invadiam a musculatura. Esta deve ser uma preocupação PERMANENTE do urologista que trata pacientes com câncer de bexiga:

1) Saber quem é portador de TUMOR SUPERFICIAL, Ta,T1;
2) Saber quem é portador de TUMOR INVASIVO, T2;
3) Saber quem é mais propenso a ter uma progressão.

Esse limite TÊNUE entre o que é superficial e o que é invasivo exige do urologista uma estratégia de atuação rápida. Quando avaliamos os números da literatura percebemos que em determinadas situações estamos numa corda bamba entre "UM POUCO ANTES" para não estarmos "MUITO DEPOIS".

Depois de vários artigos da literatura mostrando que após uma RTUB, 1) 37% permanece com tumor; 2) 30% tinha tumor mais agressivo, isto levará a uma classificação errônea e um tratamento inadequado.

Quem deve fazer uma Re-RTUB?

1) Não fazemos a Re-RTUB nos tumores Ta de baixo grau;
2) Fazemos Re-RTUB nos tumores Ta de alto grau se forem extensos, múltiplos e associados à CIS;
3) Nos tumores Ta de alto grau, únicos e inferiores a 3 cm, sem CIS (carcinoma *in situ*), fazemos observação rigorosa, com imagem a cada 3 meses, citologia a cada 3 meses e cistoscopia com 6 meses ou antes, se os parâmetros anteriores forem positivos.[20] Por serem de risco intermediário para progressão e recidiva, usamos o BCG;
4) Entretanto se o paciente vem de outra instituição preferimos uma nova RTUB;
5) Nos tumores T1, obrigatoriamente fazemos Re-RTUB;
  5.1) Sabemos que perto de 30% têm tumor residual na Re-RTUB;
  5.2) Sabemos que além de ficar tumor na primeira RTUB também subestadiamos;
    5.2.a) Quem era Ta na primeira tem 8% de chance de ser T2;
    5.2b) Quem era T1 tem 28% de ser T2.

RTUB e eficácia do BCG

Em trabalho recente, Herr mostra que quem fez Re-RTUB teve uma resposta ao BCG melhor que uma simples RTUB, 29% de RECIDIVA contra 57% em quem não fez Re-RTUB. Em termos de PROGRESSÃO a Re-RTUB teve 17% comparada com 34% sem Re-RTUB.[21]

Podemos tratar TUMOR T2 com RTUB?

Os tumores T2 poderão ser tratados com RTUB e Re-RTUB, em casos muito selecionados. Temos o trabalho clássico de HERR, de 1987 no *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* e *Cornell University*. Foram inicialmente 217 pacientes. Destes, 172 foram para Re-RTUB e os outros foram para cistectomia. Dos 172 na Re-RTUB apenas 45 não foram para cistectomia imediatamente. Esses pacientes foram acompanhados e 37/45 estavam sem doença, porém 30/45 com preservação de bexiga. Ou seja, em 7 pacientes dos 45 o tumor progrediu e foram para a cistectomia. Com maior conhecimento da quimioterapia e melhores condições de radioterapia alguns ensaios estão em curso. Está sendo testado o tratamento com as três armas, a RTUB agressiva, quimio e rádio. Aguardamos pela apresentação consistente dos resultados.[22]

Referências

1. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, Kassouf W, Kiemeney LA, La Vecchia C, Shariat S, Lotan Y. Eur Urol. 2013 Feb;63(2):234-41. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033. Epub 2012 Jul 25.
2. Bladder cancer: imperatives for personalized medicine. Kamat AM, Mathew P. Oncology (Williston Park). 2011 Sep;25(10):951-8, 960. Review.
3. Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Urography at 3T: Clinical Feasibility. Childs DD, Leyendecker JR, Gianini J, Hall C. J Comput Assist Tomogr. 2013 Jan;37(1):29-36. doi: 10.1097/RCT.0b013e3182711fd9.
4. The role of infectious agents in urogenital cancers. Alibek K, Karatayeva N, Bekniyazov I. Infect Agent Cancer. 2012 Dec 3;7(1):35. [Epub ahead of print]
5. Urinary infection before and after prostatectomy. Pourmand G, Abedi AR, Karami AA, Khashayar P, Mehrsai AR. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2010 Mar;21(2):290-4.

6. Randomized trial comparing office flexible to rigid cystoscopy in women. Quiroz LH, Shobeiri SA, Nihira MA, Brady J, Wild RA. Int Urogynecol J.2012.Nov;23(11):1625 30. doi: 10.1007/s00192-012-1777-0. Epub 2012 May 9.

7. Urothelial carcinoma of the bladder: evaluation by combined endoscopy and urine cytology: is incontrovertible assessment possible?. Hess J, Tschirdewahn S, Szarvas T, Rossi R, Rübben H, Vom Dorp F. Urologe A. 2011 Jun;50(6):702-5. doi: 10.1007/s00120-010-2502-6. German.

8. Injections into the corpora cavernosa. The pros and cons. Doremieux J, Reziciner S, Grinenwald P, Bondil P. Ann Urol (Paris). 1987;21(6):429-34. French.

9. Tumor recurrence in the resected area of the ureteral meatus after endoscopicdisinsertion during radical nephroureterectomy. Pascual Regueiro D, García de Jalón Martínez A, Sancho Serrano C, Mallén Mateo E, Blas Marín M, Rioja Sanz LA. Actas Urol Esp. 2003 Apr;27(4):308-11. Spanish.

10. Palliative diversion using an autostatic ureteral stent after endoscopic resectionof the ureteral meatus in T4 pelvic tumors. Flam T, Géraud M, Zerbib M, Debré B, Steg A. Ann Urol (Paris). 1990;24(6):530-2. French.

11. Resection of ureteral orifice during transurethral resection of bladder tumor: functional and oncologic implications.Mano R, Shoshany O, Baniel J, Yossepowitch O. J Urol. 2012 Dec;188(6):2129-33. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.006. Epub 2012 Oct 18.

12. Role of routine transurethral biopsy and isolated upper tract cytology after intravesical treatment of high-grade non-muscle invasive bladder cancer. Lightfoot AJ, Rosevear HM, Nepple KG, O'Donnell MA. Int J Urol. 2012 Nov;19(11):988-93. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03089.x. Epub 2012 Jul 4.

13. Use of frozen section in genitourinary pathology. Shen SS, Truong LD, Ro JY, Ayala AG. Pathology. 2012 Aug;44(5):427-33. doi: 10.1097/PAT.0b013e328356a79e. Review.

14. Intraoperative frozen section diagnosis of the genitourinary tract]. Bertz S, Schmitz-Dräger BJ, Protzel C, Hartmann A. Pathologe. 2012 Sep;33(5):441-9. doi: 10.1007/s00292-012-1600-1. German.

15. Intradiverticular tumors of the bladder: diagnostic and therapeutic problems: report of 32 cases. Sallami S, Ben Rhouma S, Hafsia G, Nouira Y, Horchani A. Tunis Med. 2011 Aug-Sep;89(8-9):663-7. French.

16. Results of monopolar versus quasibipolar transurethral resection of the prostate and urinary bladder. [No authors listed] Urologiia. 2012 May-Jun;(3):38, 40-1. Russian.

17. Gender and body mass index as risk factors for bladder perforation during primary transurethral resection of bladder tumors. Herkommer K, Hofer C, Gschwend JE, Kron M, Treiber U. J Urol. 2012 May;187(5):1566-70. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.114. Epub 2012 Mar 14.

18. Single early instillation of mitomycin C and urinary alkalinization in low-risk non-muscle-invasive bladder cancer: a preliminary study. Ersoy H, Yaytokgil M, Karakoyunlu AN, Topaloglu H, Sagnak L, Ozok HU. Drug Des Devel Ther. 2013;7:1-6. doi: 10.2147/DDDT.S39541. Epub 2012 Dec 28.

19. Richie, J.P., Skiner, D.G., and Kaufman, J.J. Radical Cystectomy for carcinoma of the bladder: 16 years of experience. J. Urol., 113: 188, 1975.

20. A second transurethral resection could be not necessary in all high grade non-muscle-invasive bladder tumors.Gaya JM, Palou J, Cosentino M, Patiño D, Rodríguez-Faba O, Villavicencio H.Actas Urol Esp. 2012 Oct;36(9):539-44. Epub 2012 Jun 17. Spanish.

21. Re: Maurizio A. Brausi. Challenging the EAU guidelines regarding early repeat transurethral resection. Eur Urol Suppl 2011;10:e5-7. Divrik RT, Sahin AF.Eur Urol. 2012 Jul;62(1):e21-2. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.015. Epub 2012 Mar 21. No abstract available.

22. H.W. Herr. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: Prospective experience. Journal of Urology. 1987: 138(5): 1162-1163.

Capítulo 129

Dr. Pedro Vasconcellos Saraiva

Cura cirúrgica da incontinência urinária feminina

Palavras-chave: incontinência urinária de esforço, TOT, TVT, incontinência urinária mista, *sling* autólgo pubo vaginal, *bulking agent* e esfincter artificial

Introdução

Há praticamente duas décadas, quando tínhamos que indicar uma cirurgia para tratamento da incontinência urinária de esforço, dispúnhamos de poucas opções eficazes em nosso armamentário cirúrgico. Algumas delas como as plicações subretrais (Kelly) ou as uretropexias por agulhas (MMK) tinham resultados de longo prazo muito ruins e no caso dos *slings* pubovaginais autólogos como também o Burch apesar de serem procedimentos com resultados satisfatórios de longo prazo eram métodos mais invasivos e de recuperação mais demorada. Os *slings* sintéticos mudaram esse paradigma e neste artigo tentaremos abordar todas as formas contemporâneas de se tratar a paciente portadora de IUE. O quadro 1 apresenta os itens de avaliação pré-operatória:

Quadro 1. *Avaliação pré-operatória.*

Anamnese
Exame físico
EAS/cultura
Medida do resíduo pós-miccional
Visualização direta das perdas urinárias por Valsalva ou tosse
Avaliação da hipermobilidade (*Q tip test*)

Bulking agents

Os *Bulking Agents* (BA) têm sido usados há anos no tratamento da incontinência urinária feminina. Por conta dos resultados ruins especialmente a longo prazo e também pela disseminação de outros métodos minimamente invasivos e de resultados consistentes de curto e longo prazo, o interesse pelos BA vem diminuindo.[1]

Evidências atuais sugerem que 75% das mulheres tratadas com BA serão curadas ou melhoradas num curto prazo[2], porém quando avaliamos no primeiro e terceiro anos de pós-operatório os resultados caem para 58% e 46% respectivamente.

Pela limitação da qualidade de todos os estudos envolvendo os BA publicados até o momento não foi possível realizar uma metanálise e, portanto, as evidências disponíveis são insuficientes para indicação do método conforme publicado em revisão sistemática da Cochrane publicada no ano de 2012.[3] Relato de um único estudo comparando partículas de silicone contra fisioterapia pélvica foi benéfico ao BA aos três meses, mas não sabemos a melhora a longo prazo.[3] Em estudo publicado por Lee et al., duplo-cego, em que foram randomizados 68 pacientes, comparando solução salina (placebo) *versus* BA (gordura autóloga), os resultados em 3 meses foram semelhantes em ambos os grupos.[4] Também não há nenhum estudo mostrando superioridade entre as substâncias.

No entanto, BA pode ainda ter um papel no tratamento de SUI, porque é minimamente invasivo, bem tolerado e benéfico, especialmente no curto prazo. Escolha adequada do paciente é fundamental, porque ele não pode ser usado indiscriminadamente em todos as pacientes. Nos pacientes certos, BA pode desempenhar um papel importante.[1]

Seleção de pacientes

Em geral podemos indicar os BA aos seguintes pacientes:

- Risco cirúrgico elevado;

- IUE com padrão esfincteriano;
- Idosos e com risco de retenção urinária elevada após *sling* uretral;
- Persistência dos sintomas leves de IUE após um procedimento anti-incontinência;
- Pacientes anticoagulados que não podem descontinuar o medicamento;
- Pacientes que queiram ser tratados com anestesia local;
- Jovens em fase reprodutiva;
- IUE leve associada a exercícios.

Os BA podem ser úteis naquelas pacientes que obtiveram resposta incompleta em um primeiro tratamento. Resultados de longo prazo chegam a 80% em pacientes tratadas com colágeno posteriormente a uma cirurgia de incontinência.[5] É importante entender que a terapia de injeção deve ser vista como um processo e não uma única intervenção, e várias injeções pode ser necessárias para se atingir a continência.[6] O quadro 2 a seguir resume as indicações de urodinâmica pré-operatória:

Quadro 2. *Indicações de urodinâmica pré-operatória.*

História duvidosa
Idade avançada
História de cirurgias prévias
Sintomas de hiperatividade detrusora ou disfunção miccional
Exame neurológico anormal
Aumento do resíduo pós-miccional

Aspectos técnicos da aplicação do BA

O procedimento pode ser realizado com anestesia local usando-se xilocaína na uretra ou com uma infiltração periuretral com lidocaína injetável. A posição da paciente é de litotomia. Embora não tenhamos ensaios clínicos randomizados, antibióticos profiláticos como uma fluoroquinolona ou trimetoprim-sulfametoxazol podem ser usados pelo período de 24 horas.

Basicamente duas técnicas suburoteliais são aceitas, a transuretral e a periuretral.

Na transuretral os agentes *bulking* são injetados na submucosa sob visão direita do cistoscópio. Nesta técnica, o aparelho é colocado na uretra média e devemos puncionar a agulha nas posições 3, 4, 8, 9 e 12 horas. Devemos injetar a substância devagar para que o tecido acomode o material sem que ocorra sua extrusão pelo orifício da punção ou por uma transfixação da agulha. O aspecto será satisfatório caso uma coaptação da mucosa seja alcançada. A vantagem desse método é a visualização direta do procedimento e, portanto, uma precisão melhor da substância que está sendo colocada.[7]

Na técnica periuretral a agulha é puncionada lateralmente ao meato às 4 e 8 horas até a altura da uretra proximal/colo vesical. O uso do cistoscópio para o acompanhamento da punção é necessário. Uma leve movimentação da agulha é necessária para podermos localizar a ponta da agulha e sabermos se ela está na posição ideal. Devemos ter cuidado para evitar extrusão do material caso a agulha perfure a mucosa. A coaptação da mucosa é o aspecto a ser alcançado. A vantagem deste procedimento talvez seja o menor trauma local, menos sangramento e a possibilidade de não se perder o material por extrusão.[7,8] Em ambos os procedimentos os resultados são semelhantes e seguros.[8]

Complicações

As complicações dos BA são transitórias e de baixa complexidade. Incluem "urge de novo" (12 a 28%), retenção urinária (2 a 8%), hematúria (3 a 5%). No caso do colágeno em cerca de 2,5% dos pacientes apresentam hipersensibilidade ao produto.

Conclusão

A agente *Bulking* ideal é aquela substância biocompatível, não antigênica, que não migra, que cria um leve processo inflamatório e que principalmente mantém efeitos duradouros por um longo prazo. Infelizmente ainda não dispomos desse material. Segundo o *guideline* dos EUA não devemos oferecer agentes injetáveis às mulheres que procuram cura definitiva da IUE (grau de recomendação A).

Sling autólogo pubovaginal

Os *slings* pubovaginais durante anos permaneceram como "padrão ouro" de tratamento da IUE inclusive com resultados superiores aos da outra técnica (Burch).[9] Mudanças na prática clínica que aconteceram nos últimos anos levaram a uma diminuição significativa da indicação de ambos os métodos em detrimento de cirurgias tecnicamente mais factíveis, minimamente invasivas, associadas a morbidade baixa, acessíveis e aplicáveis a todos os tipos de IUE, e que tivessem resultados pós-operatórios semelhantes.[10]

O conceito do uso do *sling* autólogo pubovaginal envolve o apoio da uretra proximal e do colo da bexiga sobre um pedaço de enxerto, conseguindo continência por meio de uma força de compressão direta na uretra proximal e no colo vesical que vai ocorrer durante o aumento da pressão abdominal.

Indicações

Cenários específicos devem ser considerados adequados para a indicação dos *slings* pubovaginais:[11]

- Uretra fixa
- IUE tipo III (falha da primeira cirurgia)
- Tratamento da IUE concomitante à diverticulectomia
- Tratamento da IUE concomitante ao tratamento da fístula vesicovaginal
- Reconstrução uretral secundária ao trauma
- Lesão uretral intraoperatória

Técnica operatória

Cobertura antibiótica profilática com cefalosporina de primeira ou de segunda geração.[12] Meias pneumáticas já são suficientes para a profilaxia da TVP.[13] A paciente deverá ficar em posição de litotomia não forçada e colocada um sonda de *Foley* 16.

Uma abordagem combinada abdominovaginal é realizada. Primeiramente a 2,0 cm da sínfise púbica é realizada uma incisão de Pfanniestiel de aproximadamente 6 a 8 cm. A dissecção é realizada por planos até encontrarmos a aponeurose do reto abdominal. A partir de então deveremos retirar um faixa aponeurótica de aproximadamente 10 x 2 cm. Em cada extremidade da faixa deverá ser realizada uma sutura helicoidal com prolene 0 que posteriomente será útil para a passagem do *sling* da vagina para região suprapúbica.

Após a abordagem abdominal, iniciamos a dissecção vaginal. Válvula Auvard e retração labial facilitam a visualização do campo cirúrgico. Uma incisão em U invertido é feita na parede anterior da vagina e a mucosa vaginal é então dissecada da fáscia periuretral. Após termos uma adequada mobilização da mucosa, a ponta da Metzenbaun é colocada medialmente ao ramo ísquio púbico (nesse momento a tesoura deverá estar apontando para o ombro ipsilateral) até perfurar a fáscia endopélvica. Após abri-la, uma dissecção romba com o dedo é realizada no espaço retropúbico e é criado um túnel até a região suprapúbica.

Após ter certeza de que a bexiga está vazia, e com dedo no espaço retropúbico, passamos a agulha de Stamey ou um *Clamp long* que deverão sair pela incisão vaginal. Devemos ter certeza de que a ponta da agulha está em contato direto com o pube e com dedo para evitar lesões inadvertidas da bexiga ou de vasos. Lembrar que cesária e Burch prévios, IMC de 3, retocele e anestesia local são fatores de risco para lesão de bexiga.[14] A seguir é feita a transposição do *sling* da região vaginal para a suprapúbica. O *sling* deve ser colocado no nível do colo vesical/uretra proximal e é recomendado que um ponto seja dado ancorando o *sling* na área do colo impedindo assim que ele possa deslizar. Deverá ser realizada uma cistoscopia para averiguar se houve passagem através da bexiga e se o *sling* está bem posicionado. Finalmente amarramos os fios da faixa aponeurótica que estão saindo pela região suprapúbica de modo a não dar excessiva tensão (dois dedos podem ser colocados debaixo da sutura acima da fáscia do músculo reto para impedir que os pontos sejam apertados em demasia. Obviamente a realização da quantidade correta de tensão do *sling* requer uma abordagem específica para cada paciente. Finalizando, deveremos fechar a incisão vaginal e a abdominal (aponeurose). A colocação de cistostomia é opcional.

Resultados

Em 2010 a AUA publicou o *guideline* sobre tratamento cirúrgico de IUE e relataram uma taxa de cura de 90% entre o primeiro e segundo ano de pós-operatório e 82% acima de 48 meses.[10] Nesta mesma publicação a taxa de urgeincontinência chegou a 33% e em relação a "urge de novo" em torno de 9% Em um estudo multicêntrico randomizado (SISTEr Trial) comparando *sling* pubovaginal autólogo com colposuspensão mostrou superioridade dos fasciais apesar de maior morbidade.[15] Em revisão sistemática recentemente publicada, comparando o Burch, sling pubovaginal e *slings* sintéticos chegou-se à conclusão de que os *slings* pubovaginais têm uma taxa maior de cura que o Burch (como também demonstrou o SISTEr trial), e que tem resultados similares aos sintéticos.[16]

Complicações

A taxa de complicação varia entre 2 a 29%. A incidência de retenção urinária que dura mais do que 4 semanas é de aproximadamente 8% e que persistem a longo prazo é menor do que 5%.[17] Noventa e oito por cento dos pacientes estão urinando satisfatoriamente até o 3º mês de pós-operatório. Outras complicações incluem urgeincontinência e "urge de novo" em 25%.[15] As complicações mais raras são deiscência de ferida e "*nerve entrapment*".

Conclusão

Os resultados em longo prazo disponíveis relacionados ao *sling* pubovaginal demonstram alto grau de eficácia, tornando-se uma opção disponível como forma de tratamento. Porém, na era dos procedimentos minimamente invasivos os *slings* pubovaginais permanecem um opção para pacientes com quadro de deficiência esfincteriana severa, concomitantemente à reconstrução uretral ou em uma IUE recorrente. Sempre conversar com o paciente sobre os riscos de "urge de novo" e queixas obstrutivas miccionais.

Minislings

Não temos dúvida de que os *slings* de uretra média se tornaram a cirurgia mais realizada de tratamento da incontinência urinária, basicamente pelos excelentes resultados objetivos e subjetivos de longo prazo e por ser reprodutível.[18] Apesar disto, esses procedimentos estão associados a algumas complicações.

Dentro desse contexto de se evitar as lesões em função da passagem às cegas tanto no forame obturador como também pelo espaço retropúbico, foi lançado em 2006 a chamada terceira geração de *sling* uretral ou *minislings*. A ideia inicial seria, portanto, ter um método factível para ser realizado com anestesia local com pouco trauma, poucas complicações, com uma recuperação rápida e com alta taxa de sucesso.

O procedimento para colocação do *minisling* é simples e rápido. É realizada em posição de litotomia e por uma única incisão vaginal. A dissecção inicial é idêntica ao TOT e a grande diferença e que não usamos agulha para passar a tela através da membrana obturadora. A fita é colocada na uretra média e a fixação acontece no músculo obturador interno (posição do tipo *hammock*) ou dentro do tecido conjuntivo do diafragma urogenital (*U shape*), sim-

plesmente ancorando as extemidades do *sling* nos pontos anatômicos citados. Vários modelos foram lançados com seu próprio sistema de fixação.

Resultados

Pouquissímos estudos foram publicados com um desenho metodológico adequado para avaliação do método.

Uma revisão sistemática[17] publicada por Jeffrey et al. mostrou que a cura global dos *minislings* é menor que a dos TVT/TOT, porém com menor taxa de complicação. Em 2010 Hilton et al.[19] publicou um artigo que relata 10% de cura em 2 anos de acompanhamento.

A única metanálise disponível publicada em 2011 por Fattah et al.[16] com nove estudos clínicos randomizados (total de 758 mulheres) comparou os *minislings* com os *slings* sintéticos tradicionais. As evidências mostram que os *minislings* estão associados a uma menor cura objetiva com uma maior taxa de reoperação e portanto esta metanálise sugere que este método não seja usado neste momento na nossa prática clínica.

Conclusão

Novos estudos randomizados comparativos com acompanhamento de longo prazo e principalmente com uma metodologia rigorosa devem ser realizados para mostrar o real potencial de inovação do método:[20] No atual momento o grau de recomendação é C.

Sling sintéticos retropúbico

No início da década de 90, Petros[18] propôs a teoria da uretra média, que postulava que alguns fatores de risco como idade, parturição, cirurgias e menopausa pudessem levar a um enfraquecimento dos tecidos de sustentação da uretra (ligamento pubouretral) e, portanto, levando a um mal funcionamento da uretra e consequentemente a uma incontinência urinária de esforço. Segundo ele, para que o processo de cura aconteça, seria necessário:

- Um suporte adequado na uretra média;
- Que seja colocado sem tensão;
- Que possa restaurar os ligamentos atenuados pelos fatores de risco.

Em 1995 Ulmsten lançou o TVT com base justamente no conceito da teoria integral e em 1996 publicou a primeira série de paciente tratados ambulatorialmente e com anestesia local com excelentes resultados a curto prazo.[21] Cinco anos mais tarde, Nilson et al. publicou um estudo com um *follow up* de 5 anos mostrando uma cura objetiva de 85%.[22]

O primeiro estudo multicêntrico randomizado com um acompanhamento de 5 anos tentando validar o *sling* de uretra média como primeira linha de tratamento foi publicado por Ward e Hilton[20] comparando, à Colposuspensão (Burch) com o TVT.O resultado mostrou que não houve diferença na eficácia e segurança entre ambos os procedimentos.

Nilson et al. após 11 anos de *follow up* publicou um revisão relatando 90% de cura objetiva e 70% de subjetiva.[23] Finalmente, numa revisão sistemática e uma metanálise comparando colposuspensão, *slings* pubovaginais, e *slings* de uretra média chegou à conclusão de que os retropúbicos têm resultados de cura superiores à colposuspensão, (porém com maior risco de complicações) e semelhantes aos pubovaginais (estes com maior risco de obstrução).

Há duas maneiras de se colocar o *sling* retropúbico. Ele pode ser inserido da

região suprapúbica para vagina ou da vagina em direção à região suprapúbica. O quadro 3 a seguir ilustra exemplos de modelos de TVT e seus tipos de aplicação.

Quadro 3. *Modelos de TVT.*

Nome	Tipo	Fabricante
TVT	Vagina/Região SP	Ethicon
Advantage	Vagina/Região SP	Boston
SPARC	Região SP/Vagina	AMS
Lynx	Região SP/Vagina	Boston

Poucos trabalhos existem na literatura comparando os resultados entre ambas as vias. Tseng et al.[24] compararam TVT com SPARC e concluiu que ambos são eficazes, porém o SPARC tem uma taxa maior de perfuração vesical. Resultado semelhante foi encontrado por Andonian et a.l que mostraram taxa de cura igual entre TVT e SPARC aos 12 meses de pós-operatório. Entretanto Lord et al. encontraam resultados subjetivos superiores no braço do TVT (87% *versus* 76%).

Algumas complicações são raras, com uma alta morbidade, como as lesões vasculares e intestinais. As restantes incluem hematoma (0 a 4%), disfunção miccional (4,9%), "urge de novo" (12%), lesão vesical (4,9%) e infecção urinária (10%).

Conclusão

Na falta de evidência, a melhor via a ser adotada é aquela em que o cirurgião se sente mais seguro. Ver quadro 4 com resumo de contraindicações de *sling* de uretra média:

Quadro 4. *Contraindicações para sling de uretra média.*

Presença somente de hiperatividade detrusora
Arreflexia detrusora
Esvaziamento vesical incompleto
Complicações com telas colocadas previamente
Planejamento de gravidez relativa

Sling sintético Transobturador (TOT)

Com o intuito de diminuir as lesões viscerais, neurológicas, e vasculares decorrentes da passagem às "cegas" da agulha do *sling* retropúbico, Delorme desenvolveu o *sling* transobturatório (TOT) de fora para dentro (*out-in*). Dois

anos depois De Leval publicou uma modificação da técnica original em que ele passava o *sling* TOT de dentro para fora (*in-out*). Ambas as técnicas tendem a fortalecer a fáscia endopélvica e restaurar o ligamento puboureteral e assim melhorar as perdas urinárias.

Até 2005, 20 trabalhos foram publicados relatando 80 a 90% de cura objetiva com um *follow up* de 6 a 17 meses para os TOT *out-in*. Em 2008 o próprio De Leval[25] publicou seus resultados com três anos de seguimento, fazendo referência a uma taxa de cura objetiva de 87% para o TOT *in –out*. O Quadro 5 a seguir apresenta modelos de TOT.

Quando comparamos a eficácia entre os tipos de TOT (Monarc *versus* TVT-O)[26] percebermos que tanto a taxa de cura objetiva (87% TVT-O *versus* 90% Monarc) como a cura subjetiva (80% TVT-O *versus* 77%) são semelhantes. Em outro estudo randomizado com um seguimento de 3 anos, tanto o Monarc quanto o TVT-O demonstraram ser eficazes com uma alta taxa de cura (TVT-O 82,1% *versus* 82,8% Monarc).[27-29] Quando o quesito perfuração vesical é avaliado temos a ocorrência de 15% para a *outside*-in e 1,7% para *inside-out*.[29]

No que diz respeito a outras complicações, extrusão (0-2,1%), disfunção miccional (2-4%), "urge de novo" (6,7-7,2%), hiperatividade detrusora (6,6-9, 4%) a dor na virilha talvez seja uma complicação que não exista na via retropúbica. De Leval descreveu em 2003 que 15,9% das pacientes têm dor temporária que se resolvem no segundo dia de pós-operatório.[25]

Quadro 5. *Modelos de TOT.*

Nome	Tipo	Fabricante
Monarc	Outside-in	AMS
ObTryx	Outside-in	Boston Scientific
Aris	Outside-in	Coloplast
TVT-O	Inside-out	Ethicon

TVT *versus* TOT

Recentemente foi publicado um trabalho multicêntrico randomizado (TOMUS trial) com 597 pacientes comparando a eficácia entre os *slings* retropúbicos e os transobturatórios.[30] O resultado mostrou uma taxa objetiva de sucesso de 81% a favor da *sling* retropúbico contra 78% do TOT e em relação à taxa subjetiva, o retropúbico ficou com 62% contra 56% de sucesso. Quando comparamos os efeitos adversos, o retropúbico teve mais disfunção vesical e infecção ao passo que o TOT teve mais problemas neurológicos.[31]

IUE tipo III

Em um estudo prospectivo randomizado Schieerlitz et al. randomizaram 164 pacientes com insuficiência esfincteriana para TVT e TOT e 13% das mulheres precisaram ser reoperadas por falha do tratamento contra nenhuma do grupo do TVT. Um outro estudo mostrou que pacientes **sem** hipermobilidade uretral e **com** insuficiência esfincteriana têm um taxa de cura de 66,7% ao passo que pacientes **com** hipermobilidade e **com** insuficiência têm um taxa de cura de 87,5% contra 96,4% de pacientes **com** hipermobilidade **sem** insuficiência.[32]

A literatura sugere que pacientes com insuficiência esfincteriana são mais propensas a falha de tratamento caso sejam tratadas com o *sling* TOT.

IU Mista

Alguns estudos mostram que as mulheres com IUM com predomínio de "urgeincontinência" têm uma taxa de cura pior quando comparadas àquelas com incontinência urinária de estresse (52% *versus* 80%). Gamble et al. publicou um estudo comparando a resolução da urgência nos grupos das paciente submetidas ao TOT, TVT, SPARC e *sling* aponeurótico. Os resultados mostraram resolução de 47% para o grupo do TOT contra 36% do TVT, 37% do SPARC e 14% do *sling* aponeurótico.[33]

A abordagem transobturatória parece fornecer o melhor controle de urgência.

IUE Recorrente

Em casos de recorrência, não devemos nos esquecer de realizar uma urodinâmica e uma cistoscopia para descartar lesão de bexiga ou de uretra. Tradicionalmente os *slings* pubovaginais sempre foram a escolha em casos de recorrências. Entretanto não há dados publicados na literatura sobre falha pós-tratamento com *sling* sintético.

Em um grupo de 29 pacientes retratadas com um novo *sling* sintético, 17 foram submetidas a um novo TVT e 12 a um TOT. A taxa de cura para o retropúbico e o TOT foi respectivamente de 92,3% *versus* 62,5%.[34] Anthony et al. encontrou 55% de cura, melhora em 15% e falha em outros 30% das pacientes retratadas com TOT.[35]

Uma explicação possível para a diferença importante de resultados entre o retropúbico e o TOT é o ângulo da fita no suporte da uretra média. O *sling* retropúbico tem forma de U o que pode ser mais obstrutivo e portanto ter um grau maior de continência.[34] Em pacientes que falharam com o TVT, um novo TVT ou *sling* pubovaginal são opções aceitáveis. Embora os dados sejam limitados, as colposuspensões Burch parecem ser eficazes nessa circunstância. Em pacientes que têm uma uretra fixa ou não querem se submeter a uma nova cirurgia, as injeções periuretrais podem ser consideradas.

Pacientes obesos

Não devemos nos esquecer de que somente a perda de peso tem um melhora subjetiva de 48% nas perdas urinárias.[36] Em uma metanálise para avaliar a eficácia e segurança do TVT em população obesa encontrou-se uma incidência maior de "urgeincontinência" (17,9% *versus* 46% obeso) e maior taxa de perfuração vesical (14% obeso *versus* 0%). Quando avaliamos a taxa de cura não encontramos diferença significativa aos 24 meses.[37] Em relação a TOT parece que a obesidade não é fator de risco para falha,

entretando a taxa de "urge de novo" é significativamente maior (comparativamente aos não obesos que colocaram o TOT).[38] Liu et al. em estudo retrospectivo também não achou diferença na taxa de cura entre pacientes obesas com sobrepeso e as normais, submetidas a TOT.[39]

Idosos

O envelhecimento é responsável por modificações vesicais tanto na unidade esfincteriana quanto no quesito hiperatividade detrusora. Essas condições têm impacto quanto ao resultado de um *sling* retropúbico ou de um TOT.

Sevestre et al. publicou uma serie de 76 mulheres submetidas a um *sling* retropúbico com um *follow up* médio de 24,6 meses. O resultado mostrou 67% das pacientes curadas, 13,7% com IUE persistente, 21% com "urge de novo".[40] Um outro estudo usando o SPARC mostrou 53,1% de pacientes curadas ao passo que a taxa de cura do grupo controle foi de 83,6%.[41] A taxa de complicações peroperatórias foi semelhante em ambos estudos. Groutz et al. encontraram 12% de "urge de novo" em pacientes acima de 70 anos submetidas a colocação de um TOT.

O *sling* de uretra média é um tratamento indicado para pacientes idosos com incontinência urinária de esforço mesmo que os resultados sejam menores que os da população mais jovem principalmente na taxa de cura e na incidência de "urge de novo". O quadro 6 a seguir ilustra indicações TVT x TOT.

Quadro 6. *TVT x TOT indicações.*

Casos especiais	Cirurgia	Racional
IUM	TOT	TOT melhora e não exacerba os sintomas de urgência
IUE tipo III	TVT	Alguns trabalhos mostrando o TVT mais efetivo
IUE recorrente complicada	N/A	Considerar Burch, *sling* fascial ou Agentes *Bulking*
Uretra fixa	TVT	Todos os procedimentos têm uma baixa taxa de de cura, considerar Agentes *Bulking*

Esfíncter artificial

Apesar de seu uso ser comum no tratamento da incontinência urinária em homens, seu uso é bem restrito em mulheres e geralmente está reservado a casos de múltiplas cirurgias, para tratamento da IUE que resultaram em falha, bexiga neurogênica e doenças congênitas (adolescentes e crianças). As mulheres têm uma taxa de extrusão mais elevada que os homens e uma análise multivariada publicada por Vayleux et al.[42] evidenciou que o passado de radiação pélvica (***Odds Ratio 4.37***), história de Burch (OR 2.28) e idade > 70 anos (OR 2.46) aumentam a taxa de insucesso. Esse mesmo trabalho mostrou uma taxa de reoperação de 15,3% com 7% de retirada da prótese. A taxa de sobrevida do implante aos 3, 5 e 10 anos foram respectivamente de 92%, 88,6% e 69,2%. Em uma avaliação em longo prazo,[43,44] a taxa de continência total após o implante de um esfíncter artificial foi de 85,6%, com 8,8% de incontinência social. Foram encontrados 26,3% de falhas mecânicas e não mecânicas nesses estudos, sendo que 12.8% foram atribuídos a infecção, erosão vaginal, uretral e vesical e em todos esses casos (não mecânica) foi necessário retirar o esfíncter.

O esfíncter artificial é uma excelente indicação em casos selecionados com uma taxa de continência satisfatória e com grande impacto na qualidade de vida da paciente.

Sling Espiral

Algumas pacientes em que a primeira cirurgia não obteve cura irão requerer um segundo *sling* ou até mais cirurgias. Muitas têm uma uretra fixa, não compressiva certamente pelas manipulações prévias (fibrose) e pela denervação. Esses dados pioram em demasia os resultados de cura a ponto de algumas delas com incontinência refratária, acabarem em fechamento do colo vesical com conduto cateterizável.

Em 2005 foi descrito, como forma de um tratamento de resgate, um *sling* espiral podendo ser sintético ou autólogo, que circunda completamente a uretra proporcionando uma coaptação circunferencial no momento do aumento da pressão abdominal.[45] Nesse mesmo trabalho o autor relata que 87% das pacientes referem melhora das perdas passando de 6 absorventes para 0,9 e que 98% referem estar 50% melhor das perdas depois da cirurgia. Em outra série há relato de 72% de melhora.[46] Em ambos os trabalhos o *follow up* avaliado foi curto.

ACT – *Adjustable Continence Therapy*

Consiste em dois balões de silicone infláveis colocados por punção sob radioscopia no espaço periuretral na altura do colo vesical. Quando inflados eles dão suporte ao colo vesical e aumentam a resistência uretral. A literatura sobre o assunto ainda é escassa. Devem ser indicados quando os métodos tradicionais não surtem efeito. Kocjancic, implantou o ACT em 49 pacientes que foram previamente operadas e não obtiveram sucesso. Das pacientes operadas 88% foram sob anestesia local. No fim de um ano de seguimento, 68% estavam secas e 16% melhoraram. Complicações são relatadas como migração (12%) falha no balão (3,6%) e erosão (4%).[47] Aboseif et al. reportaram um melhora 76,4% nas perdas urinárias em um ano de *follow up*.[48]

Injeção de miobastos autólogos

Obtenção de mioblastos autólogos e fibroblastos de músculo esquelético a partir de biópsias, levando a cultura e transplante no esfíncter externo após a sua diferenciação, nos conduz a um novo conceito para o tratamento da incontinência urinária. Em vez de usar materiais heterólogos, como *sling* sintético ou *Bulking Agent* temos, agora, poten-

cial para restaurar a função com a utilização de células-tronco. Carr et al.[49] publicou em 2008 um *follow up* de um ano utilizando mioblastos para tratamento da IUE. De oito pacientes, cinco obtiveram melhora e uma ficou completamente seca. Em outro estudo, Mitterbertger et al. reportaram 20 mulheres tratadas com injeção de fibroblastos no rabdoesfíncter. Dois anos depois 16 pacientes estavam curadas, duas melhoraram e outras duas perderam o seguimento.[50]

Esse tipo de tratamento parece promissor, porém a literatura ainda é muito limitada e estudos estão em andamento.

Podemos resumir este artigo abordando o *guideline* da sociedade europeia de urologia segundo seus graus de recomendações no tratamento cirúrgico da incontinência urinária (Quadro 7):

Quadro 7.

Cirurgia para incontinência urinária não complicada em mulheres	GR
Oferecer *sling* de uretra média para mulheres com incontinência urinária de esforço não complicada como intervenção cirúrgica preferencial, sempre que possível.	A
Oferecer colposuspensão (aberta ou laparoscópica) ou *sling* fascial autólogo para mulheres em que o *sling* de uretra média não pode ser considerado.	A
Alertar as mulheres (às quais seja oferecido *sling* sintético por via retropúbica) sobre o maior risco relativo de complicações perioperatórias, quando comparados à via transobturatória.	A
Alertar as mulheres (às quais seja oferecido *sling* sintético de uretra média por via transobturatória) sobre os maiores riscos de dor e dispareunia em longo prazo.	A
Alertar as mulheres que se submeterem ao *sling* fascial de que há maior risco de dificuldade miccional e necessidade de realização de autocateterismo intermitente limpo. Assegurar-se de que elas estarão motivadas e realizarão o cateterismo, se necessário.	A
Realizar cistoscopia na inserção de *sling* de uretra média por via retropúbica, ou caso haja dificuldade durante inserção por via transobturatória, ou se houver grande cistocele.	C
Mulheres às quais seja oferecido *sling* por incisão única (*minisling*) deveriam ser alertadas de que a eficácia a curto prazo é inferior aos *sling*-padrão de uretra média e que a eficácia de longo prazo ainda se mantém incerta.	C
Oferecer *sling* por incisão única (*minisling*), o qual não há nível 1 de evidencia, apenas como parte do protocolo de pesquisa.	A
Oferecer *sling* de uretra média ajustável como primeiro tratamento da incontinência urinária de esforço, apenas como parte de protocolo de pesquisa.	C
Não oferecer agentes injetáveis a mulheres que procuram cura definitiva para a incontinência urinária de esforço.	A

Cirurgia para incontinência urinária complicada em mulheres	GR
A escolha do tipo de cirurgia para incontinência urinária de esforço recorrente deveria se basear na cuidadosa avaliação de cada paciente.	C
Alertar as mulheres de que os resultados de procedimentos de segunda linha mostram-se inferiores aos de primeira linha, tanto em termos de benefícios reduzidos quanto com relação a risco de prejuízo aumentado.	C
Oferecer implante de EA* ou ACT** como opção para mulheres com incontinência urinária complicada caso haja disponibilidade e o seguimento adequado seja possível.	C
Alertar as mulheres que receberem EA ou ACT de que há elevado risco de falha mecânica ou necessidade de retirada do dispositivo.	C

**EA: Esfíncter Artificial; **ACT: Terapia Compressiva Ajustável*

Referências

1. Kong WG, Vasavada SP. Is injection therapy for stress urinary incontinence dead? Yes. Urology. 2009;73(1):9-10.
2. Chapple CR, Wein AJ, Brubaker L, et al. Stress incontinence injection therapy: What is best for our patients? Eur Urol. 2005;48:552-565.
3. Kirchin V, Page T, Keegan PE, Atiemo K, Cody JD, McClinton S. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women Cochrane Database Syst Rev. 2012; Feb 15.
4. Lee PE, R.C Kung and H.P Drutz. Periurethral autologus fat injection as treatment for female stress incontinence a randomized doubled blind controlled trial. J Urol. 2001;165(1):pg 153-8.
5. Isom-Batz G, Zimmern PE. Collagen injection for female urinary incontinence after urethral or periurethral surgery. J Urol. 2009;181(2):701-704.
6. Cespedes RD, Serkin FB. Is injection therapy for stress urinary incontinence dead? No. Urology. 2009;73(1):11-13.
7. Schulz JA, Nager CW, Stanton SL, et al. Bulking agents for stress urinary incontinence: short-term results and complications in a randomized comparison of periurethral and transurethral injections. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2004;15(4):261-265.
8. Faerber GJ, Belville WD, Ohl DA, et al. Comparison of transurethral versus periurethral collagen injection in women with intrinsic sphincter deficiency. Tech Urol. 1998;4(3):124-127.
9. Albo ME, Richter HE, Brubaker L, et al. Burch colposuspension versus fascial sling to reduce urinary stress incontinence. N Engl J Med. 2007 May 24;356(21):2143-55. Epub 2007 May 21.
10. Novara G, Artibani W, Barber MD, et al. Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Comparative Data on Colposuspensions, Pubovaginal Slings, and Midurethral Tapes in the Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence. European Urology; Volume 58, Issue 2, Pages 218-238, August 2010. doi:10.1016/j.eururo.2010.04.022.
11. Dmochowski RR, Blaivas JM, Gormley EA, et al. Update of AUA guideline on the surgical management of female stress urinary incontinence. J Urol. 2010;183(5):1906–1914.
12. Wolf JS, Bennett CJ, Dmochowski RR, et al. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. J Urol. 2008;179(4):1379-1390.
13. Forrest JB, Clemens JQ, Finamore P, et al. AUA Best Practice Statement for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing urologic surgery. J Urol. 2009;181(3):1170-1177.
14. Leach GE, Dmochowski RR, Appell RA, et al. Female Stress Urinary Incontinence Clinical Guidelines Panel summary report on surgical management of female stress urinary incontinence. The American Urological Association. J Urol. 1997;158(3 Pt 1):875-880.
15. Cornu JN, Haab F. Mini-slings for Female Stress Urinary Incontinence: Not Yet at the Age of Reason. Eur Urol. 2011;60(3):481-483. DOI of original article: 10.1016/j.eururo.2011.05.003.
16. Abdel-Fattah M, Ford JA, Lim CP, Madhuvrata P. Single-Incision Mini-Slings Versus Standard Midurethral Slings in Surgical Management of Female Stress Urinary Incontinence: A Meta-Analysis of Effectiveness and Complications. Eur Urol. 2011;60(3):468-480.
17. Jeffery S, Acharyya R, Algar M, Makhene M. Mini-sling procedures in stress urinary incontinence: a systematic review of efficacy and complications. ICS/IUGA 2010. DOI: 10.1002/nau.20973.
18. Petros P, Ulmsten U. An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations, Scand J Urol Nephrol. 1990;(Suppl.153)7:7-31.
19. Hilton P, Ali-Ross NS, et al. A 2-year observational study to determine the efficacy of a novel single incision sling procedure (Minitape) for female stress urinary incontinence. BJOG. 2010;117(3):356-60.
20. Ward KL, Hilton P. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: 5-year follow up. BJOG. 2008;115:226-233.
21. Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary

incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunc. 1996;7:81-6.

22. Nilson C, Kuuva N, Falconer C, Ulmsten U. Long term results of the tension free vaginal tape procedure for surgical treatment of female stress urinary incontinence. Int Urogynecol Pelvic Floor Dysfunct. 2001;12(Suppl. 2):55-8.
23. Nilson CG, Kuuva N, Falconer C, et al., Long term results of the tension free vaginal tape procedure for surgical treatment of female stress urinary incontinence, J Pelvic Floor Dysfunc. 2008;12(2):55-8.
24. Tseng LH, Wang AC, Lin YH, et al. Randomized comparison of the suprapubic arch sling procedure vs tension-free vaginal tape for stress incontinent women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunction. 2005;16:230-235.
25. de Leval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out, Eur Urol, 2003;44(6):724-30.
26. Liapis A, Bakas P, Creatsas G. Monarc vs TVT-O for the treatment of primary stress incontinence: a randomized study. International Urogynecology Journal; 19(2):185-90.
27. Park YJ, Kim DY. Randomized controlled study of MONARC® vs. tension-free vaginal tape obturator (TVT-O®) in the treatment of female urinary incontinence: comparison of 3-year cure rates. Korean Journal of Urology. 2012;53(4):258-62.
28. But I, Faganelj M. Complications and short-term results of two different transobturator techniques for surgical treatment of women with urinary incontinence: a randomized study. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2008;19:857-61.
29. Karram MM, Segal JL, Vassallo BJ, et al. Complication and untoward effects of the tension-free vaginal tape procedure. Obstet Gynecol. 2003;24:208–211.
30. Richter HE, Albo ME, Zyczynski HM, et al. Urinary Incontinence Treatment Network. Retropubic versus transobturator midurethral slings for stress incontinence. N Engl J Med 2010; 362:2066-2076. DOI: 10.1056/NEJMoa0912658.
31. Miller JR, Botros SM, Akl MN, et al. Is transobturator tape as effective as tension-free vaginal tape in patients with borderline maximum urethral closure pressure?. Am J Obstet Gynecol. 2006;196:1799–1804.
32. Haliloglu B, Karateke A, Coksuer H, et al. The role of urethral hypermobility and intrinsic sphincteric deficiency on the outcome of transobturator tape procedure: a prospective study with 2-year follow-up. Int Urogynecol J. 2010;21(2):173-178.
33. Gamble T, Botros S, Beaumont J, et al. Predictors of persistent detrusor overactivity after transvaginal sling procedures. Am J Obstet Gynecol. 2008;199:696.e1-696.e7.
34. Lee KS, Doo CK, Han DH, Jung BJ. Outcomes Following Repeat Mid Urethral Synthetic Sling After Failure of the Initial Sling Procedure: Rediscovery of the Tension-Free Vaginal Tape Procedure. The Journal of Urology. 2007 Vol. 178, Issue 4, Pages 1370-1374.
35. Van Baelen A.A.A, Delaere K.P.J. Repeat Transobturator Tape after Failed Mid-Urethral Sling Procedure: Follow-Up with Questionnaire-Based Assessment. Urol Int 2009;83:399–403. DOI: 10.1159/000251178.
36. Whitcomb EL, Horgan S, Donohue MC, Lukacz ES. Impact of surgically induced weight loss on pelvic floor disorders. Int Urogynecol. 2012;23:1111-1116.
37. Greer WJ, Richter HE, Bartolucci AA, et al. Obesity and pelvic floor disorders: a systematic review. Obstet Gynecol. 2008;112(2 Pt 1):341–349.
38. Filocamo MT, Li Marzi V, Marzocco M, Villari D, Del Popolo G, Nicita G.1774 Efficacy of transobturatory tape in obese women.J UROL 01/2010; 183(4). DOI:10.1016/j.juro.2010.02.1684
39. Liu PE, Su CH, Lau HH, et al. Outcome of tension-free obturator tape procedures in obese and overweight women. Int Urogynecol J. 2011;22(3):259-263.
40. Sevestre S, Ciofu C, Deval B, et al. Results of the tension-free vaginal tape procedure in the elderly. Eur Urol. 2003;44:128–131.
41. Kim J, Lucioni A, Govier F, Kobashi K. Worse Long-Term Surgical Outcomes in Elderly Patients Undergoing Sparc™ Retropubic Midurethral Sling Placement. BJU International. Volume 108, Issue 5, pages 708–712, September 2011.
42. Vayleux B, Rigaud J, Luyckx F, Karam G, Glémain P, Bouchot O, Le Normand L. Female Urinary Incontinence and Artificial Urinary Sphincter: Study of Efficacy and Risk Factors for Failure and Complications. Eur Urol. 2011 Jun;59(6):1048-53. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.006. Epub 2011 Mar 21.
43. Costa P, Poinas G, Naoum KB, Bouzoubaa K, Wagner L, Soustelle L, Boukaram M, Droupy S. Long-Term Results of Artificial Urinary Sphincter for Women with Type III Stress Urinary Incontinence. Eur Urol. 2013 Apr;63(4):753-8. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.008. Epub 2012 Mar 16.
44. Thomas K, Venn SN, Mundy AR. Outcome of the artificial urinary sphincter in female patients. J Urol. 2002;167:1720.
45. Rutman MP, Deng DY, Shah SM, Raz S, Rodríguez LV. Spiral Sling Salvage Anti-Incontinence Surgery in Female Patients With a Nonfunctional Urethra: Technique and Initial Results. The Journal of Urology. 2006;175(5):1794-1799.
46. Rodriguez AR, Hakky T, Hoffman M, Ordorica R, Lockhart J. Salvage Spiral Sling Techniques: Alternatives to Manage Disabling Recurrent Urinary Incontinence in Females The Journal of Urology Volume 184, Issue 6, Pages 2429-2433, December 2010.
47. Kocjancic E, Crivellaro S, Smith JJ 3rd, Ranzoni S, Bonvini D, Frea B. Adjustable continence therapy for treatment of recurrent female urinary incontinence. J Endourol. 2008 Jul;22(7):1403-7.
48. Aboseif SR, Franke EI, Nash SD, Slutsky JN, Baum NH, Tu le M, Galloway NT, Pommerville PJ, Sutherland SE, Bresette JF. The adjustable continence therapy system for recurrent female stress urinary incontinence: 1-year results of the North America Clinical Study Group. J Urol. 2009 May;181(5):2187-91.
49. Carr LK, Steele D, Steele S, Wagner D, Pruchnic R, Jankowski R, Erickson J, Huard J, Chancellor MB. 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008 Jun;19(6):881-3.
50. Mitterberger M, Pinggera GM, Marksteiner R, et al: Functional and histological changes after myoblast injections in the porcine rhabdosphincter. Eur Urol 2007; 52(6):1736-1743.

Capítulo 130

Dr. Valter José Fernandes Müller
Dr. Heleno Augusto Moreira da Silva

Cirurgia da incontinência urinária masculina

Palavras-chave: incontinência pós-prostatectomia, incontinência urinária masculina de esforço, incontinência urinária masculina, idade avançada, avaliação urodinâmica, cistoscopia, prostatectomia radical, câncer da próstata, o diagnóstico, tratamento, esfíncter urinário artificial, *sling* masculino

Cirurgia da incontinência urinária masculina

Incontinência urinária masculina

Antes de abordarmos o tratamento da incontinência urinária masculina é preciso que façamos uma breve introdução sobre o tema, trazendo dados a respeito de sua definição, prevalência e incidência. O termo incontinência urinária faz referência a qualquer perda involuntária de urina[1], e pode decorrer de problemas primariamente relacionados ao esfíncter, como aqueles causados por traumas iatrogênicos (pós-prostatectomias) ou não (traumas pélvicos com lesão da uretra posterior ou colo vesical) ou de problemas primariamente relacionados à bexiga, como hiperatividade detrusora, fístulas ou bexiga de baixa complacência[2], e ainda de condições neurológicas.

Quando avaliamos os índices de incidência/prevalência, desta frequente condição, nos deparamos com um número de problemas metodológicos, como diferentes definições de incontinência urinária (dados subjetivos e/ou objetivos), população-alvo (ambulatorial, hospitalar), amostragem, técnicas e desenho de estudos (entrevistas por telefone, pessoais, ou por carta) que têm sido utilizados. Essas inconsistências resultam em amplas diferenças nos índices de prevalência reportados.[3] Além disso, a maioria dos indivíduos que experimentam incontinência urinária não procura assistência médica para o problema, e muitos dos que procuram tratamento continuam a ter sintomas que causam incômodo[4], o que concorre para uma subnotificação do problema. A prevalência de incontinência urinária reportada para todos os homens é tão alta quanto 39% e aumenta com a idade.[5] A causa mais prevalente de incontinência urinária no homem é a incontinência urinária pós-prostatectomia (IPP).[6] A incidência de IPP é de aproximadamente 1% a 3%[7], após a prostatectomia por doença benigna, e após a prostatectomia radical, as incidências relatadas nas diversas séries variam de 2,5% a 87%;[8,9] portanto uma incontinência primariamente de esforço, relacionada a lesão iatrogênica do esfíncter por ocasião da cirurgia. E por ser esta a causa mais prevalente de incontinência urinária masculina, é à IPP que vamos nos ater neste capítulo.

Fatores de risco

Diversos fatores têm sido associados com uma maior prevalência de IPP, dentre os quais podemos citar: idade do paciente no momento da cirurgia, obesidade, PSA, volume prostático, escore de Gleason, estágio da doença, técnica cirúrgica empregada, experiência do cirurgião, função vesical e estado de continência urinária pré-operatórios, radioterapia, comprimento pré-operatório da uretra membranosa, passado de ressecção endoscópica da próstata e comorbidades vasculares (Tabela 1).

Idade avançada – Vários estudos suportam que a idade mais avançada no momento da cirurgia está associada a uma maior prevalência de IPP.[10-12] Um estudo mostrou que esse risco dobra a cada 10 anos, começando aos 40 anos de idade.[13] Outro estudo sugeriu que ao em vez de absolu-

tamente afetar a prevalência da continência final, homens idosos necessitam de mais tempo para alcançar a continência após a cirurgia.[14]

Técnica cirúrgica – Sob este tópico podemos incluir os diversos aspectos técnicos relacionados à prostatectomia radical como a experiência do cirurgião, a abordagem cirúrgica (aberta, laparoscópica, robótica) e a técnica operatória (preservação do colo vesical, preservação dos feixes neurovasculares).[15] Muitos fatores técnicos contribuem para a restauração da continência após a prostatectomia radical. Nenhum a única manobra no intraoperatório assegura a continência e, portanto, é difícil avaliar o resultado de uma nuance técnica única. Dois cirurgiões não executam a operação exatamente da mesma maneira, e mesmo um único cirurgião realiza alguma variação na técnica, de um paciente para outro. O que é claro é que a experiência individual de um cirurgião impacta nos resultados, as taxas de complicações pós-operatórias e urinárias tardias são significativamente reduzidas, se o procedimento for executado em um hospital de alto volume de cirurgias de prostatectomias radicais e por um cirurgião que executa um número elevado de tais procedimentos.[16]As prostatectomias radicais laparoscópica, robótica e aberta parecem ter índices de IPP similares.[17,18]

Os demais fatores citados demonstram associação com a IPP inconsistente fato este evidenciado por vários estudos que chegaram a conclusões conflitantes sobre o risco de fatores específicos.

Tabela 1. *Fatores associados com maior prevalência de IPP.*

Fatores de risco para a incontinência IPP
Idade do paciente
Estágio da doença
Técnica cirúrgica empregada (incluindo preservação dos feixes vasculonervosos)
Experiência do cirurgião
Função vesical e estado de continência urinária pré-operatórios
Radioterapia prévia
Comprimento pré-operatório da uretra membranosa
Ressecção endoscópica da próstata prévia
Obesidade
PSA
Escore de Gleason
Volume prostático
Comorbidades vasculares

Causas de incontinência urinária pós-prostatectomia

Conforme já mencionado, a incontinência urinária pode ocorrer como resultado de uma anormalidade da bexiga ou disfunção esfincteriana. Anormalidades da bexiga já foram documentadas como causas predominantes da incontinência após prostatectomia[19], mas estudos subsequentes contestaram essas conclusões, apontando a disfunção esfincteriana isolada como a principal causa de incontinência após a cirurgia da próstata.[20]

Muitos estudos que documentam uma elevada incidência de disfunção da bexiga como única causa de IPP, contêm uma grande porcentagem de pacientes que se submeteram à cirurgia de ressecção transuretral da próstata (RTUP). Disfunção Vesical é frequente, nos pacientes submetidos a RTUP, e quando existe antes, geralmente persiste após à cirurgia, mesmo que de maneira transitória. Após a prostatectomia radical, a causa predominante de incontinência é uma deficiência esfincteriana intrínseca isolada. Disfunção da bexiga pode ocorrer após prostatectomia radical, mas geralmente ocorre concomitantemente à disfunção do esfíncter. A disfunção vesical observada após a prostatectomia radical tende a melhorar como tempo, e avaliações urodinâmicas realizadas, pelo menos 1 ano após a cirurgia, mostram deficiência esfincteriana intrínseca como causa mais provável.[21]

Avaliação da incontinência urinária pós-prostatectomia

A avaliação pré-operatória de pacientes com IPP requer história detalhada, exame físico, exame de urina e avaliação do resíduo urinário pós-miccional.[22] Um diário miccional é útil para avaliar a capacidade vesical funcional e o débito urinário total. Exames de sangue (ureia, creatinina e glicose) são recomendados se houver comprometimento da função renal ou poliúria (com base no diário miccional, na ausência do uso de diuréticos). Muitos casos de IPP também vão exigir a realização de cistoscopia e avaliação urodinâmica, para exclusão de esclerose de colo vesical potencial, e para avaliação da função de armazenamento e esvaziamento da bexiga, respectivamente.

História clínica – Deverá detalhar informações acerca da incontinência urinária, seus fatores precipitantes, sintomas associados, época do surgimento dos sintomas, e se já estavam presentes antes da intervenção cirúrgica.

Exame físico – Deve incluir toque retal para avaliação do tônus do esfíncter anal e da qualidade da contração esficteriana, que podem indicar o *status* da musculatura do assolho pélvico, e também para avaliação do volume da próstata, nos casos de IPP pós-RTUP. A realização de manobras de esforços (tosse, Valsalva, etc.) podem evidenciar perda passiva de urina.

Diário miccional – É um dos três tipos de diário urinário, conforme definidos pela *International Continence Society* (ICS), os outros são a tabela de micção e a tabela de volume-frequência nos quais o horário, os volumes das micções e outras informações, como episódios de incontinência, grau de incontinência, uso de forros, ingesta de líquidos, e o grau de urgência miccional são registrados.[23] Constitui o diário urinário da nossa preferência. Um grande número de estudos investigou a dura-

ção ideal do diário, com muitos comprovando que diários com durações reduzidas são confiáveis para uma variedade de parâmetros.[24,25] No entanto, os diários com duração muito breves podem não ser confiáveis para o registro de eventos raros, como a incontinência, e uma revisão sistemática da literatura propôs que diários devem ter de pelo menos três ou mais dias de duração.[26,27]

Uretrocistoscopia – Deve ser realizada para excluir a esclerose de colo vesical ou estenose de uretra nos casos suspeitos. A inspeção da uretra pode identificar anormalidades grosseiras, mas o exame cistoscópico não é capaz de avaliar a função esfincteriana.[28]

Avaliação urodinâmica – Pode ser usada para confirmar o diagnóstico de insuficiência esfincteriana intrínseca, excluir disfunção detrusora pura e identificar bexigas de baixa complacência.[29] Fatores adversos identificados por avaliação urodinâmica no pré-operatório, parecem não afetar negativamente a continência urinária após implante de esfíncter urinário artificial em pacientes com IPP, mas pacientes com bexiga de baixa complacência podem desenvolver lesão do trato urinário alto, e sua identificação prévia permite a opção por outro método de tratamento ou uso de anticolinérgico complementar associada a uma monitorização pós-operatória mais cuidadosa.[30] Com o advento dos *slings* masculinos a força contrátil do detrusor é outro parâmetro importante a ser avaliado pelo estudo urodinâmico.

Quantificando o problema

Questionários validados de incontinência (ICIQ-SF, por exemplo) são meios úteis para quantificação objetiva da gravidade da incontinência.[31] Outra forma de quantificação mais acurada da incontinência urinária é o teste do absorvente (*Padtest*), que consiste num método de medida simples, não invasivo e eficaz para avaliar a perda urinária, inclusive aquelas que não são facilmente detectadas no exame clínico ou na avaliação urodinâmica. Há várias versões desse teste, com variação de duração de 1 minuto a 72 horas e com diferentes formas de aplicação, sendo o de 1 hora e o de 24 horas os mais utilizados.[32,33] A partir da medida da perda de urina em absorvente íntimo padronizado, que depois é pesado numa balança de precisão, é possível quantificar e graduar a incontinência urinária. Ao avaliar a incontinência urinária de esforço em mulheres, Stamey propôs a seguinte classificação: leve, (incontinência apenas com estresse severo, como tossir ou espirrar), moderada (incontinência como mínimo de stress, incluindo caminhada) ou grave (incontinência durante o repouso no leito).

Tratamento da incontinência rinária pós-prostatectomia

No geral, a incontinência pós-prostatectomia tem grande impacto na qualidade de vida do paciente, afetando seu bem-estar físico e social, e impondo-lhe um grande fardo que precisa ser abordado. O tratamento da incontinência pós-prostatectomia consiste em três abordagens distintas: tratamento conservador (fisioterapia e medidas comportamentais), farmacoterapia e tratamento cirúrgico. Neste capítulo vamos nos ater à abordagem cirúrgica, que está indicada nos pacientes com IPP persistente (por mais de 1 ano após a prostatectomia), nos quais o tratamento conservador tenha sido falho ou incompleto.

Grandes estudos de coorte indicam que entre 6% e 9% dos pacientes submetidos a cirurgia para câncer de próstata, passarão por tratamento cirúrgico subsequente para IPP[12,34], incluindo agentes injetáveis periuretrais, *slings* de uretra bulbar e esfíncter urinário artificial (EUA). Essas intervenções previnem a perda involuntária de urinária aumentando a resistência infravesical. A seguir abordaremos cada uma destas opções isoladamente e em comparação com as demais, ressaltando suas vantagens e desvantagens.

Tratamento cirúrgico da incontinência urinária masculina

Agentes injetáveis periuretrais

A injeção de agentes periuretrais é um procedimento para o tratamento da incontinência urinária, que envolve a injeção de material em torno da uretra para aumentar o volume da camada de tecido da submucosa e promover coaptação da mucosa e, consequentemente, a continência. Foi descrita pela primeira vez em 1936, mas somente popularizada a partir de 1993, após a introdução do colágeno, como material de implante. Em 1998 esse foi o mais utilizado para incontinência urinária em mulheres, beneficiárias do programa nacional de seguridade social dos Estados Unidos da América, o MEDICARE.[35] Os agentes mais comumente utilizados incluem copolímero de ácido hialurônico/dextranômero (Deflux®), microesferas de carbono pirolítico (Durasphere®) e polidimetilsiloxano (Macroplastique®).

No geral, os efeitos em curto prazo são bons, mas a taxa de sucesso em longo prazo é pobre porque o colágeno, gordura e condrócitos autólogos estão sujeitos a migração rápida. Além disso, com o colágeno existe o risco de choque anafilático. A duração média de resposta após a injeção de colágeno é de 6,3-8,14 meses.[36,37] Continência completa foi alcançada em apenas 17% dos pacientes.[38] Em função dos resultados clínicos medíocres, especialmente de longo prazo, bem como o aumento da popularidade de opções de tratamento alternativas, o interesse em agentes periuretrais diminuiu.

Slings de uretrabulbar

Embora os procedimentos de *sling* em mulheres e homens sejam diferentes, eles envolvem os mesmos princípios, que são criar amplas forças de compressão uniaxiais sobre a uretra para manter a continência[39], embora existam técnicas recentes que visem reposicionar e não comprimir a uretra. Os primeiros *slings* masculinos foram descritos por Berry e Kaufman.[40,41] No entanto, por causa de suas baixas taxas de sucesso e altas taxas

de complicações, esses primeiros *slings* foram abandonados. Após a introdução das técnicas de prostatectomia modernas por Walsh, houve um importante aumento no número de prostatectomias, e consequentemente no número de casos de IPP, o que trouxe interesse renovado por alternativas para tratamento de incontinência urinária menos invasivas, como por exemplo os *slings*. Desde a moderna descrição de Schaeffer et al.[42], inúmeros relatos de novos sistemas de *Sling* minimamente invasivos para incontinência urinária de esforço masculina, se multiplicaram na literatura.

Em geral, os *slings* masculinos são uma alternativa para o tratamento da IPP, com os melhores resultados sendo alcançados em pacientes com incontinência leve a moderada e sem radioterapia prévia.[5]

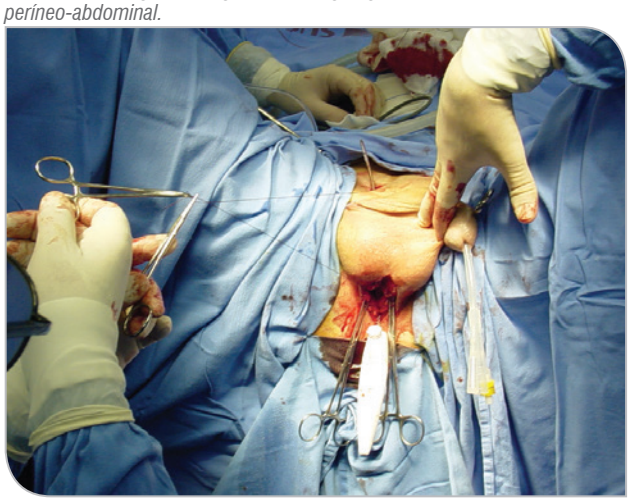
Os *slings* masculinos sofreram diferentes variações, modificações processuais e mudanças de materiais ao longo do tempo. Atualmente três tipos principais de *slings* estão disponíveis: *sling* suprapúbico, *sling* ancorado ao osso e *sling* transobturatório.

***Sling* suprapúbico** (Argus® - Promedon, Córdoba, Argentina; Remeex® - Neomedic, Barcelona, Espanha). Requer incisões suprapúbica eperineal para colocação de um *sling* sob a uretra bulbar (Figura 1). O *sling* é conectado a duas agulhas, as quais são introduzidas por meio de uma modificação da técnica de Stamey[43], em que as agulhas são passadas ou 'de baixo para cima' no sentido períneo-abdominal[44], ou 'de cima para baixo' no sentido abdomino-perineal[42] (Figura 2). O *sling* é suspenso com suturas que são amarradas acima da fáscia do músculo reto abdominal, na linha média, para ajustar a tensão (Figura 3). A taxa de pacientes secos em estudo prospectivo recente com o *sling* Argus® foi de 73%, com 6% de erosão uretral, 4% de retirada por infecção e 15% de dor perineal transitória.[45] Mesmo após a falha do *sling* Argus®, o esfíncter urinário artificial (AMS 800®) mantém bons resultados.[46]

***Sling* ancorado ao osso** (InVance® - *American Medical Systems*). Requer uma única incisão perineal. De quatro a seis parafusos de titânio ósseo, carregados com suturas, são perfurados em ambos os ramos isquiopúbicos.Após dissecção mínima a tela é colocada sobre o músculo bulboesponjoso e amarrada às âncoras ósseas (parafusos)enquanto a tensão do *sling* é ajustada.[47,48]

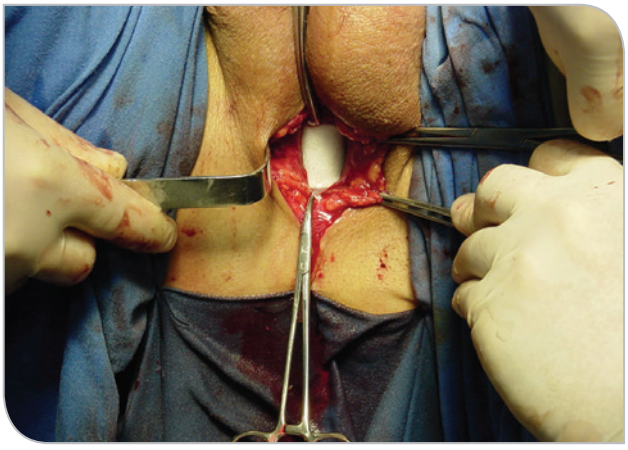
Existem bons dados disponíveis sobre este tipo de *sling*, com seguimento de até 4 anos, o maior entre os *slings*. A taxa livre de forro varia de 36 a 65% nas diversas séries.[48-50] Dor perineal no pós-operatório ocorre em 12% dos casos, com melhora após 3 meses, e a necessidade de retirada por infecção é de 15% e a taxa de deslocamento é de 5%. Após radioterapia o índice de falha chega a 85%.[51] Mesmo após a falha do *sling* ancorado ao osso, o esfíncter urinário artificial ainda mantém bons resultados.[52]

Figura 1. *Passagem de agulha de sling Argus®, suprapúbico, no sentido períneo-abdominal.*



Arquivo pessoal do autor.

Figura 2. *Posicionamento e fixação de almofada de sling Argus®, sobre a uretra bulbar.*



Arquivo pessoal do autor.

Figura 3. *Ajuste do sling Argus® em região suprapúbica.*

Arquivo pessoal do autor.

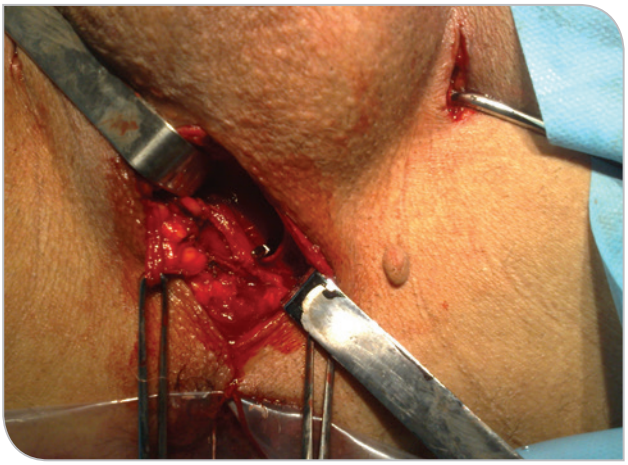
***Sling* transobturatório** (Argus T® - Promedon, Córdoba, Argentina). Requer incisão perineal (Figura 4) e pequenas incisões em ambas as virilhas, através das quais as agulhas helicoidais são passadas, ao redor do ramo púbico inferior, através do forame obturado (Figura 5). O *sling* é suturado ao bulbo uretral proximal e a tensão é conseguida puxando-se os braços de autoancoragem da tela (Figura 6). Isso faz com que bulbo do corpo esponjoso mova-se em direção cefálica.[53-55] Tem taxas de sucesso semelhantes às da via suprapúbica, aparentemente com menos complicações, como perfuração vesical e uretral, porém mais estudos e maior período de seguimento, ainda são necessários para a confirmação destes dados.

Não existe recomendação para um sistema de *sling* específico, em nenhuma situação clínica, e a opção por um determinado tipo de *sling* deverá ser definida de acordo com a preferência do cirurgião, ressaltando-se que sua melhor indicação está nos casos de incontinência leve a moderada.

Figura 4. *Incisão perineal para colocação de sling Argus T®, com exposição de músculo bulboesponjoso, sobre o qual será colocada a almofada do sling, sem necessidade de dissecção da uretra.*

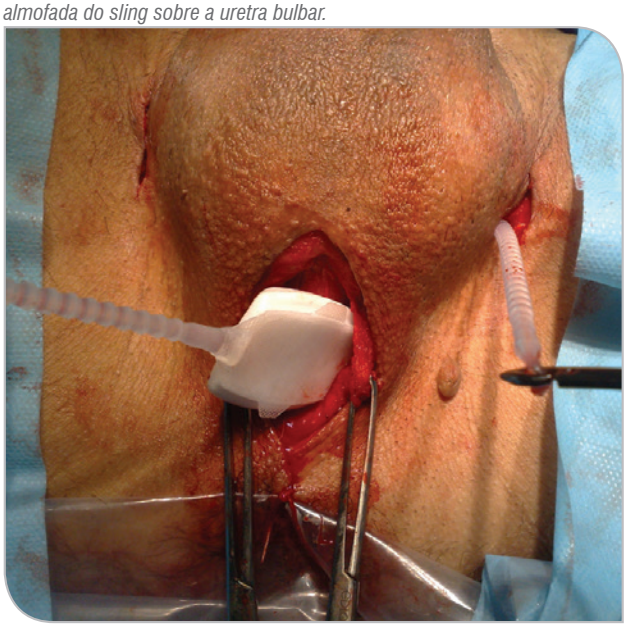
Arquivo pessoal do autor.

Figura 5. *Passagem transobturatória, após pequena incisão de região da virilha, de agulha helicoidal de sling Argus T®.*



Arquivo pessoal do autor.

Figura 6. *Passagem de sling através de agulha, com posicionamento da almofada do sling sobre a uretra bulbar.*



Arquivo pessoal do autor.

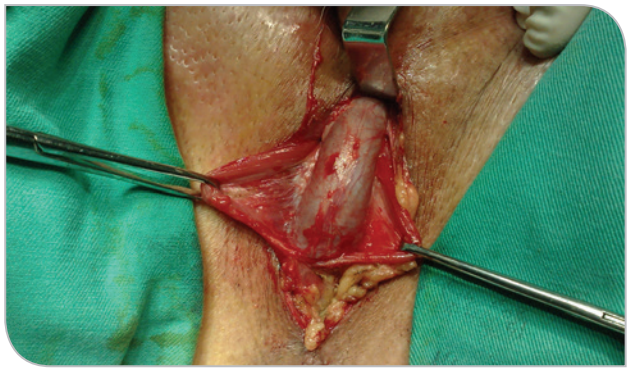
Esfíncter urinário artificial (AUS)

Introduzido pela primeira vez em 1973, o esfíncter urinário artificial (EUA), *American Medical Systems*, AMS, (modelo 721), foi modificado diversas vezes até chegar ao modelo atual AMS-800® (introduzido em 1983). Apesar das novas opções de tratamento, continua sendo o "padrão ouro" para o tratamento de diversos tipos de incontinência urinária, assim como a IPP. Apesar das complicações potenciais associadas, como erosão, infecção, mal funcionamento e necessidade de uso de dispositivo mecânico, necessidade de revisões e de destreza manual, dados de longo prazo mostram que os pacientes estão altamente satisfeitos mesmo quando não ficam completamente secos. A taxa de revisão do EUA é de 17% em 5 anos, (com o *cuff* com a parte de trás mais estreita introduzido em 1987)[56] e 65% a 80% aos 10 anos.[57,58] A taxa de infecção, após cirurgia inicial, para o EUA é de 1% a 3%. No entanto, a taxa de sucesso é de 75% a 90%[59] e a taxa de satisfação do paciente é de 85% a 95%, mesmo quando revisão é necessária.[60,61] A satisfação dos pacientes está associada ao nível de continência após a colocação do esfíncter e não ao número de revisões. A seguir temos algumas imagens que ilustram a técnica de colocação do EUA AMS 800® (Figuras 7 a 13), mostrando a sua sofisticação e engenhosidade, o que talvez possa justificar o seu alto custo, e que também podemos usar para comparar com o implante do *sling*, que prescinde de uma exposição tão minuciosa da uretra como a que é feita no implante do EUA. Uma apresentação técnica mais detalhada do implante do AMS 800®, será feita em outro capítulo deste livro.

Figura 7. *Etapa inicial da colocação de um EUA, AMS 800®. Incisão perineal com exposição da musculatura bulbo-esponjosa envolvendo a uretra bulbar.*

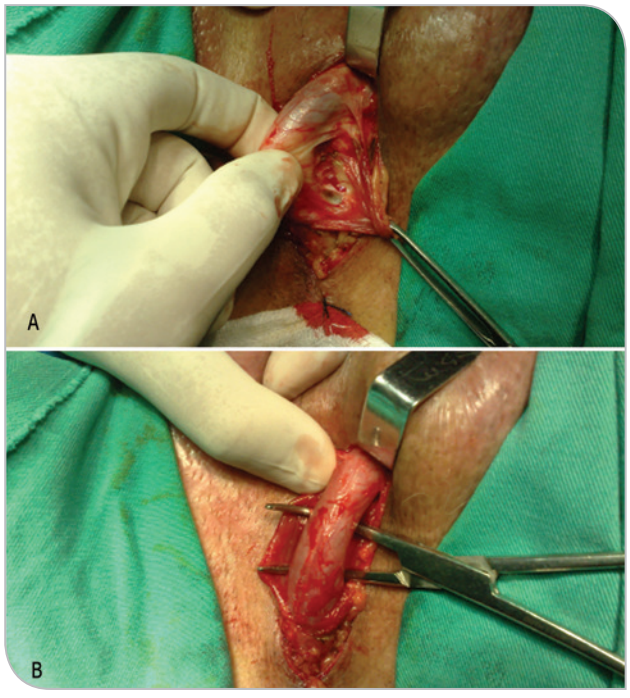
Arquivo pessoal do autor.

Figura 8. *Abertura da musculatura bulboesponjosa com exposição da uretra bulbar.*



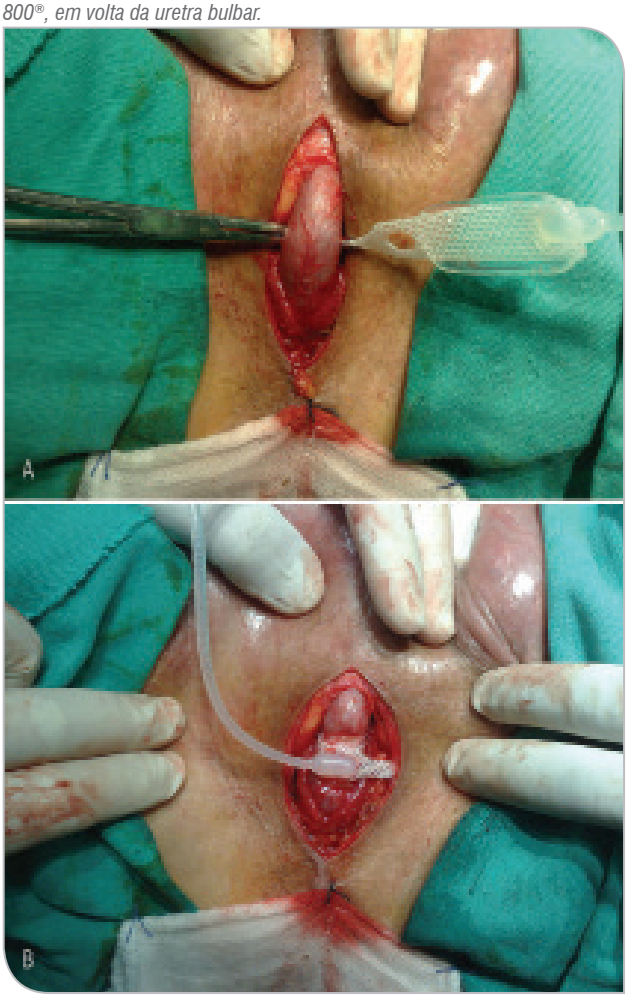
Arquivo pessoal do autor.

Figuras 9A e 9B. *Dissecção do aspecto dorsal da uretra bulbar.*



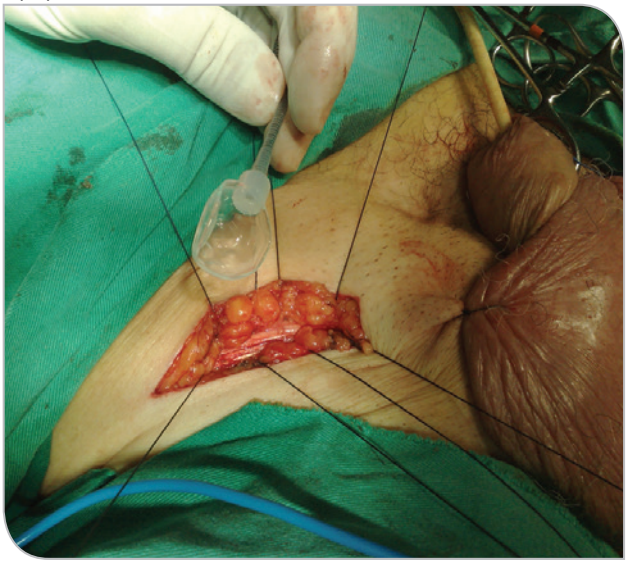
Arquivo pessoal do autor.

Figuras 10A e 10B. *Passagem e colocação do manguito (cuff) do EUA MAS 800®, em volta da uretra bulbar.*



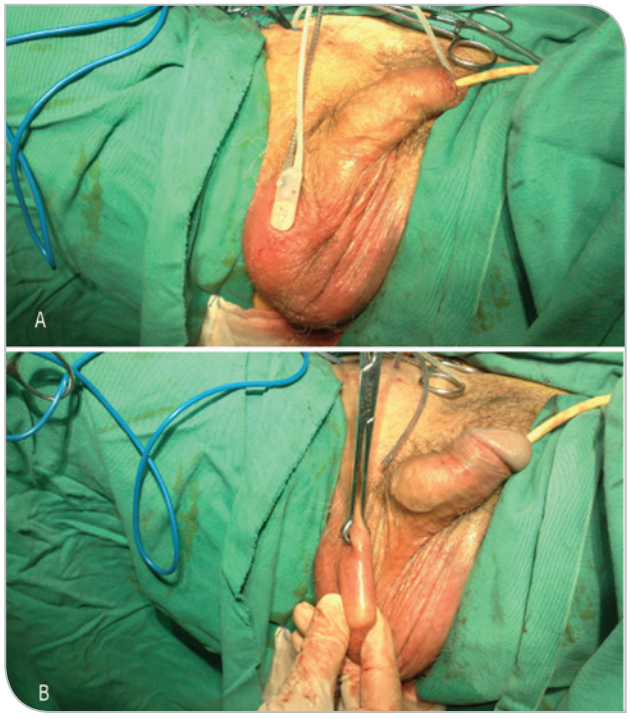
Arquivo pessoal do autor.

Figura 11. *Colocação de reservatório do EUA MAS 800® em região suprapúbica.*



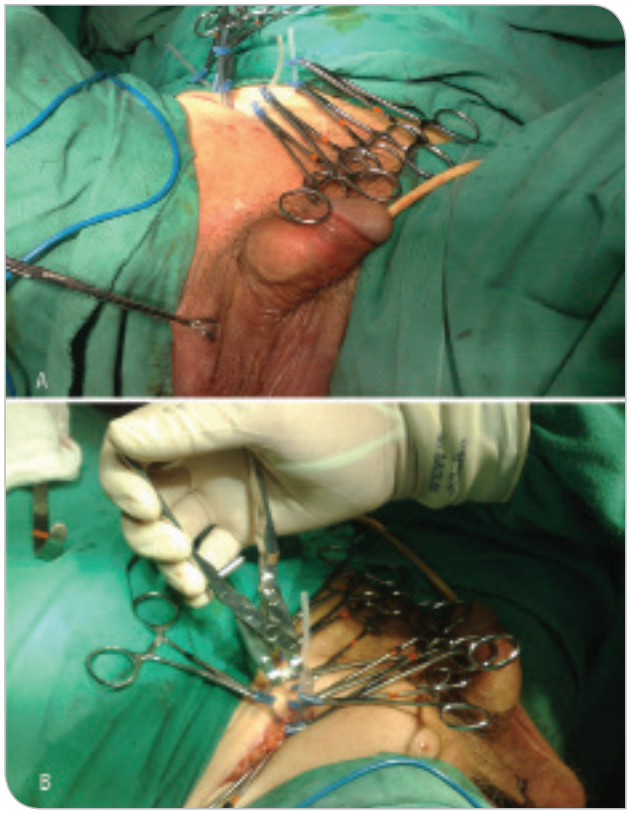
Arquivo pessoal do autor.

Figuras 12A e 12B. *Colocação da bomba de acionamento (pump), do EUA AMS 800®.*



Arquivo pessoal do autor.

Figuras 13A e 13B. *Realização das conexões do EUA AMS 800®, em região suprapúbica.*



Arquivo pessoal do autor.

Referências

1. Abrams P, Cardoso L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence. Neurourol Urodyn 2002;21:167.
2. Herschorn S, Bruschini H, Comiter C, Grise P, Hanus T, Kirschner -Hermanns R, Abrams P: Surgical Treatment of Stress Incontinence in Men. Neurourol Urodyn 2010;29:179.
3. Temml C, Haidinger G, Schmidbauer J, Schatzl G, Madersbacher S: Urinary Incontinence in Both Sexes:Prevalence Rates and Impact on Quality of Life and Sexual Life.NeurourolUrodyn 2000;19:259.
4. Harris SS, Link CL, Tennstedt SL, Kusek JW, McKinlay JB: Care Seeking and Treatment for Urinary Incontinence in a Diverse Population. J Urol 2007;177:680-684.
5. Schröder A, Abrams P, Andersson KE, et al. Guidelines on urinary incontinence. In: Arnheim AG, editor. EAU guidelines. Arnheim, the Netherlands: EurUrol; 2010. p. 11-28.
6. Shamliyan TA, Wyman JF, Ping R, Wilt TJ, Kane RL. Male urinaryincontinence: prevalence, risk factors, and preventive interventions. Rev Urol 2009;11:145-65.
7. Marks J, Light JK. Management of urinary incontinence after prostatectomy. J Urol 1989;142:302-4.
8. Walsh P, Jewett A. Radical surgery for prostate cancer. Cancer 1980;45(7 suppl):1906-11.
9. Rudy D, Woodside J, Crawford E. Urodynamic evaluation of incontinence in patients undergoing modified Campbell radical retropubic prostatectomy: a prospective study. J Urol 1984;132:708-12.
10. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, Antenor JOAV, Han M, Catalona WJ: Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol 2004;172:2227-2231.
11. Moore KN, Truong V, Estey E, et al: Urinary incontinence after radical prostatectomy: Can men at risk be identified preoperatively? J Wound Ostomy Continence Nurs 2007;34:270–9; quiz 280-271.
12. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al: Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: The Prostate Cancer Outcomes Study. JAMA 2000;283:354-60.
13. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS: Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol 1999;162:433-438.
14. Horie S, Tobisu K, Fujimoto H, Doi N, Kakizoe T: Urinary incontinence after non-nerve-sparing radical prostatectomy with neoadjuvant androgen deprivation. Urology1999; 5: 561-567.
15. Scarpero H, Winters J. Postprostatectomy incontinence. In: Appell R, editor. Current clinical urology, voiding dysfunction: diagnosis and treatment. Totowa (NJ): Humana Press; 2001. p. 251-62.
16. Winters J, Appell R, Rackley R. Urodynamic findings in postprostatectomy incontinence. NeurourolUrodynam 1998;17:493-8.
17. Anastasiadis AG, Salomon L, Katz R, et al. Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: A prospective comparison of functional outcome. Urology 2003;62:292-7.
18. Jacobsen NE, Moore KN, Estey E, et al. Open versus laparoscopic radical prostatectomy: A prospective comparison of postoperative urinary incontinence rates. J Urol 2007;177:615-9.
19. Khan Z, Mieza M, Starer P, et al. Post-prostatectomy incontinence: A urodynamic and fluoroscopic point of view. Urology 1991;38:483-8.
20. Scarpero H, Winters J. Postprostatectomy incontinence. In: Appell R, editor. Current clinical urology, voiding dysfunction: diagnosis and treatment. Totowa (NJ): Humana Press; 2001. p. 251-62.
21. Winters J, Appell R, Rackley R. Urodynamic findings in postprostatectomy incontinence. NeurourolUrodynam 1998;17:493–8.
22. HübnerWA, Gallistl H, RutkowskiM, Huber ER. Adjustable bulbourethralmale sling: experience after 101 cases of moderate-to-severe male stress urinary incontinence. BJU Int 2011;107:777-82.
23. Bright E, Cotterill N, Drake M, Abrams P: Developing a Validated Urinary Diary: Phase 1.Neurourology and Urodynamics 2012:31:625-633.

24. Brown JS, McNaughton KS, Wyman JF, et al. Measurement characteristics of a voiding diary for use by men and women with overactive bladder. Urology 2003;61:802-9.
25. Schick E, Jolivet-Tremblay M, Dupont C, et al. Frequency–volume chart: The minimum number of days required to obtain reliable results. NeurourolUrodyn 2003;22:92-6.
26. Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, et al. Noninvasive outcome measures of urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: A multicenter study of micturition diary and pad tests. J Urol 2000;164:698-701.
27. Scarpero H, Winters J. Postprostatectomy incontinence. In: Appell R, editor. Current clinical urology, voiding dysfunction: diagnosis and treatment. Totowa (NJ): Humana Press; 2001. p. 251-62.
28. Foote J, Yun S, Leach GE. Postprostatectomy incontinence. Pathophysiology, evaluation, and management. UrolClin North Am 1991;18:229-41.
29. Lai HH, Hsu EI, Boone TB: Urodynamic Testing in Evaluation of Postradical Prostatectomy Incontinence Before Artificial Urinary Sphincter Implantation. Urology 2009;73:1264-1269.
30. Thiel DD, Young PR, Broderick GA, Heckman MG, Wehle MJ, Igel TC, Petrou SP:Do Clinical or Urodynamic Parameters Predict Artificial Urinary Sphincter Outcome in Post-Radical Prostatectomy Incontinence? Urology 2007;69:315-319.
31. Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. NeurourolUrodyn 2004;23:322-30.
32. Mouritsen L, Berild G, Hertz J. Comparison of different methods for quantification of urinary leakage in incontinent women. NeurourolUrodyn 1989;8:579-87.
33. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. Urology 2003;61:37-49.
34. Penson DF, McLerran D, Feng Z, et al. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: Results from the prostate cancer outcomes study. J Urol 2005;173:1701-5.
35. Nygaard I, Thom D, Calhoun E. Urinary incontinence in women. In: Litwin M, Saigal C, editors. Urologic disease in America. Washington, DC: US Government Publishing Office; 2004. p. 71-103.
36. Westney OL, Bevan-Thomas R, Palmer JL, Cespedes RD, McGuire EJ. Transurethral collagen injections for male intrinsic sphincter deficiency: the University of Texas–Houston experience. J Urol 2005;174:994-7.
37. Kabalin JN. Treatment of post-prostatectomy stress urinary incontinence with periurethralpolytetrafluoroethylene paste injection. J Urol 1994;152:1463-6.
38. Bross S, Kwon ST, Peter S, Honeck P. New techniques for surgical treatment of postoperative male stress incontinence. Urologe A 2007;46:257-63.
39. Winters JC: Male Slings in the Treatment of Sphincteric Incompetence.UrolClin N Am 2011;38:73-81.
40. Berry J. New procedure for correction of urinary incontinence: a preliminary report. J Urol 1961;85:771-5.
41. Kaufman JJ. Urethral compression operations for the treatment of post-prostatectomy incontinence. J Urol 1973;110:93-6.
42. Schaeffer AJ, Clemens JQ, Ferrari M, Stamey TA. The male bulbourethral sling procedure for post-radical prostatectomy incontinence. J Urol 1998;159:1510-5.
43. Stamey TA. Endoscopic suspension of the vesical neck for urinary incontinence. SurgGynecolObstet1973;136:547-54.
44. Mizuo T, Tanizawa A, Yamada T, Ando M, Oshima H. Sling operation for male stress incontinence by utilizing modified Stamey technique. Urology 1992;39:211-4.
45. Romano SV, Metrebian SE, Vaz FP, Müller VJ, D'ancona CA, Costa De Souza EA, Nakamura F: An adjustable male sling for treating urinary incontinenceafter prostatectomy: a phase III multicentre trial. BJU International 2006;97;533-539.
46. Hübner WA, Gallistl H, RutkowskiM, Huber ER. Adjustable bulbourethralmale sling: experience after 101 cases of moderate-to-severe male stress urinary incontinence. BJU Int 2011;107:777-82.
47. Madjar S, Jacoby K, Giberti C, et al. Bone anchored sling for the treatment of post-prostatectomy incontinence. J Urol2001;165:72-6.
48. Fassi-Fehri H, Badet L, Cherass A, Murat FJ, Colombel M, Martin X, Gelet A. Efficacy of the InVance® male sling in men with stress urinary incontinence. EurUrol 2007;51:498-503.
49. Carmel M, Hage B, Hanna S, Schmutz G, Tu LM. Long-term efficacy of the bone-anchored male sling for moderate and severe stress urinary incontinence. BJU Int 2010;106:1012-6.
50. Lai HH, Hsu EI, Boone TB: Urodynamic Testing in Evaluation of Postradical Prostatectomy Incontinence Before Artificial Urinary Sphincter Implantation. Urology 2009;73:1264-1269.
51. Giberti C,Gallo F, Schenone M, Cortese P,Ninotta G. The bone anchor suburethralsynthetic slingfor iatrogenicmale incontinence: critical evaluation at a mean 3-year followup. J Urol 2009;181:2204-8.
52. Fisher MB, Aggarwal N, Vuruskan H, Singla AK. Efficacy of artificial urinary sphincter implantation after failed bone-anchored male sling for postprostatectomy incontinence. Urology 2007;70:942-4.
53. Harris SS, Link CL, Tennstedt SL, Kusek JW, McKinlay JB: Care Seeking and Treatment for Urinary Incontinence in a Diverse Population. J Urol 2007;177:680-684.
54. Rapp DE, Reynolds WS, Lucioni A, et al. Surgical technique using AdVance sling placement in the treatment of post-prostatectomy urinary incontinence. IntBraz J Urol2007;33:231-7.
55. Zeif HJ, Jones RWA, Almallah YZ. Bulbar urethral sling placement in males by the transobturator approach using the American Medical System AdVance System. Br UrolInt (BJUI) Atlas SurgDev; 2008. http://www.bjui.org/BJUI_IMAGES/SurgicalAtlas/
56. Elliott DS and Barrett DM: Mayo Clinic long-term analysis of the functional durability of the AMS 800 artificial urinary sphincter: a review of 323 cases. J Urol 1998; 159: 1206.
57. Venn SN, Greenwell TJ and Mundy AR: The long-term outcome of artificial urinary sphincters. J Urol 2000; 164: 702.
58. Fulford SCV, Sutton C, Bales G, Hickling M and Stephenson TP: The fate of the 'modern' artificial urinary sphincter with a follow-up of more than 10 years. Br J Urol 1997; 713.
59. Fishman IJ, Shabsing R and Scott FB: Experience with the artificial urinary sphincter model AS800 in 148 patients. J Urol 1989; 141: 307.
60. Petrou SP, Elliot DS and Barett DM: Artificial urethral sphincter for incontinence. Urology 2000; 56: 353.
61. Litwiller SE, Kim KB, Fone PD, White RW and Stone AR: Post-prostatectomy incontinence and the artificial urinary sphincter: a long term study of patient satisfaction and criteria for success. J Urol 1996; 156: 1975.

Capítulo 131

Dr. Flavio Trigo Rocha

Colocação de esfíncter urinário

Palavras-chave: prostatectomia radical, complicações, tratamento cirúrgico, próteses urinárias, esfíncter artificial

Introdução

A Incontinência Urinária Pós-Prostatectomia Radical - IUPPR constitui a complicação tardia mais devastadora em pacientes submetidos a esta cirurgia ou a radioterapia. Estudos comparando o impacto na qualidade de vida mostram que a Incontinência tem impacto negativo significativamente maior do que a perda da função erétil.[1,2] Embora a incidência relatada na literatura varie significativamente de acordo com a definição de incontinência, bem como com o seu método de pesquisa[3], pelo menos 5% dos pacientes operados apresentarão incontinência urinária requerendo tratamento.[4] Como a Incontinência Urinária pode desaparecer espontaneamente no primeiro ano de pós-operatório, nesse período devem-se adotar apenas medidas conservadoras como *Biofeedback*[5] ou tratamento medicamentoso. Na maioria dos pacientes o retorno da continência se dará nos primeiros meses, contudo, pacientes portadores de hiperatividade detrusora ou má complacência vesical poderão recuperar a continência somente seis a nove meses após a prostatectomia radical.[6] Após o primeiro ano estará indicada a avaliação urodinâmica e uma vez caracterizada a IUPPR como decorrente de deficiência esfincteriana isolada ou em associação com instabilidade detrusora o tratamento será essencialmente cirúrgico. A indicação cirúrgica se baseia no grau de comprometimento da qualidade de vida do pacientes pelas perdas urinárias. Normalmente pacientes com pequenas perdas, utilizando um absorvente por dia, tem sua qualidade de vida pouco comprometida e não sentem necessidade de tratamento cirúrgico.[7]

Embora existam diferentes trabalhos procurando determinar fatores de risco para o desenvolvimento da IPPR apenas três fatores apresentam correlação segura com o seu surgimento: idade avançada dos pacientes[8], dificuldades técnicas na cirurgia prejudicando a preservação nervosa e dissecção apical cuidadosa[9] e presença de estenoses da anastomose uretrovesical requerendo tratamentos por meio de uretrotomias[10] que ocorre em até 30% dos pacientes submetidos a Prostatectomia Radical (PR).

Etiologia e diagnóstico da IUPPR

A causa primária da incontinência na grande maioria dos casos reside na deficiência esfincteriana decorrente de lesão do esfíncter externo ou de sua inervação. Embora a hiperatividade detrusora associada a deficiência esfincteriana constitua achado comum entre portadores de IUPPR, o tratamento primário deve ser com base no aumento da resistência uretral uma vez que a hiperatividade pode desaparecer ou não causar sintomas para um razoável contingente de pacientes. Além disso, uma vez corrigido o componente esfincteriano, existe a possibilidade de tratamento clínico nos casos em que a hiperatividade detrusora cause sintomas.[11] O exame urodinâmico deve ser realizado ao final de um ano de evolução da incontinência quando se planeja o tratamento cirúrgico. Ele fornece informações importantes para o diagnóstico de disfunção vesical, deficiência esfincteriana e obstrução infravesical, todas

possíveis causas de perdas urinárias. Durante a cistometria, com um enchimento de 200 mL, e um cateter de diâmetro inferior a 7 F, o paciente deve ser orientado a ficar em pé e solicitar-lhe que realize esforços progressivos sendo anotada a menor pressão abdominal com a qual ocorre qualquer tipo de perda urinária. Essa pressão é denominada pressão de perdas por Valsalva (VLPP). Quando o paciente não apresentar perdas, mesmo sob altas pressões, a manobra deverá ser repetida após a retirada do cateter. Pacientes com certo grau de fibrose da anastomose uretrovesical podem ter suas perdas suprimidas pela presença do cateter de cistometria. Embora a correlação de grau de deficiência esfincteriana e VLPP não seja nítida em pacientes portadores de IUPPR como ocorre em mulheres portadoras de incontinência urinária de esforço, quanto maior o grau de deficiência esfincteriana menor deverá ser a pressão abdominal de perdas.[12] Outro fator a ser analisado na cistometria é a complacência vesical, considerando-se aceitável uma complacência superior a 12,5 mL/cmH_2O.[13] Em pacientes com incontinência grave, apresentando perdas desde o início do enchimento pode ser necessária a compressão da uretra ao redor do cateter na tentativa de se avaliar a capacidade e complacência vesical.[14] Nesses casos a complacência vesical pode ser subestimada em função da desfuncionalização da bexiga. Durante a fase de enchimento devem ainda ser observadas eventuais alterações de sensibilidade da bexiga. Após a fase de enchimento realiza-se o estudo miccional que permite o diagnóstico de micção normal, hipocontratilidade detrusora bem como de obstrução infravesical. Em casos duvidosos a presença de obstrução poderá ser esclarecida por meio da comparação com nomogramas disponíveis.[15] Geralmente a obstrução decorre de estenose da anastomose uretrovesical e ocorre em 8,3% a 16% dos portadores de IUPPR.[16,17] A avaliação da uretra por intermédio de estudos radiológicos ou endoscópicos estará indicada a esses pacientes. A videourodinâmica, quando disponível, acrescenta detalhes anatômicos ao estudo e permite uma determinação mais precisa das pressões de perdas.[18] A presença de hipocontratilidade detrusora não implica em piores resultados cirúrgicos ou maiores índices de retenção especialmente quando se usa o esfíncter artificial.[19]

Tratamento da IUPPR

Numerosos tipos de tratamento têm sido propostos para a deficiência esfincteriana em portadores de IUPPR. Agentes injetáveis mostraram-se atrativos durante certo tempo por seu caráter não invasivo e simplicidade. O agente injetável mais utilizado foi o colágeno e os índices de sucesso disponíveis na literatura variam de 8% a 63%.[20-22] Alguns autores apontam que a medida do VLPP pode ter valor preditivo do índice de sucesso do tratamento com injetáveis.[23,24] Contudo os baixos índices de sucesso fizeram com que o tratamento injetável fosse praticamente abandonado, exceto em casos de incontinência muito leve.

O uso de balões periuretrais (Pro ACT) mostrou bons resultados iniciais[25], porém seu alto custo e a ocorrência de perda de líquido dos balões com recidiva da Incontinência Urinária em seguimentos mais tardios praticamente inviabilizaram tal técnica em nosso meio.

Dispositivos de compressão permanente da uretra denominados constritores periuretrais[26] parecem comprometer a irrigação da uretra levando a altos índices de erosão e necessidade de remoção. A implantação de uma bomba entre o manguito e o reservatório desses dispositivos permite dar à compressão um caráter intermitente e poderá, num futuro breve, reduzir esses índices de isquemia e erosão.

O uso de *slings* aponeuróticos visando comprimir a uretra e, dessa forma, evitar perdas urinárias mostrou resultados atrativos em seguimentos precoces, mas a perda de eficácia bem como o elevado número de reoperações a tornaram menos atrativa.[27] Posteriormente, o uso de *slings* sintéticos fixados por via transobturatória que atuavam por meio da elevação do bulbo e melhora da coaptação da uretra mostraram resultados satisfatórios apenas em pacientes com IU leve (ADVANCE®). *Slings* de silicone ajustáveis colocados por via suprapúbica e transobturatória (ARGUS®) ainda representam uma técnica em evolução, mas sua boa eficácia tanto em IU leve como moderada (pacientes que perdem até 500 mL por dia) justificam oferecer essa alternativa de tratamento a pacientes nessas situações.[28]

A implantação de esfíncter artificial representa o "padrão ouro" de tratamento da IUPPR com índices de sucesso variando de 75% a 96,7% segundo as maiores séries da literatura.[29,30]

O esfíncter AMS 800 atual consiste de um manguito de silicone para a compressão do colo vesical ou da uretra, conectado a uma única bomba que se comunica com um reservatório de pressões variáveis (Figura 1). O comprimento do manguito é variável para que se possa ajustá-lo precisamente ao redor da uretra ou do colo vesical. Existem reservatórios capazes de gerar diferentes pressões de modo que se pode selecionar o grau desejado de compressão da uretra. A compressão digital da bomba leva a esvaziamento do manguito permitindo a micção (Figura 2). Após um intervalo de tempo que varia de um a dois minutos, o líquido é novamente transferido para o manguito e este comprime novamente a uretra, propiciando continência (Figura 3). Isto ocorre graças a um sistema de válvulas e retentores contidos na bomba que fazem com que o paciente necessite manipulá-la apenas quando deseja urinar.

Figura 1.

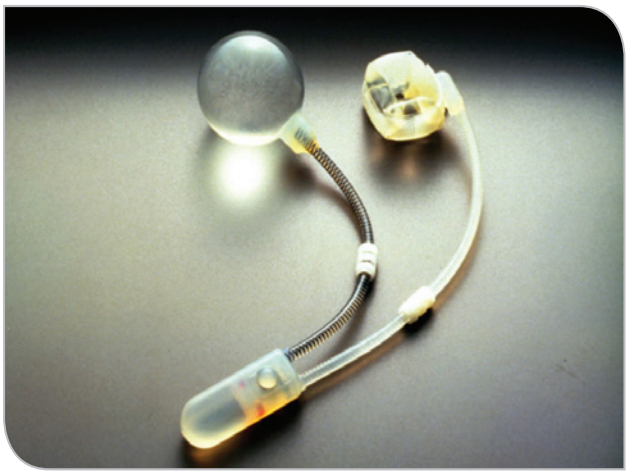


Figura 2.

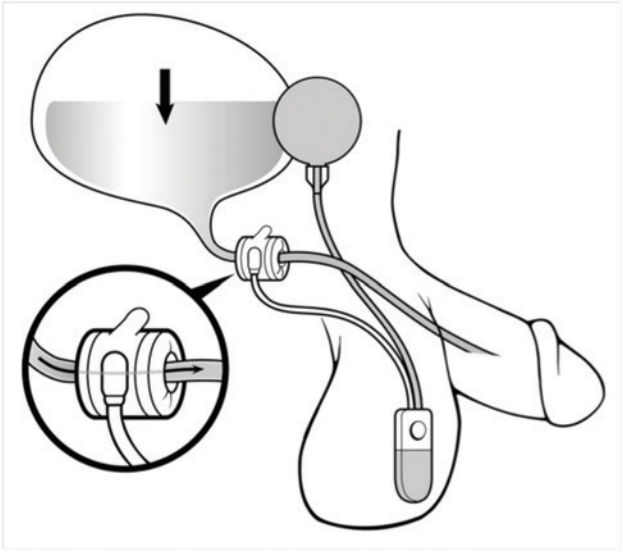
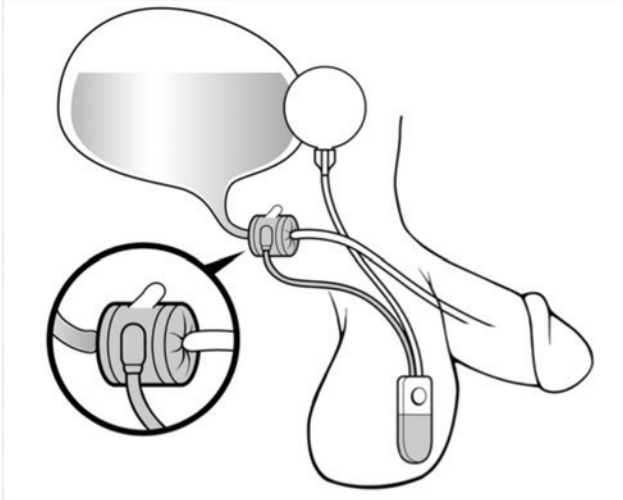


Figura 3.



Técnica de implantação do esfíncter artificial AMS 800

Os critérios de inclusão para implantação do esfíncter artificial são:

- Tempo decorrido da prostatectomia radical superior a um ano;
- Perdas urinárias demonstradas no exame físico e na urodinâmica;
- Ausência de estenose da uretra bulbar há pelo menos seis meses;
- Ausência patologias tumorais ou litíase vesical;
- Boa função cognitiva;
- Comprometimento importante da qualidade de vida;
- Cultura de urina estéril por ocasião da cirurgia.

Pacientes devem ser admitidos no dia da cirurgia. Durante a indução anestésica é realizada administração endovenosa de cefalosporina de 3ª geração e, em pacientes diabéticos pode-se associar Vancomicina. Durante o procedimento todos os componentes do esfíncter permaneciam imersos em solução contendo 200 mL de solução fisiológica e 160 mg de gentamicina. O paciente é então colocado em posição de talha perineal e o abdômen, períneo e escroto são lavados com sabão líquido de iodopovidona ou clorexidina.

A antissepsia cirúrgica é realizada com solução de iodopovidona ou clorexidina tópica em toda a região abdominal, perineal e escrotal. Posteriormente são colocados campos estéreis deixando expostas as regiões pélvica e perineal. Em portadores de estenose anular da anastomose uretrovesical pode-se realizar uma uretrocistoscopia e uretrotomia interna com incisão única às 12 horas utilizando-se faca fria de Sachs.

A implantação do esfíncter é realizada por meio de duas incisões de aproximadamente cinco centímetros, a primeira perineal mediana e a segunda abdominal transversa medialmente à espinha ilíaca anterossuperior (Figura 4). A cirurgia se inicia pela incisão perineal interessando pele e subcutâneo até atingir o músculo bulbocavernoso; este é aberto longitudinalmente e a uretra bulbar subjacente dissecada anteriormente em relação a ele e posteriormente em relação aos corpos cavernosos numa extensão de dois centímetros (Figura 5). A circunferência uretral é aferida com régua maleável própria fornecida no conjunto de instrumentos que acompanha os componentes do esfíncter artificial (Figura 6). Essa tomada de medida permite a escolha do *cuff* (manguito) a ser utilizado. A maioria dos pacientes necessitará de *cuffs* de 4,0, 4,5 ou 5,0 cm de extensão (Figura 7). Antes de implantado é fundamental a remoção de qualquer ar de dentro de todo o sistema. Após a colocação do *cuff* que é autofixado ao redor da uretra, interrompe-se o tempo perineal e a incisão deve ser coberta com compressa embebida em solução antibiótica. Prossegue-se então com o tempo abdominal por meio de incisão transversa 4 cm medial a

espinha ilíaca anterossuperior interessando pele, tecido subcutâneo até a aponeurose do músculo oblíquo externo. Abre-se a aponeurose e divulsiona-se as fibras dos músculos oblíquo externo, oblíquo interno e transverso. Incisa-se a *fáscia transversalis* até se atingir o espaço pré-peritoneal. Nos pacientes com antecedente de cirurgia robótica, não se deve incisar a *fáscia transversalis* pelo risco de se atingir alças intestinais aderidas. Nesses casos é melhor criar um espaço entre a *fáscia tranversalis* e o músculo para colocar o reservatório. Após o final da dissecção aplica-se pontos em "U" nas aponeuroses para posterior inserção do reservatório no espaço pré-peritoneal. Os fios previamente passados são atados, evitando-se, dessa forma, a perfuração do reservatório por ocasião do fechamento da aponeurose (Figura 8).

Figura 4.

Figura 5.

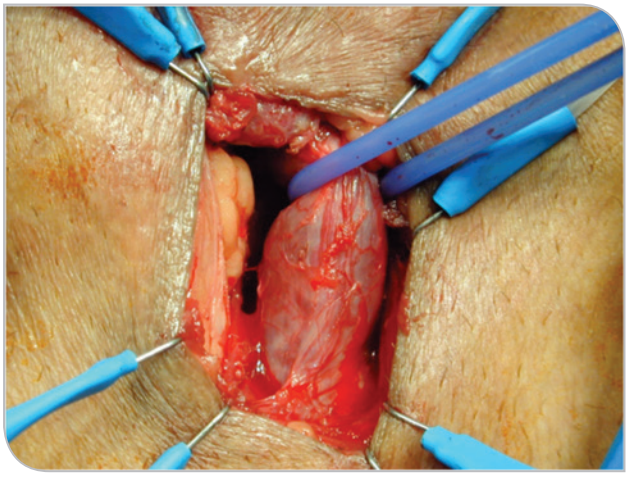


Figura 6.

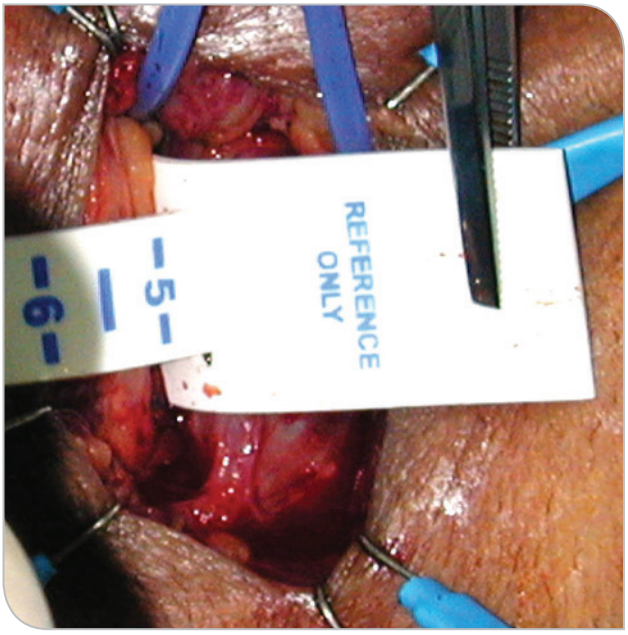


Figura 7.

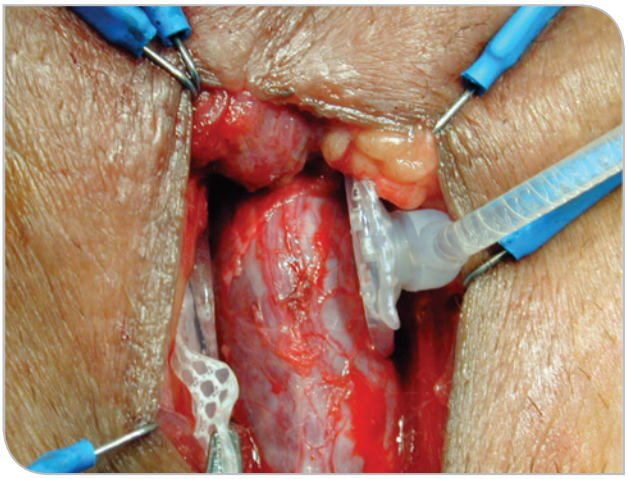
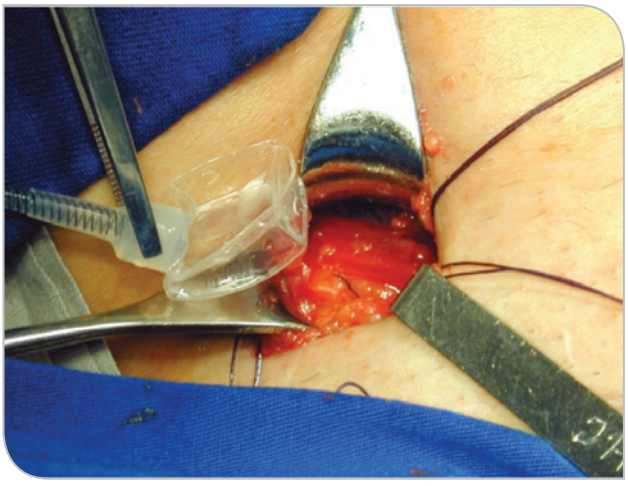


Figura 8.



Geralmente utilizamos reservatórios cuja pressão interna variava de 61 a 70 cmH_2O exceto em casos de uretras muito lesadas por eventual radioterapia quando reduzimos essa pressão. Em outras situação (uretra fibrótica, etc) podemos utilizar reservatórios de pressão superior visando melhor continência pós-operatória. Posteriormente, por meio de dissecção digital a partir da incisão abdominal em direção ao escroto, cria-se um espaço abaixo do músculo dartos (Figura 9) para inserção da bomba do esfíncter. Após inseridos o reservatório e a bomba, retorna-se à incisão perineal e através de agulha própria, a tubulação do manguito é passada através do tecido celular subcutâneo pré-pubiano para a incisão abdominal. A hemostasia é revista e a incisão perineal fechada por planos. Retorna-se então à incisão abdominal, o reservatório é preenchido com 23 mL de soro fisiológico. As tubulações são cortadas de modo a adequar sua extensão e são realizadas as conexões entre bomba e reservatório (conexão reta) e entre bomba e manguito (conexão de 90 graus) tomando-se o cuidado de perfundir as tubulações e conexões com soro fisiológico de modo a eliminar todo o ar do sistema. Ao final, a incisão abdominal é fechada por planos e desativa-se o esfíncter comprimindo-se repetidas vezes a bomba e pressionando-se o botão de desativação do sistema, localizado na bomba e palpável abaixo da pele (Figura 10).

Figura 9.

Figura 10.

O paciente é mantido durante 24 horas com um cateter de *Foley* 14 Fr colocado durante a cirurgia com exceção feita apenas àqueles pacientes submetidos simultaneamente a incisão endoscópica de anastomose uretrovesical nos quais se mantém o cateter de *Foley* 16 Fr por 4 dias. A antibioticoterapia injetável com Cefotriaxona é mantida nas primeiras 24 horas e, posteriormente, substituída por Ciprofloxacina 500 mg por via oral a cada 12 horas por um período de duas semanas.

Após a alta o paciente permanece incontinente e a continência deverá ser obtida por ativação do esfíncter após 6-8 semanas. Essa ativação é feita ambulatorialmente por meio da compressão da bomba.

Resultados da implantação do esfíncter artificial AMS 800 no tratamento da IUPPR

A maioria dos autores define continência após a implantação de esfíncter artificial como pacientes que se tornaram secos ou aqueles que utilizam até uma fralda ou absorvente por dia. Isto se baseia no fato de que em pacientes nessas condições a incontinência passa a ter mínima influência em suas atividades diárias e em suas qualidades de vida.[30]

A incontinência urinária pós-prostatectomia foi uma das indicações do esfíncter artificial desde o início de sua introdução, contudo a maioria das séries publicadas incluem pacientes com múltiplas etiologias de incontinência muitos dos quais portadores de patologias neurológicas e alterações da função de reservatório vesical.[31,32] Outros autores analisam esse tipo de tratamento para portadores de incontinência pós-ressecção endoscópica de próstata e IUPPR conjuntamente.[33,34] Embora a etiologia da incontinência possa ser semelhante em ambos os grupos já se observou diferenças significativa de resultados entre tais grupos quando tratados por meio de agentes injetáveis.[35] Outros trabalhos abordando especificamente pacientes pós-prostatectomia radical mostram resultados que incluíam pacientes tratados por meio de versões mais antigas do esfíncter artificial AMS 800[36,37]ou compilavam dados de diferentes modelos.[38] Desde o seu lançamento o AMS 800 recebeu modificações em seus componentes, a mais importante delas no formato de seu manguito que reduziu os níveis de vazamento de líquido e erosão provocados. Embora alguns trabalhos analisem especificamente o uso do AMS 800 em portadores de IUPPR geralmente trata-se de trabalhos retrospectivos que muitas vezes incluem diferentes graus de incontinência e não permitem identificar os parâmetros clínicos e urodinâmicos de muitos pacientes.[39,40] Trabalhos mais recentes analisaram especificamente o AMS 800 no tratamento da IUPPR e mostraram resultados bastante satisfatórios com recuperação da continência em quase 90% dos casos conforme mostra a tabela 1.[41,42]

Tabela 1.

Autor	Nº Pts.	Seguimento (anos)	Continentes (em %)
*Montague et al., 2001	166	3,2	75,0
*Perez; Webster, 1992	49	3,7	85,0
*Martins; Boyd, 1995	28	2,0	85,0
*Fleshner; Herschorn, 1996	30	3,0	87,0
*Mottet et al., 1998	96	1,0	86,0
Trigo-Rocha	***40***	***2,5***	***90,0***
*Marks; Light, 1989	37	3,0	94,5
*Light; Reynolds, 1992	126	2,3	96,7

Esta tabela sumariza os resultados obtidos pela maioria dos autores em pacientes submetidos à colocação do Esfíncter AMS 800 para tratamento da IUPPR.[24]

Complicações da Cirurgia

Complicações precoces estão relacionadas a infecções da prótese ou perfuração uretral e demandam a remoção completa do esfíncter para posterior reimplantação.

Complicações tardias da cirurgia ocorrem em índices bastante aceitáveis e incluem erosão, atrofia uretral ou falência mecânica do esfíncter conforme mostra a tabela 2.

Quadros de erosão uretral geralmente se iniciam por disúria e dor local. O diagnóstico pode ser confirmado por cistoscopia. Se houver apenas rubor na região do *cuff* e a mucosa estiver íntegra o tratamento poderá ser conservador por meio da desativação do esfíncter. Caso o *cuff* perfure a mucosa uretral será necessária a remoção completa do sistema para posterior recolocação. Os casos de atrofia e falência mecânica geralmente se manifestam por perda da continência urinária. Nos casos de falência mecânica a volta das perdas tem início abrupto e esta geralmente decorre de vazamento do líquido do sistema. Durante o exame físico palpa-se ao bomba do esfíncter vazia. Nos casos de atrofia geralmente perda gradual da continência e ao exame físico observa-se uma bomba cheia e funcionante. O diagnóstico é confirmado quando se observa uma baixa pressão de perdas no estudo urodinâmico. O algoritmo da figura 11 orienta a abordagem de pacientes com complicações tardias da implantação de esfíncter artificial.

Quando se diagnostica falência mecânica é recomendável a substituição de todo o esfíncter embora o ponto de vazamento mais comum seja junto ao *cuff*. Vários trabalhos na literatura apontam uma evolução contínua dos componentes do esfíncter levando a níveis atuais ao redor de 12,5% de falência mecânica.[43,44] Nos casos de atrofia uretral pode-se optar por troca do *cuff* por um de menor tamanho, troca do reservatório por outro que gere maior pressão ou ainda a colocação de um segundo *cuff* a cerca de 2 cm de distância do inicial. O uso de *cuffs* de menor diâmetro resultam em bom resultado precoce, mas geralmente se acompanham de um retorno tardio das perdas devido a maior incidência de atrofia uretral no sítio de colocação.[45] O uso de um segundo *cuff* parece melhorar os índices de continência sem aumentar os riscos de erosão da uretra que poderiam decorrer da compressão excessiva da mesma por um reservatório de maior pressão.[46,47]

Um dos grandes problemas para se realizar novo implante paciente que teve seu esfíncter removido devido a infecção ou mesmo para se colocar um segundo *cuff* em pacientes com diagnóstico de atrofia uretral consiste em se encontrar um seguimento de uretra viável que possibilite este implante. A técnica transcorpórea descrita em 2002 veio a facilitar muito esta abordagem. Esta técnica consiste em dissecar a uretra distalmente em relação ao primeiro *cuff* e conjuntamente com os corpos cavernosos. A seguir os corpos cavernosos são incisados lateralmente a uretra e o *cuff* é passado de modo a envolver a uretra assoalho dos corpos cavernosos (Figura 12). Isto propicia não só uma uretra de maior diâmetro facilitando

Tabela 2. Complicações decorrentes da implantação do AMS 800

Série	Ano	Número	Infecção (%)	Erosão (%)	Falência mecânica (%)
Elliot e Barrett	1998	160	1,8	1,0	9
Litwiller	1996	65	6,0	3,1	NR
Singh e Thomas	1996	28	10,0	0,0	NR
Gundian	1989	117	2,5	7,0	16
Marks e Light	1989	16	5,4	8,1	NR
Trigo-Rocha[24]	***2003***	***40***	***2,5***	***5,0***	***5***

a escolha do *cuff*, mas também um maior resistência da uretra especialmente em sua face dorsal. Os primeiros trabalhos utilizando esta técnica mostraram recuperação da continência em até 85% dos pacientes operados. Além disso, por possibilitar novos sítios de implantação do *cuff* permite um número maior de reoperações em relação a técnica de implantação clássica.[48]

Figura 11. Algoritmo empregado na avaliação de pacientes portadores de esfíncter artificial que apresentaram recidiva das perdas. Note que a presença de liquido na bomba sugere lesões uretrais . A presença de uma bomba vazia sugere falência mecânica que geralmente decorre de vazamento do líquido do sistema.

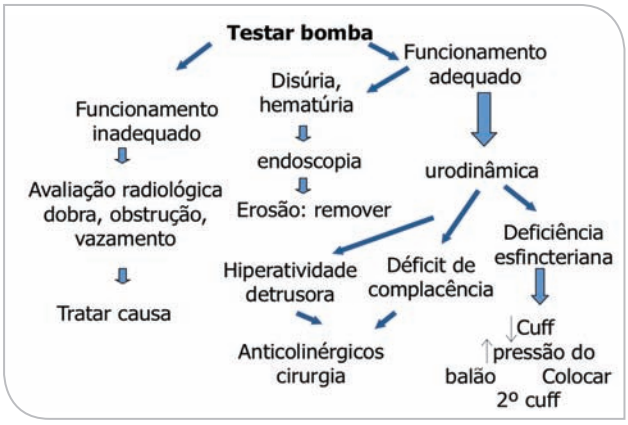
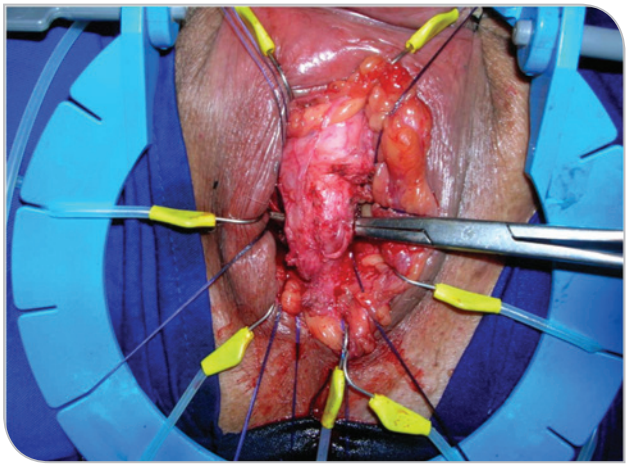


Figura 12.



Qualidade de vida

Os pacientes que atingem continência total ou aqueles que passaram a utilizar apenas uma fralda ao dia referiram uma grande melhora da qualidade de vida retornando a suas atividades normais. Muitos pacientes que passaram a utilizam uma fralda após a implantação do esfíncter o fazem por questão de segurança a fim de evitar eventuais perdas em gotas durante esforços físicos especialmente quando se encontravam com a bexiga cheia. Após a ativação do esfíncter os pacientes que adquirem continência (90%) experimentam uma melhora dramática em sua qualidade de vida.[49] Pacientes que necessitaram mais de um procedimento devido a complicações também apresentam alto índice de satisfação com o método quando readquirem a continência. A reimplantação do esfíncter após sua retirada também não apresenta maiores dificuldades sendo relatados índices de sucesso ao redor de 85%[50] e não afeta a satisfação do paciente com o tratamento.[51]

Conclusões

- A cirurgia de implantação esfíncter artificial AMS 800 é eficaz no tratamento de portadores de IUPPR com melhora significativa na continência e qualidade de vida da maioria dos pacientes dos pacientes operados.
- Trata-se de procedimento cirúrgico seguro que se acompanha de índices aceitáveis de complicações e reoperações não comprometendo o grau de satisfação dos pacientes em relação à cirurgia.
- Novas técnicas cirúrgicas, principalmente a implantação do *cuff* por via transcorpórea facilitam bastante os casos que exigem reoperação
- Existe um alto índice de satisfação e adaptação ao tratamento pela grande maioria dos pacientes.

Referências

1. Powel LL. Quality of life in men with urinary incontinence after prostate cancer surgery. J Wound Ostomy Continence Nurs 2000 May;27(3):174-8.
2. Dalkin BL, Wessells H, Cui H. A national survey of urinary and health related quality of life outcomes in men with an artificial urinary sphincter for post-radical prostatectomy incontinence. J Urol 2003 Jan;169(1):237-9.
3. Talcott JA, Rieker P, Clark JA, Propert KJ, Weeks JC, Beard CJ, et al.

Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study. J Clin Oncol 1998 Jan;16(1):275-83.
4. Catalona WJ, Basler JW. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. J Urol 1993 Sep;150(3):905-7.
5. Mathewson-Chapman M. Pelvic muscle exercise/biofeedback for urinary incontinence after prostatectomy: an education program. J Cancer Educ 1997;12(4):218-23.
6. Hammerer P, Huland H. Urodynamic evaluation of changes in urinary control after radical retropubic prostatectomy. J Urol 1997 Jan;157(1):233-6.
7. Jonler M, Madsen FA, Rhodes PR, Sall M, Messing EM, Bruskewitz RC. A prospective study of quantification of urinary incontinence and quality of life in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Urology 1996 Sep;48(3):433-40.
8. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. JAMA 2000 Jan 19;283(3):354-60.
9. Moul JW, Mooneyhan RM, Kao TC, McLeod DG, Cruess DF. Preoperative and operative factors to predict incontinence, impotence and stricture after radical prostatectomy. Prostate Cancer Prostatic Dis 1998 Sep;1(5):242-9.
10. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, Goad JR, Ohori M, Boone TB, et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. J Urol 1996 Nov;156(5):1707-13.
11. Perez LM, Webster GD. Successful outcome of artificial urinary sphincters in men with post-prostatectomy urinary incontinence despite adverse implantation features. J Urol 1992 Oct;148(4):1166-70.
12. McGuire EJ, Cespedes RD, O'Connell HE. Leak-point pressures. Urol Clin North Am 1996 May;23(2):253-62.
13. Toppercer A, Tetreault JP. Compliance of the bladder: an attempt to establish normal values. Urology 1979 Aug;14(2):204-5.
14. Woodside JR, McGuire EJ. Technique for detection of detrusor hypertonia in the presence of urethral sphincteric incompetence. J Urol 1982 Apr;127(4):740-3.
15. Griffiths D, Hofner K, van Mastrigt R, Rollema HJ, Spangberg A, Gleason D. Standardization of terminology of lower urinary tract function: pressure-flow studies of voiding, urethral resistance, and urethral obstruction. International Continence Society Subcommittee on Standardization of Terminology of Pressure-Flow Studies. Neurourol Urodyn 1997;16(1):1-18.
16. Ficazzola MA, Nitti VW. The etiology of post-radical prostatectomy incontinence and correlation of symptoms with urodynamic findings. J Urol 1998 Oct;160(4):1317-20.
17. Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP, Verhaaren M. The pathophysiology of post-radical prostatectomy incontinence: a clinical and video urodynamic study. J Urol 2000 Jun;163(6):1767-70.
18. Gomha MA, Boone TB. Voiding patterns in patients with post-prostatectomy incontinence: urodynamic and demographic analysis. J Urol 2003 May;169(5):1766-9.
19. Smith DN, Appell RA, Rackley RR, Winters JC. Collagen injection therapy for post-prostatectomy incontinence. J Urol 1998 Aug;160(2):364-7.
20. Aboseif SR, O'Connell HE, Usui A, McGuire EJ. Collagen injection for intrinsic sphincteric deficiency in men. J Urol 1996 Jan;155(1):10-3.
21. McGuire EJ, Appell RA. Transurethral collagen injection for urinary incontinence. Urology 1994 Apr;43(4):413-5.
22. Sanchez-Ortiz RF, Broderick GA, Chaikin DC, Malkowicz SB, Van Arsdalen K, Blander DS, et al. Collagen injection therapy for post-radical retropubic prostatectomy incontinence: role of Valsalva leak point pressure. J Urol 1997 Dec;158(6):2132-6.
23. Gomes CM, Broderick GA, Sanchez-Ortiz RF, Preate D, Jr., Rovner ES, Wein AJ. Artificial urinary sphincter for post-prostatectomy incontinence: impact of prior collagen injection on cost and clinical outcome. J Urol 2000 Jan;163(1):87-90.
24. Trigo-Rocha F, Gomes CM, Pompeo AC, Lucon AM, Arap S. Prospective study evaluating efficacy and safety of Adjustable Continence Therapy (ProACT) for post radical prostatectomy urinary incontinence. Urology 2006 May;67(5):965-9.
25. Lima SV, Araujo LA, Vilar FO. Further experience with the periurethral expander: a new type of artificial sphincter. Br J Urol 1997 Sep;80(3):460-2.
26. Castle EP, Andrews PE, Itano N, Novicki DE, Swanson SK, Ferrigni RG. The male sling for post-prostatectomy incontinence: mean followup of 18 months. J Urol 2005 May;173(5):1657-60.
27. Hubner WA, Gallistl H, Rutkowski M, Huber ER. Adjustable bulbourethral male sling: experience after 101 cases of moderate-to-severe male stress urinary incontinence. BJU Int 2011 Mar;107(5):777-82.
28. Marks JL, Light JK. Management of urinary incontinence after prostatectomy with the artificial urinary sphincter. J Urol 1989 Aug;142(2 Pt 1):302-4.
29. Montague DK. The artificial urinary sphincter (AS 800): experience in 166 consecutive patients. J Urol 1992 Feb;147(2):380-2.
30. Litwiller SE, Kim KB, Fone PD, White RW, Stone AR. Post-prostatectomy incontinence and the artificial urinary sphincter: a long-term study of patient satisfaction and criteria for success. J Urol 1996 Dec;156(6):1975-80.
31. Fishman IJ, Shabsigh R, Scott FB. Experience with the artificial urinary sphincter model AS800 in 148 patients. J Urol 1989 Feb;141(2):307-10.
32. Goldwasser B, Furlow WL, Barrett DM. The model AS 800 artificial urinary sphincter: Mayo Clinic experience. J Urol 1987 Apr;137(4):668-71.
33. Litwiller SE, Kim KB, Fone PD, White RW, Stone AR. Post-prostatectomy incontinence and the artificial urinary sphincter: a long-term study of patient satisfaction and criteria for success. J Urol 1996 Dec;156(6):1975-80.
34. Montague DK, Angermeier KW. Postprostatectomy urinary incontinence: the case for artificial urinary sphincter implantation. Urology 2000 Jan;55(1):2-4.
35. Smith DN, Appell RA, Rackley RR, Winters JC. Collagen injection therapy for post-prostatectomy incontinence. J Urol 1998 Aug;160(2):364-7.
36. Barrett DM, Furlow WL. Radical prostatectomy incontinence and the AS791 artificial urinary sphincter. J Urol 1983 Mar;129(3):528-30.
37. Gousse AE, Madjar S, Lambert MM, Fishman IJ. Artificial urinary sphincter for post-radical prostatectomy urinary incontinence: long-term subjective results. J Urol 2001 Nov;166(5):1755-8.
38. Light JK, Reynolds JC. Impact of the new cuff design on reliability of the AS800 artificial urinary sphincter. J Urol 1992 Mar;147(3):609-11.
39. Fleshner N, Herschorn S. The artificial urinary sphincter for post-radical prostatectomy incontinence: impact on urinary symptoms and quality of life. J Urol 1996 Apr;155(4):1260-4.
40. Klijn AJ, Hop WC, Mickisch G, Schroder FH, Bosch JL. The artificial urinary sphincter in men incontinent after radical prostatectomy: 5 year actuarial adequate function rates. Br J Urol 1998 Oct;82(4):530-3.
41. Mottet N, Boyer C, Chartier-Kastler E, Ben Naoum K, Richard F, Costa P. Artificial urinary sphincter AMS 800 for urinary incontinence after radical prostatectomy: the French experience. Urol Int 1998;60 Suppl 2:25-9.
42. Trigo RF, Gomes CM, Mitre AI, Arap S, Srougi M. A prospective study evaluating the efficacy of the artificial sphincter AMS 800 for the treatment of postradical prostatectomy urinary incontinence and the correlation between preoperative urodynamic and surgical outcomes. Urology 2008 Jan;71(1):85-9.
43. Elliott DS, Barrett DM. Mayo Clinic long-term analysis of the functional durability of the AMS 800 artificial urinary sphincter: a review of 323 cases. J Urol 1998 Apr;159(4):1206-8.
44. Haab F, Trockman BA, Zimmern PE, Leach GE. Quality of life and continence assessment of the artificial urinary sphincter in men with minimum 3.5 years of followup. J Urol 1997 Aug;158(2):435-9.
45. Webster GD, Sihelnik SA. Troubleshooting the malfunctioning Scott artificial urinary sphincter. J Urol 1984 Feb;131(2):269-72.
46. Brito CG, Mulcahy JJ, Mitchell ME, Adams MC. Use of a double cuff AMS800 urinary sphincter for severe stress incontinence. J Urol 1993 Feb;149(2):283-5.
47. Kowalczyk JJ, Spicer DL, Mulcahy JJ. Long-term experience with the double-cuff AMS 800 artificial urinary sphincter. Urology 1996 Jun;47(6):895-7.
48. Hampel C, Gillitzer R, Wiesner C, Thuroff JW. [Established treatment options for male stress urinary incontinence]. Urologe A 2007 Mar;46(3):244-6.
49. Haab F, Trockman BA, Zimmern PE, Leach GE. Quality of life and continence assessment of the artificial urinary sphincter in men with minimum 3.5 years of followup. J Urol 1997 Aug;158(2):435-9.
50. Motley RC, Barrett DM. Artificial urinary sphincter cuff erosion. Experience with reimplantation in 38 patients. Urology 1990 Mar;35(3):215-8.
51. Frank I, Elliott DS, Barrett DM. Success of de novo reimplantation of the artificial genitourinary sphincter. J Urol 2000 Jun;163(6):1702-3.

Capítulo 132

Dr. Carlos Teodósio Da Ros

Próteses penianas

Palavras-chaves: fisiologia da ereção, disfunção erétil, fatores de risco

Introdução

Apesar dos grandes avanços terapêuticos das duas últimas décadas, o emprego de prótese peniana (PP) no tratamento da disfunção erétil (DE) continua sendo um procedimento seguro, de fácil realização e que se tornou rotina nos consultórios urológicos.[1] É considerada terceira linha de tratamento após tentativa e falha ou recusa de terapias menos invasivas.[2] Deve ser sempre indicada em casos de DE de origem orgânica, quando não há resposta ou há recusa a outras alternativas terapêuticas, como os medicamentos orais, farmacoterapia intracavernosa, tratamento intrauretral ou vacuoterapia. Quando comparados a essas formas de tratamento, os pacientes com prótese peniana apresentam as maiores taxas de sucesso e satisfação.[3-7] A satisfação dos pacientes está diretamente ligada a vários parâmetros, como: a expectativa desses pacientes e de suas parceiras, atitudes das parceiras e à presença ou não de complicações.[8] O índice de satisfação de pacientes e parceiras chega a 90%, assim como a taxa de sugestão dessa forma de tratamento a outras pessoas ultrapassa 90%.[9-11]

Tipos de próteses

Existem fundamentalmente dois tipos de próteses penianas, que são as semirrígidas ou maleáveis, e as infláveis ou hidráulicas, de dois e três volumes (Tabela 1).

As próteses maleáveis, que são variações do modelo descrito por *Small-Carrion*[12], não mais necessitam de um grande número de peças na sala cirúrgica, pois os modelos apresentam extensões que podem ser colocadas na porção proximal da haste (porção crural), facilitando a adequação do tamanho. A porção externa das hastes é de silicone, e o que promove sua maleabilidade é uma trança de prata ou aço inoxidável no seu interior. Essas próteses são bastante confiáveis e com baixa taxa de complicações mecânicas. As desvantagens são a permanente "ereção" e o risco de erosão peniana, principalmente em pacientes diabéticos ou traumatizados medulares, fatores atribuídos à falta de sensibilidade local.[13-15] Existe ainda uma prótese semirrígida articulada (Spectra®, AMS), que apresenta como vantagem sobre as demais uma menor "memória", permitindo mantê-la mais encurvada, tanto para cima como para baixo ou para os lados.[16]

As próteses infláveis consistem num par de cilindros hidráulicos que são implantados da mesma maneira que as próteses semirrígidas. Nas PP de dois volumes (Ambicor®, AMS; Excel®, Coloplast), há uma bomba, que fica posicionada na bolsa escrotal e que, ao ser comprimida, promove o deslocamento do líquido do pequeno reservatório presente na base da haste para o compartimento central de cada cilindro, levando assim, a uma rigidez da prótese e, consequentemente, do pênis. Para esvaziá-la, faz-se necessária a transferência do líquido novamente para os reservatórios. Essas próteses apresentam alta taxa de sucesso e baixo índice de revisões por problemas mecânicos.[17] Nos modelos de três volumes (Titan®, Coloplast; 700CX®, CXR® e LGX®, AMS), além da bomba, também há o reservatório do líquido, que é colocado num espaço criado na região retropúbica. Como a quantidade de líquido é maior do que nos outros modelos de próteses

infláveis, a rigidez pode ser de melhor qualidade.[18]

Também a flacidez fica mais próxima do "natural".[19,20] Como desvantagem em relação às maleáveis, a taxa de complicações mecânicas é maior, necessitando um maior número de revisões cirúrgicas.[16]

Tabela 1. Alguns tipos de próteses disponíveis no mercado.

Próteses maleáveis	Próteses infláveis 2 volumes	Próteses infláveis 3 volumes
AMS 600 e 650	Ambicor (AMS)	AMS 700 CX, CXR e LGX
Genesis (Coloplast)	Excel (Coloplast)	Titan (Coloplast)
Tube (Promedon)		
Spectra (AMS)		

Acesso cirúrgico

Há várias maneiras de implantar uma prótese. O acesso preferido, que pode ser empregado em praticamente todos os tipos de próteses, é o penoescrotal. Esse acesso permite melhor exposição dos corpos cavernosos e facilita o posicionamento da bomba no escroto, bem como evita danos aos nervos dorsais penianos. Como desvantagem, a colocação do reservatório retropúbico se faz às cegas. Aproximadamente 85% das próteses penianas são colocados por esta via.[21,22]

O acesso perineal é mais difícil, mas cosmeticamente é adequado, pois não deixa cicatrizes no pênis. Esta via, embora seja uma técnica mais laboriosa, parece diminuir a incidência de edema e hematoma da bolsa escrotal no pós-operatório, além de permitir melhor acesso à porção proximal dos corpos cavernosos, facilitando sua dilatação, e menor necessidade de analgesia, quando comparada com a via penoescrotal, e ainda produz um efeito cosmético superior. O implante subcoronal fica reservado a alguns tipos de próteses articuladas.[16]

O procedimento, independentemente da via de acesso, pode ser realizado com anestesia geral, raquidiana ou mesmo local.[23]

Indicação e seleção dos pacientes

O candidato ideal ao implante de prótese peniana é aquele portador de DE orgânica que não responde a outra forma de tratamento, ou que não pode fazer uso de inibidores da fosfodiesterase 5, ou que não aceita outra alternativa, como a injeção intracavernosa. Não deve ser indicado a pacientes que apresentam DE circunstancial, reversível ou temporária. Os portadores de DE de origem psicogênica podem ser candidatos em casos excepcionais, somente se a terapia sexual falhar, e a recomendação da alternativa deverá vir sempre do terapeuta sexual.[2,24]

Existem múltiplas variáveis que levam à escolha do tipo de PP que deve ser empregada a cada paciente: expectativas e necessidades do paciente/casal, custos e experiência do cirurgião. Se o paciente deseja uma prótese simples, de fácil manuseio, confiável e de baixo custo, então a ideal é uma semirrígida. Por outro lado, se o indivíduo valoriza uma flacidez e ereção mais naturais, seria mais adequada uma prótese inflável. Para o implante destas, também é necessário valorizar: motivação, inteligência e destreza manual. Pacientes com doença de Parkinson, artrite severa ou esclerose múltipla não deveriam ser candidatos a implante de próteses infláveis.[2,16]

A prótese peniana está também indicada a pacientes portadores de doença de Peyronie com curvatura complexa e com DE, e também a pacientes com priapismo recidivante ou isquêmicos com DE subsequente.[25,26]

Preparo pré-operatório e perioperatório

O preparo pré-operatório é direcionado a prevenção de infecção, fundamentalmente. Não deve haver nenhuma infecção vigente no organismo. Antibióticos de amplo espectro são empregados desde o período pré-operatório até o sétimo dia após o implante. Pacientes diabéticos devem ter sua glicemia controlada. A tricotomia, quando indicada, é realizada imediatamente antes do procedimento, e deve-se escovar a genitália, utilizando um degermante tópico (iodopovidina ou clorohexidina), por, no mínimo, 8 minutos. Durante o procedimento, o trânsito no interior da sala cirúrgica deve ser restringido ao máximo. Quando os corpos cavernosos estão expostos, deve-se irrigá-los com soluções contendo antibióticos (gentamicina), para reduzir a concentração de patógenos no campo operatório. Também deve-se ter cuidado para que os componentes da prótese não entrem em contato com a pele do paciente.[27] Uma sonda vesical poderá ser colocada em casos selecionados para facilitar a identificação da uretra e corpo esponjoso, mas deverá ser retirada imediatamente após o procedimento. A atividade sexual poderá ser iniciada aproximadamente 4 semanas após o procedimento.[28]

Complicações

As complicações pós-operatórias do implante de prótese podem ser divididas em médicas e mecânicas (Tabela 2). Dentre as médicas, infecção é a mais grave e ocorre em até 3% dos casos.[27] Requer a remoção das próteses, lavagem copiosa dos corpos cavernosos e drenagem destes, bem como o emprego de antibióticos tópicos e endovenosos. Normalmente aguarda-se 3 meses para o novo implante, o que gera ansiedade, encurtamento do pênis e dificuldade técnica para o reimplante, atribuída à fibrose. Com o intuito de abreviar todo esse tipo de complicação, pode-se empregar o procedimento de resgate, no qual 3 dias após a remoção das próteses implantam-se novas hastes.[29,30] O resgate imediato também tem sido indicado, pois imediatamente após a remoção das hastes

e lavagem dos corpos cavernosos implanta-se uma nova prótese.[31] Pode ocorrer erosão dos componentes da prótese através da uretra, corpos cavernosos ou esponjoso. Isso geralmente está associado ao dano tecidual durante o procedimento, ou infecção, diabetes mellitus, lesão de medula espinhal ou próteses muito grandes. A vantagem do procedimento de resgate, quando factível, é a manutenção do tamanho do pênis, pois não ocorrerá intensa fibrose cicatricial e haverá facilidade do procedimento cirúrgico, bem como restauração da atividade sexual mais precocemente. Quando da reintervenção em um pênis que apresenta fibrose, o cirurgião deverá estar atento ao desafio. Os procedimentos tradicionais são a remoção de todo tecido fibrótico, extensas corporotomias para facilitar o acesso e excisão da fibrose e o uso eventual de enxertos para recobrir as próteses por falta de túnica albugínea.[32,33] As contraindicações para o procedimento de resgate são: mau estado geral do paciente (septicemia, cetoacidose, etc.), importante necrose tecidual e erosão da uretra pela prótese infectada.[34] Atualmente há próteses recobertas por antibiótico ou com cobertura que absorve melhor o medicamento, cujo objetivo é diminuir ainda mais as chances de infecção.[20,35-37] Este talvez tenha sido o mais importante avanço nas próteses penianas.[28,38,39]

Também os pacientes referem diminuição da sensibilidade, por uma razão ainda não bem explicada, assim como dor persistente. A dor peniana pós-implante de prótese ocorre com uma frequência variável, porém, geralmente é de curta duração, isto é, menos de 30 dias. A origem da dor muitas vezes não é completamente esclarecida, mas pode ser causada por um posicionamento incorreto das hastes, próteses de dimensões inadequadas (superdimensionada), infecção subclínica, neuropatia ou mesmo ansiedade. Aceita-se também que a dor possa ter etiologia isquêmica, o que ocorreria principalmente em pacientes com arteriosclerose. A remoção da prótese em função de dor incontrolável ocorre em raríssimas situações. É preconizada a administração intracorpórea das drogas (anestésicos e corticoides). A duração da analgesia aumenta progressivamente entre as aplicações até o completo desaparecimento da dor.[40-42]

Os problemas mecânicos dizem respeito a funcionamento inadequado de um dos componentes da prótese. Os erros de tamanho levam a erosão, dor ou síndrome do "Concorde", na qual a glande não fica sustentada pelas hastes, por serem muito curtas. As hastes devem preencher completamente os corpos cavernosos. Se a haste for menor, a glande ficará caída (síndrome SST ou Concorde), e se for maior, poderá levar a dor e erosão[43,44], e ainda a problemas mecânicos, como vazamentos e fratura das hastes, que ocorrem em até 15% dos casos em 5 anos e 30% em 10 anos.[38] Todos esses problemas exigem reintervenção cirúrgica, e, muitas vezes, substituição das próteses. A troca da prótese aumenta muito a chance de infecção, podendo se aproximar de 20%; então todos os cuidados antissépticos devem ser levados em conta.[27,45]

No intraoperatório, pode ocorrer perfuração da uretra ou da crura, e cruzamento da haste para o corpo cavernoso contralateral, na porção proximal. No primeiro caso, é importante redilatar os corpos cavernosos e reinserir as próteses adequadamente. No caso das perfurações no nível da crura, pode-se fazer uma abordagem perineal com fechamento da túnica albugínea ou colocação de uma "fronha" de Gore-tex ou Dacron para fixação da haste.[46] No caso de perfurações de uretra, o procedimento deve ser abortado, ou colocar apenas uma haste no lado contralateral com colocação de uma sonda vesical suprapúbica.[20,47-49]

Tabela 2. *Complicações pós-operatórias das próteses penianas.*

Complicações médicas	Complicações mecânicas
Infecção	Rigidez insuficiente
Fibrose	Vazamento
Perfuração ou erosão	Fratura da haste
Diminuição da sensibilidade	Autoenchimento
Dor persistente	Deslocamento de componentes
Parafimose	Sub ou superdimensionamento

É importante lembrar sempre que o implante de prótese peniana tem a finalidade única de fornecer rigidez suficiente para o coito. Temos a obrigação de desfazer qualquer exagero de expectativas por parte dos pacientes e parceiras, como, por exemplo, aumento do comprimento ou espessura penianos.[50,51]

Referências

1. Montague DK. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. Urol Clin North Am 2011; 38 (2): 217-25.
2. Hellstrom WJG, Montague DK, Moncada I, Carson C, Minhas S, Faria G, Krishnamurti S. Implants, mechanical devices and vascular surgery for erectile dysfunction. J Sex Med 2010; 7: 501-23.
3. Rajurkar A, Dhabuwala CB. Comparison of satisfaction rates and erectile function in patients treated with sildenafil, intracavernous prostaglandin E1 and penile implant surgery for erectile dysfunction in urology practice. J Urol 2003; 170 (1): 159-63.
4. Megas G, Papadopoulos G, Stathouros G, Moschonas D, Gkialas I, Ntoumas K. Comparison of efficacy and satisfaction profile between penile prosthesis implantation and oral PDE5 inhibitor tadalafil therapy in men with nerve-sparing radical prostatectomy erectile dysfunction. BJU Int 2012 (epub ahead print).
5. Wilson SK, Cleves M, Delk JR. Long term results with hydroflex and dynaflex penile prostheses: device survival comparison to multicomponent inflatables. J Urol 1996; 155 (5): 1621-3.
6. Natali A, Olianas R, Fisch M. Penile implantation in Europe: successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. J Sex Med. 2008 Jun: 5:1503-12.
7. Mulhall JP, Ahmed A, Branch J, Parker M. Serial assessment of efficacy and satisfaction profiles following penile prosthesis surgery. J Urol. 2003 Apr: 169: 1429-33.
8. Bernal RM, Henry GD. Contemporary patient satisfaction rates for three piece inflatable penile prostheses. Adv Urol 2012 (epub ahead print).

9. Bettocchi C, Palumbo F, Spilotros M, Lucarelli G, Palazzo S, Battaglia M, Selvaggi FP, Ditonno P. Patient and partner satisfaction aftr AMS inflatable penile prosthesis implant. J Sex Med 2010; 7 (1): 304-9.
10. Holloway FB. Farah RN. Intermediate term assessment of the reliability function and patient satisfaction with the AMSs700 ultrex penile prosthesis. J Urol 1997; 157 (5): 1687-91.
11. Xuan XJ, Wang DH, Sun P, Mei H. Outcome of implanting penile prosthesis for treating erectile dysfunction: experience with 42 cases. Asian J Androl. 2007: 9: 716-9.
12. Small MP, Carrion HM, Gordon JA. Small-Carrion penile prosthesis. New implant for management of impotence. Urology 1975; 5 (4): 479-86.
13. Steidle CP, Mulcahy JJ. Erosion of penile prosteses: a complication of urethral catheterization. J Urol 1989; 142 (3): 736-9.
14. Rossier AB, Fam BA. Indication and results of semirigid penile prostheses in spinal cord injury patients: long-term followup. J Urol 1984; 131 (1): 59-62.
15. Zermann DH, Kutzenberger J, Sauerwein D, Schubert J, Loeffler U. Penile prosthetic surgery in neurologically impaired patients: long-term followup. J Urol 2006; 175 (3): 1041-4.
16. Montague DK. Prosthetic surgery for erectile dysfunction. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novich AC, Partin AW, Peters CA. Campbell Walsh Urology. 10th Ed. Elsevier Saunder. Philadelphia. Chapter 27, pages 780-91.
17. Lux M, Reyes-Vallejo L, Morgentaler A, Levine LA. Outcomes and satisfaction rataes for the redesigned 2-piece penile prosthesis. J Urol 2007; 177 (1): 262-6.
18. Wang SJ, Chen KK, Lin AT, Young ST, Chang LS. Hardness evaluation of penile prostheses. Int J Urol 2006; 13 (5): 569-72.
19. Henry GD, Jennermann C, Eid JF. Evaluation of satisfaction and axial rigidity with Titan XL cylinders. Adv Urol 2012 (epub ahead print).
20. Sadeghi-Nejad H. Penile prosthesis surgery: a review of prosthetic devices and associated complications. J Sex Med 2007; 4: 296-309.
21. Henry GD, Laborde E. A review of surgical techniques for impending distal erosion and intraoperative penile implant complications: part 2 fo a 3-part review series on penile prosthetic surgery. J Sex Med 2012; 9: 927-36.
22. Montague DK, Angermeier KW. Surgical approaches for penile prosthesis implantation: penoscrotal vs infrapubic. Int J Impot Res 2003; 15 (suppl 5): S134-5.
23. Da Ros CT, Busato W, Winckler JA, Bonfanti A, Sogari PR, Lisboa JF, Telöken C, Souto CAV. Anestesia local no implante de prótese peniana. Arquivos Catarinenses de Medicina 1992; 21(1): 11-4.
24. Vickers MA Jr, de Nobrega AM, Dluhy RG. Diagnosis and treatment of psychogenic erectile dysfucntion in a urological setting: outcomes of 18 consecutive patients. J Urol 1993; 149 (5): 1258-61.
25. Zheng DC, Yao HJ, Zhang K, Xu MX, Chen Q, Chen YB, Cai ZK, Lu MJ, Wang Z. Unsatisfactory outcomes of prolonged ischemic priapism withou early surgycal shunts: ouc clinical experience and a review of the literature. Asian J Androl 2013; 15 (1): 75-8.
26. Segal RL, Readal N, Pierorazio PM, Burnett AL, Bivalacqua TJ. Corporal Burnett "Snake" surgical maneuver for the treatment of ischemic priapism: long term follow up. J Urol 2013; 189: 1025-9.
27. Hinds PR, Wilson SK, Dadeghi-Nejad H. Dilemmas of inflatable penile prosthesis revision surgery: what practiesc achieve the best outcomes and the lowest infection rates? J Sex Med 2012; 9 (10): 2483-91.
28. Mandava SH, Serefoglu EC, Freier MT, Wilson SK, Hellstrom WJ. Infection retardant coated inflatable penile prostheses decrease the incidence of infection: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2012; 188 (5): 1855-60.
29. Teloken C, Souto JC, Da Ros CT, Thorell E, Souto CAV. Prosthetic penile infection: "rescue procedure" with rifamycin. J Urol 1992; 148 (6): 1905-6.
30. Da Ros CT. Procedimento de resgate na infecção da prótese peniana. Urol Contemp 2004, 4: 225-7.
31. Mulcahy JJ. Penile prosthesis infection: progress in prevention and treatment. Curr Urol Rep 2010; 11 (6): 400-4.
32. Martinez-Salamanca JI, Mueller A, Moncada I, Carballido J, Mulhall JP. Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: a state of the art review. J Sex Med 2011; 8: 1880-9.
33. Sansalone S, Garaffa G, Dkinovc R, Antonini G, Vespasiani G, Ieria FP, Cimino S, Loreto C, Ralpha DJ. Simultaneous total corporal reconstruction and implantation of a penile prosthesis in patients with erectile dysfucntion and sever fibrosis of the corpora cavernosa. J Sex med 2012; 9 (7): 1937-44.
34. Mulcahy JJ, Brant MD, Ludlow JK. Management of infected penile implants. Tech Urol 1995; 1 (3): 115-9.
35. Serefoglu EC, Mandava SH, Gkokce A, Chouhan JD, Wilson SK, Hellstrom WJ. Long term revision rate due to infection in hydrophilic coated inflatable penile proshteses: 11 year follow up. J Sex Med 2012; 9 (8): 2182-6.
36. Wilson SK, Costerton JW. Biofilm and penile prosthesis infection in the era of coated implants: a review. J Sex Med 2012; 9 (1): 44-53.
37. Dhabuwala C, Sheth S, Zamzow B. Infection rates of rifampin/gentamicin-coated Titan Coloplast penile implants. Comparison with Inhibizone-impregnated AMS penile implants. J Sex Med 2011; 8 (1): 315-20.
38. Carson CC, Mulcahy JJ, Govier FE. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long term multicenter study. J Urol 2000; 164: 376-80.
39. Droggin D, Shabsigh R, Anastasiadis AG. Antibiotic coating reduces penile prosthesis infection. J Sex Med 2005; 2 (4): 565-8.
40. Kaufman JJ, Lindner A, Raz S. Complications of penile prosthesis surgery for impotence. J Urol 1982; 128: 1192-4.
41. Kibler RF, Nathan PW. Relief of pain and paresthesia by nerve block distal to a lesion. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 51-2.
42. Pioner GT, Da Ros, CT, Teloken C, Grossi A, Sogari PR, Souto CAV. Dor peniana persistente após o implante de prótese: experiência inicial. J Bras Urol 1996; 22: 31-2.
43. Montague DK, Angermeier KW. Current status of penile prosthesis implantation. Curr Urol Rep 2000; 1 (14): 291-6.
44. Montague DK, Angermeier KW. Contemporary aspects of penile prosthesis implantation. Urol Int 2003; 70 (2): 141-6.
45. Bartley J, Zimmerman WB, Dhabuwala CB. Inflatable penile prosthesis and salvage protocol for mechanical failure: is it really necessary? J Sex Med 2012; 9: 2175-81.
46. Mulcahy JJ. A technique of maintaining penile prosthesis position to prevent proximal migration. J Urol 1987; 137 (2): 294-6.
47. Henry GD, Laborde E. A review of surgical techniques for impending distal erosion and intraoperative penile implant complications: part 2 of a 3-part review series on penile prosthetic surgery. J Sex Med 2012; 9: 927-36.
48. Carson CC, Noh CH. Distal penile prosthesis extrusion: treaatment with distal corporoplasty or Gortex windsock reinforcement. Int J Impot Res 2002; 14 (2): 81-4.
49. Szostak MJ, Del Pizzo JJ, Sklar GN. The plug and patch: a new technique for repair of corporal perforation during placement of penile prosthesis. J Urol 2000; 163 (4): 1203-5.
50. Montague DK: Penile prosthesis. An overview. Urol Clin North Am 1989; 16:7-15.
51. Becker AJ, Stief CG, Stadler TC. Erectile dysfunction after radical prostatectomy. Aktuelle Urol 2009; 40 (5): 289-93.

Capítulo 133

Dr. Cássio Luis Zanettini Riccetto
Dra. Elaine Bronzatto
Dra. Juliane de Fátima Agostini Tiecher

Reconstrução vaginal e abdominal para prolapso pélvico

Palavras-chave: prolapso vaginal, cistocele, retocele, prolapso uterino, assoalho pélvico, colporrafia, histerectomia, cúpula vaginal, incontinência urinária, próteses, *sling*

Introdução

Atualmente, considera-se que o risco de surgimento de prolapsos urogenitais dobra a cada década de vida. Estima-se que, aproximadamente, 11% das mulheres realizarão tratamento cirúrgico do prolapso urogenital e/ou da incontinência urinária durante sua vida. No Departamento de Tocoginecologia do Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas, a incidência de prolapso urogenital pós-histerectomia foi de, aproximadamente, 3,4 por 1.000 histerectomias na década de 80 a 90.[1]

Aspectos etiológicos

A causa do prolapso urogenital é multifatorial, resultante da perda do suporte dos órgãos pélvicos, mantido por uma interação complexa entre o elevador do ânus, a vagina e o tecido conjuntivo, bem como o dano neurológico de alongamento dos nervos pudendos que pode ocorrer durante o parto. Um ou mais órgãos pélvicos pode se deslocar da localização anatômica normal, podendo associar-se com incontinência urinária ou alterações evacuatórias.[2-4]

O tônus normal do músculo elevador do ânus e a profundidade adequada da vagina permitem que sua porção superior permaneça em posição quase horizontal quando a mulher está em posição ortostática, aposta contra o platô do elevador do ânus. Tal efeito se intensifica quando ocorre aumento da pressão abdominal. De forma contrária, quando o músculo elevador do ânus perde seu tônus, o hiato genital se amplia, permitindo a protrusão das vísceras pélvicas, que perdem seu suporte. Nessa situação, o suporte das estruturas pélvicas passa a depender, progressivamente, dos elementos ligamentares e fasciais, os quais, caso insuficientes, determinarão o agravamento progressivo do prolapso urogenital.[2]

Vários fatores podem causar mudanças qualitativas e quantitativas no tecido conjuntivo que fornece suporte para os órgãos pélvicos. Os tecidos conjuntivos são compostos de uma matriz extracelular, na qual as fibras colágenas e elásticas são os componentes mais importantes. Vários estudos demonstraram que o colágeno e as fibras elásticas estão diminuídos nos ligamentos uterossacro e na parede vaginal, bem como o aumento da atividade elastolítica em pacientes com prolapso vaginal.[3,5-7]

O colágeno, em especial dos tipos I, II e V, constitui o principal componente estrutural do epitélio vaginal e da fáscia endopélvica. Os colágenos I e II conferem resistência e elasticidade, respectivamente, e o colágeno tipo V é encontrado em menor quantidade, ainda sem função adequadamente conhecida.[3]

A elastina é primariamente produzida na vida fetal, de modo que quando danificada, o tecido de reparo poderá ser disfuncional. O único momento da vida no qual existe *turnover* de elastina é durante a gravidez. Dessa forma, algumas pacientes com síntese deficiente de elastina poderão tornar-se mais vulneráveis ao desenvolvimento de prolapso vaginal após a gestação.[3,8] Atualmente já se determinou que a integridade do tecido conjuntivo depende da expressão genética da *lysyl* oxidase (LOX), uma enzima extracelular relacionada com a síntese do colágeno e fibras de elastina, além da expressão de algumas proteínas, como a FIB-5. A LOX e a FIB-5 encontram-se recorrentemente pouco expressas em mulheres com prolapsos.[8] Assim como observado na síndrome de Marfan e Ehlers-Danlos, doenças

que apresentam falhas no tecido conjuntivo relacionam-se com maior probabilidade de disfunções do assoalho pélvico e prolapsos. Estes fatos sugerem a possibilidade de que o prolapso de órgãos pélvicos se desenvolva a partir da alteração da tensão sobre o tecido conjuntivo, em pacientes geneticamente predispostas.[3,5,8]

Dados recentes do Centro de Controle de Doenças (CDC) e da Organização Mundial da Saúde (OMS)[9] indicam que, no mundo, existem 300 milhões de adultos obesos. Uma pesquisa realizada nos Estados Unidos (NHANES) com resultados publicados em 2010 confirmou que a obesidade acomete 33,8% da população geral, sendo presente em 35,5% na população feminina. A obesidade encontra-se envolvida no aparecimento e ou agravamento de diversas doenças que apresentam alta incidência no século XXI e também é considerada importante no desenvolvimento das disfunções do assoalho pélvico, tais como a incontinência urinária e o prolapso dos órgãos pélvicos.[10,11] Num estudo prospectivo envolvendo mulheres na pós-menopausa foi encontrada associação positiva entre o aumento de peso e prolapsos. Mulheres com sobrepeso apresentaram um aumento significativo na ocorrência de prolapso uterino de 31%, de retocele 38% e de cistocele de 39%. Nas mulheres obesas este acréscimo significativo foi ainda maior com valores de 40%, 75% e 57%, respectivamente. A circunferência abdominal maior que 88 cm também representou acréscimo de 17% nos prolapsos vaginais anteriores e posteriores.[12] De mesma maneira, mulheres com IMC maior que 25 apresentam maior probabilidade de necessitarem de tratamento cirúrgico para tratamento da patologia.[13-16]

Fatores obstétricos influenciam fortemente o desenvolvimento dos prolapsos dos orgãos pélvicos. Num grande estudo prospectivo (*Oxford Family Planning Study*), foram analisadas 17.064 mulheres acompanhadas em 17 grandes clínicas de planejamento familiar na Inglaterra e Escócia, recrutadas entre 1968 e 1974. Estas foram acompanhadas até 1994, demonstrando-se que o número de partos, corrigidos os fatores idade e período de coleta de dados, apresentou-se como o mais importante fator de risco para o desenvolvimento de prolapsos. Comparado com nuligestas, as pacientes com dois partos apresentaram risco 8,4 vezes maior de desenvolvimento de prolapso genital. O aumento no risco é progressivo nas pacientes com quatro partos ou mais, sendo 1,3 vezes maior em mulheres com dois partos. [11] O estudo *The Women's Health Initiative* também concluiu haver aumento do risco de desenvolvimento de prolapso de órgãos pélvicos após o primeiro parto, e aumento progressivo de 10% a 20 % nos partos subsequentes.[12]

Os estudos são ainda contraditórios quando se trata de outras características obstétricas, como fator de risco para prolapsos genitais. A gestação, a idade da primeira gestação, o tempo prolongado de trabalho de parto, o parto operatório vaginal (fórcipe) e o peso de feto ao nascer são apresentados como fatores de risco na maioria dos estudos, porém mais evidências são necessárias para a confirmação destes dados.[17] Um estudo de coorte prospectivo com 1.011 mulheres mostrou que o parto vaginal espontâneo aumenta a incontinência urinária de esforço (OR 2,9; 95% IC 1,5-5,5) comparado à cesárea sem trabalho de parto, bem como o prolapso vaginal (OR 5,6; 95% IC 2,2-14,7). No mesmo estudo, o parto vaginal cirúrgico aumentou, significantemente, a probabilidade de prolapso (OR 7,5; 95% IC 2,7-20,9).[6]

Existem diversos outros fatores de risco potenciais para o desenvolvimento de prolapso dos órgãos pélvicos, tais como: formato da pelve óssea, etnia, atividades de lazer ou trabalho que envolvam levantar pesos, tabagismo, histerectomia prévia e o uso de bloqueadores seletivos de estrogênio, tais como o tamoxifeno e raloxifeno.[17,18]

De forma didática, os fatores etiológicos envolvidos com o surgimento de prolapso dos órgãos pélvicos podem ser agrupados da seguinte forma:

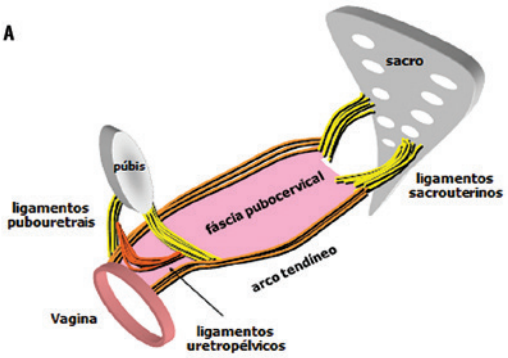
- **Fatores predisponentes:** raciais (mulheres negras têm menor risco de desenvolvimento de prolapso que aquelas da raça branca) e genéticos (relacionados às características do arcabouço conjuntivo e muscular do assoalho pélvico);
- **Fatores iniciantes:** gestações, partos vaginais, miopatias e neuropatias;
- **Fatores promotores:** obesidade, tabagismo, doenças pulmonares crônicas, constipação intestinal e esforço físico acentuado e repetitivo;
- **Fatores agravantes:** idade, menopausa e medicações, especialmente aquelas com interferência sobre o metabolismo dos tecidos muscular e conjuntivo (exemplo: corticosteroides).

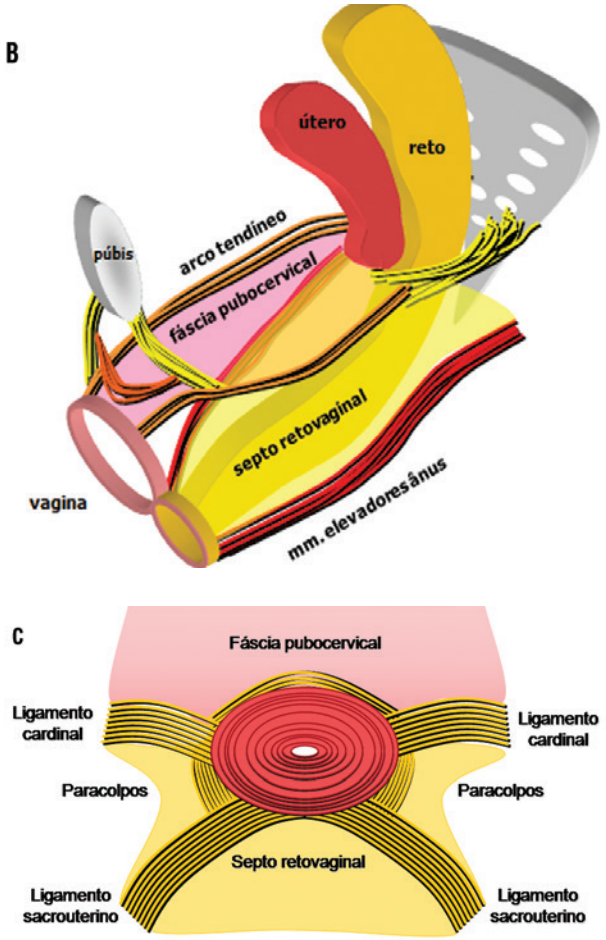
Anatomia cirúrgica e fisiopatologia

O suporte dos órgãos pélvicos femininos depende de dois mecanismos principais: (a) o tecido fascial e ligamentar, representado preponderantemente pela fáscia endopélvica, e (b) o diafragma pélvico, constituído pelo músculo elevador do ânus.

A fáscia endopélvica apresenta condensações ao longo dos órgãos pélvicos, recebendo denominações sítio-específicas (Figura 1):

Figura 1. *Principais ligamentos de suporte da parede vaginal anterior (A) e posterior (B). No colo uterino, a condensação desses elementos de suporte origina o anel pericervical (C).*



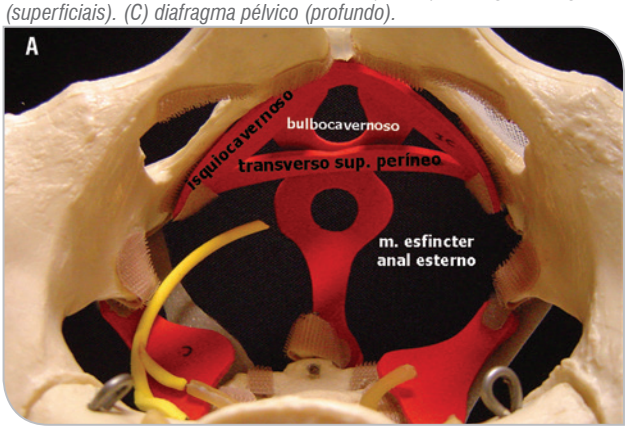


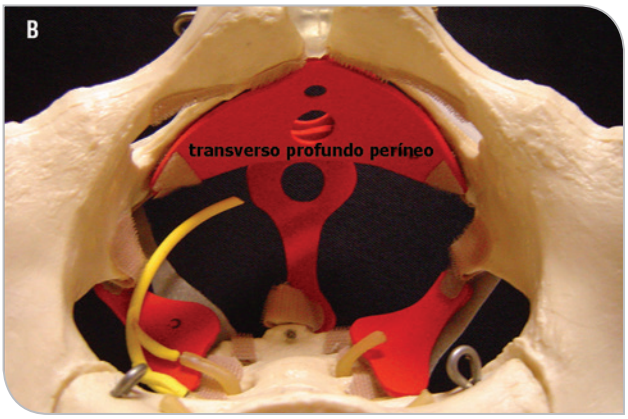
- **Ligamentos uterossacros:** fixam a porção posterior da cérvix ao sacro;
- **Ligamentos cardinais:** fixam a porção lateral da cérvix à parede pélvica a cada lado;
- **Paracolpos:** fixam a porção superolateral da vagina à parede pélvica;
- **Septo reto-vaginal**: localizado entre a parede vaginal posterior e o reto, estendendo-se desde os ligamentos uterossacros até o corpo perineal;
- **Fáscia vesicovaginal:** estende-se da face anterior do colo uterino, onde se fixa através dos pilares vesicais, até a uretra média, entre a parede vaginal anterior e a bexiga. A fáscia vesicovaginal encontra-se atada lateralmente ao **arco tendíneo da fáscia pélvica**, que é um espessamento da fáscia interna do ramo ileococcígeo do músculo elevador do ânus. A fáscia vesicovaginal também pode ser denominada de fáscia pubocervical.
- **Anel pericervical:** condensação da fáscia endopélvica ao redor do colo uterino, formado pela confluência das estruturas anteriormente descritas: ligamentos uterossacros (posterolateralmente), septo retovaginal (posteriormente), ligamentos cardinais (lateralmente) e fáscia vesicovaginal (anteriormente).

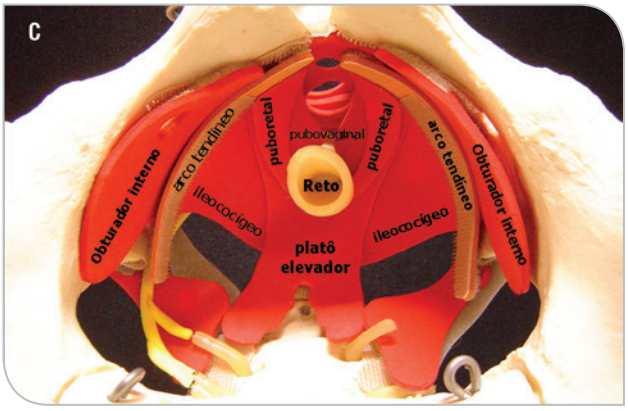
O diafragma pélvico promove suporte para os órgãos pélvicos que repousam sobre ele. Na mulher normal, o aumento da pressão abdominal determina contração simultânea do músculo elevador do ânus, causando estreitamento do hiato genital, que colabora para a prevenção do prolapso genital.

Em recente artigo de revisão utilizando a Terminologia Anatômica *(Federative Committee on Anatomical Terminology*, 1998), que sucedeu a Nomina Anatômica (*International Anatomical Nomenclature Committee*, 1983)[19,20], foi demonstrado que o músculo elevador do ânus é dividido em três ramos (Figura 2):

Figura 2. *Músculos elevadores do ânus. (A e B) diafragma urogenital (superficiais). (C) diafragma pélvico (profundo).*







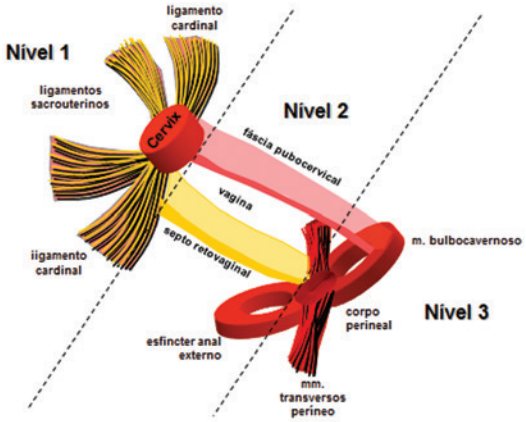
- **Ramo ileococcígeo:** que estende-se do arco tendíneo da fáscia pélvica, bilateralmente, até o centro da pelve onde funde-se com o ramo contralateral, formando **a placa dos elevadores**, que se insere posteriormente no no cóccix.
- **Ramo puborretal:** que origina-se no púbis e forma uma alça sob o reto.
- **Ramo pubovisceral ou pubococcígeo:** subdividido em três feixes, que se originam no púbis e se inserem nas estruturas que fornecem suas designações: feixe pubovaginal (insere-se na parede superior e lateral da vagina, no nível da uretra média); feixe puboperineal (insere-se no corpo perineal, contribuindo na sua formação com fibras musculares) e feixe puboanal (insere-se bilateralmente na parede lateral do ânus, entre o esfíncter anal externo e interno).

O diafragma pélvico serve de sustentação às estruturas pélvicas e evita o surgimento de tensão no tecido ligamentar, que mantém os órgãos sobre a musculatura. Quando ocorre lesão do músculo elevador do ânus, este perde sua capacidade de sustentação dos órgãos pélvicos, que passa a ser exercida predominantemente pelo tecido ligamentar. Este, por sua vez, após contínua tensão, passa a se distender e pode sofrer roturas, que manifestam-se clinicamente como prolapsos vaginais.[19]

Níveis de sustentação vaginal e seus defeitos

DeLancey demonstrou que o suporte vaginal é realizado em três níveis[20] (Figura 3):

Figura 3. Níveis de suporte da vagina segundo DeLancey.



- **Nível 1 (ápice vaginal)**. A cúpula vaginal é sustentada bilateralmente pelos ligamentos cardinais, que se estendem até a parede pélvica e pelo ligamento uterossacro, que fixa o ápice vaginal ao sacro.
- **Nível 2 (terço médio da vagina)**. A parede vaginal lateral é fixada à pelve pelos paracolpos, que são tecidos constituídos de espessamentos de fáscia endopélvica, à semelhança do ligamento cardinal e uterossacro, porém mais curtos, e pela fáscia vesicovaginal e pelo septo retovaginal. O septo retovaginal é fixo mais posteriormente, ao bordo medial do músculo ileococcígeo, de tal forma que a tração exercida por este músculo no septo retovaginal confere à parede vaginal posterior normal a forma de "W". A fáscia vesicovaginal é responsável pela suspensão da bexiga. É atada ao arco tendíneo da fáscia pélvica bilateralmente. A fáscia endopélvica, que se insere no arco tendíneos estende-se até a porção distal da vagina, formando um coxim suburetral, identificado como de fáscia uretropélvica. Outro espessamento da mesma fáscia, chamado ligamento pubouretral, fixa a uretra ao púbis. O ligamento pubouretral e a fáscia uretropélvica são responsáveis pelo mecanismo da continência urinária e constituem bases anatômicas para as cirurgias de *sling*.
- **Nível 3 (terço inferior da vagina).** Este nível é formado pela membrana perineal e pelo corpo perineal. A membrana perineal, ou diafragma urogenital, é formada pelo tecido fibroso recoberto em sua face interna por uma fina camada muscular, que se origina dos ramos ósseos internos do ísquio. A membrana perineal se une, inferiormente ao corpo perineal, e é perfurada pela uretra e vagina. O corpo perineal é formado por 6 estruturas: membrana perineal, ramo puboperineal do elevador do ânus, esfíncter anal externo, músculo transverso superficial do períneo, músculo bulboesponjoso e septo retovaginal. Portanto, no nível 3 não existe fáscia endopélvica. O diafragma urogenital confere à vagina a forma de "U".

Com base nos níveis de sustentação vaginal, os prolapsos dos orgãos pélvicos são classificados em:

- **Defeitos no nível 1 (ou defeitos apicais transversos):** anteriormente correlacionados apenas com o prolapso uterino e da cúpula vaginal (nas pacientes histerectomizadas), atualmente são considerados os defeitos predominantes em grande parte das pacientes portadoras de prolapsos vaginais. Também são denominados defeitos transversos, em virtude da direção da rotura da fáscia pubocervical do tecido conjuntivo pericervical, geralmente durante o parto vaginal. Na parede vaginal anterior este defeito pode resultar em prolapso acentuado, porém quando isolado (não associado com defeitos paravaginais), é pouco relacionado ao surgimento de incontinência urinária, sendo mais frequentes problemas de esvaziamento vesical. No exame físico, se caracterizam pelo enrugamento da parede vaginal distal no nível correspondente ao colo vesical, em contraste com a parede vaginal proximal que permanece lisa, em virtude da retração distal da fáscia pubocervical rota em direção ao intróito vaginal. Na parede vaginal posterior, o defeito apical resulta em graus variáveis de prolapso, que podem envolver o reto (retocele) e o intestino delgado (enterocele) e, da mesma forma que na parede vaginal

anterior, caracterizam-se pela presença de rugosidade mucosa na porção distal, junto do fórnix posterior da vagina, decorrente do enrugamento do septo retovaginal roto nessa região. O reparo dos defeitos apicais, sejam anteriores ou posteriores, corresponde à etapa mais importante de qualquer correção sítio-específica dos defeitos do assoalho pélvico feminino, sendo fundamental para minimizar a recorrência do prolapso.

- **Defeitos no nível 2 (ou paravaginais):** geralmente associados com os defeitos apicais, encontram-se presentes em graus variados nos prolapsos da parede vaginal anterior e determinam o desaparecimento dos sulco laterais da parede vaginal anterior. Podem ser assimétricos e predominarem de um dos lados da vagina. Na parede vaginal anterior, resultam em prolapsos frequentemente associados com quadros de incontinência urinária de esforço. Os defeitos paravaginais podem também ocorrer na parede vaginal posterior, em virtude da rotura da inserção do septo retovaginal na fáscia do músculo ileococígeo, resultando numa comunicação anormal com a fossa isquiococcígea.
- **Defeitos no nível 3:** insuficiência do corpo perineal e prolapso distal da parede vaginal posterior. Resultam em alargamento do introito vaginal e diminuição do tecido entre o fórnix posterior da vagina e o ânus.

Diagnóstico

O diagnóstico acurado dos diferentes tipos de prolapso é de fundamental importância, pois cada tipo de prolapso requer técnica de correção cirúrgica diferente.

A queixa mais comum se refere ao surgimento de abaulamento vaginal, que aumenta durante esforço físico e que diminui com o repouso em decúbito horizontal. A paciente pode referir dificuldades na evacuação e/ou na micção ou a necessidade de manobras para redução manual do prolapso nesses momentos.

Na anamnese, deve-se pesquisar a paridade, incluindo o tipo de parto e peso da criança ao nascimento, estado hormonal e data da menopausa e emprego pregresso ou atual de reposição hormonal. Na anamnese deve-se pesquisar informações referentes à vida sexual, pois algumas técnicas cirúrgicas podem alterar o comprimento vaginal. Outros fatores iniciantes (miopatias e neuropatias) assim como fatores promotores (obesidade, tabagismo, doenças pulmonares crônicas, constipação intestinal e esforço físico acentuado e repetitivo) e agravantes (medicações que interfiram no metabolismo dos tecidos muscular e conjuntivo) devem ser avaliados.

No exame físico geral deve-se avaliar o índice de massa corpórea, presença de cicatrizes abdominais e tumorações pélvicas e abdominais. O exame ginecológico deve ser realizado com a paciente com a bexiga cheia. Deve-se observar o trofismo vulvar e vaginal presença de dermatite amoniacal. Os prolapsos vaginais devem ser avaliados em repouso e durante manobras de Valsalva, como descrito a seguir. A presença de perda urinária durante manobra de Valsalva e durante sua redução por meio de palpação digital deve ser avaliada. Não existe padronização quanto a posição na qual a paciente deve ser examinada, sendo empregadas a posição ginecológica e, eventualmente, a posição ortostática com uma das pernas sobre um degrau. O toque vaginal tem por objetivo avaliar o comprimento vaginal, presença de tumorações pélvicas, volume uterino e o tônus e a força da musculatura do assoalho pélvico. Emprega-se o toque retal para auxiliar o diagnóstico diferencial entre retocele e enterocele sobretudo nos prolapsos de parede vaginal posterior acentuados.

Várias classificações foram propostas para a quantificação dos prolapsos dos órgãos pélvicos, sendo o descrito por Baden e Walker[21] o mais empregado na prática clínica, enquanto o *Pelvic Organ Prolapse Quantification System* - POP-Q (Sistema de Quantificação do Prolapso dos Órgãos Pélvicos) é o sistema preconizado em pesquisa clínica.[22]

Segundo a classificação de Baden e Walker[21], os prolapsos urogenitais são divididos em três graus, de acordo com a protrusão da parede vaginal durante manobra de esforço (Valsalva). Assim, os prolapsos, sejam anteriores, apicais ou posteriores, são classificados em:

- **Grau 1:** protrusão da parede vaginal que não se estende até o vestíbulo vaginal durante manobra de esforço
- **Grau 2:** protrusão da parede vaginal que se estende até o vestíbulo vaginal durante manobra de esforço
- **Grau 3:** protrusão da parede vaginal que ultrapassa o vestíbulo vaginal durante manobra de esforço

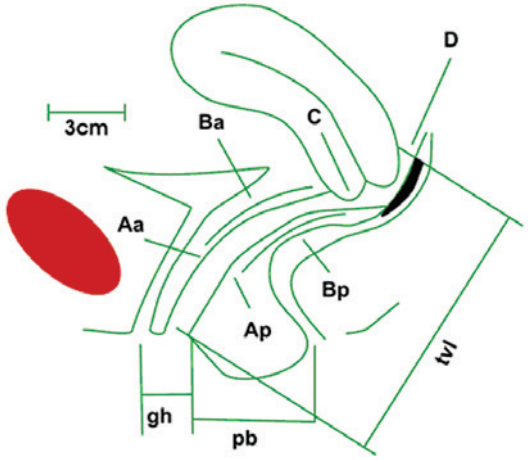
O POP-Q foi desenvolvido com a finalidade de quantificar e qualificar o prolapso urogenital visando emprego primário em pesquisas clínicas.[22] De acordo com este método, os prolapsos devem ser descritos como defeitos da parede vaginal anterior, posterior, uterino ou de cúpula vaginal em substituição à terminologia empregada no passado, que procurava inferir quais órgãos estariam envolvidos. Dessa forma, designações como cistocele ou retocele passaram a ser substituídas por prolapso da parede vaginal anterior e da parede vaginal posterior, respectivamente. A terminologia antiga ainda se presta a identificação dos órgãos contidos no prolapso, quando a paciente for submetida a exames de imagem, tais como a ultrassonografia transperineal ou ressonância magnética, que são empregados eventualmente.

O POP-Q emprega uma combinação de seis pontos de referência, cuja distância (em centímetros), é medida em relação a carúncula himenal. Os seis pontos de referência utilizados distribuem-se na vagina da seguinte forma: dois na parede vaginal anterior (Aa, Ba); dois na parede posterior (Ap, Bp); um no lábio anterior do colo uterino (C); e um no fundo de saco posterior, na inserção do ligamento uterossacro com a cérvix (D). O corpo perineal (pb), hiato genital (gh) e comprimento vaginal total (tvl) são também quantificados em centímetros. Pontos distais a carúncula himenal são designados por valores positivos em centímetros e pontos proximais a essa estrutura são denotados como

negativos. A figura 4 resume esse sistema de classificação.

No POP-Q, as medidas dos pontos em centímetros são dispostas num diagrama (Figura 4). Através da sua análise conjunta, os prolapsos são classificados em estágios, conforme descrito a seguir:

Figura 4. *Pelvic Organ Prolapse Quantification (POPQ). Os pontos de referência genital (Aa, Ba, Ap, Bp, C, D), hiato genital (gh), comprimento longitudinal vaginal total (tvl) e corpo perineal (pb) são mensurados em centímetros.*



modificado de Bump RC, Mattiasson A, Bo K et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. Am J Obstet Gynecol, 1996; 175:10-17.

- **Estágio 0:** ausência de prolapso genital.
- **Estágio 1:** o ponto mais distal do prolapso se localiza até 1 cm acima do hímen.
- **Estágio 2:** o ponto mais distal do prolapso se localiza entre 1 cm acima e 1 cm abaixo do hímen (-1 a +1).
- **Estágio 3:** o ponto mais distal do prolapso se localiza mais que 1 cm abaixo do hímen, porém menor que um prolapso vaginal total menos 2 cm.
- **Estágio 4:** quando existe prolapso total de todo o trato genital baixo menos 2 cm.

O POP-Q representa um avanço em relação às classificações anteriores por permitir qualificar o compartimento genital acometido (anterior, posterior ou apical), quantificar em centímetros e em estágios cada um destes segmentos, bem como avaliar quantitativamente o corpo perineal, comprimento vaginal total e hiato genital. Atualmente formas de simplificação estão sendo propostas, visando aumentar sua aplicabilidade na prática clínica.[23]

Tratamento cirúrgico

Princípios gerais

O tratamento poderá ser conservador ou cirúrgico, dependendo do desejo da paciente, das suas condições clínicas, da perspectiva de vida sexual ativa no futuro e da idade da paciente. O tratamento conservador dos prolapsos vaginais é geralmente proposto para as pacientes muito idosas ou que apresentem contraindicações clínicas ao tratamento cirúrgico. Baseia-se no uso de pessários vaginais, que são dispositivos confeccionados em geral com silicone, que devem ser mantidos na vagina, visando reduzir o prolapso durante as atividades diárias. Além de adequado nível cultural e higiênico, o emprego de pessários pode exigir o emprego de estrógenos tópicos, visando minimizar o traumatismo vaginal. Fissuras vaginais, desconforto, dor local, vulvovaginites, disfunções miccionais são algumas das causas do abandono dos pessários.

As técnicas disponíveis para tratamento cirúrgico dos prolapsos vaginais se dividem em obliterativas ou reconstrutivas.

As cirurgias obliterativas visam tratar o prolapso através da oclusão parcial ou total da vagina. São denominadas de colpectomias ou colpocleises, dependendo da exérese ou não do tecido vaginal, respectivamente. Apresentam baixo índice de recidiva e baixo risco de complicações pós-operatórias, porém impossibilitam atividade sexual.

As cirurgias reconstrutivas visam manter o comprimento, diâmetro e eixo vaginal fisiológicos, a fim de preservar as funções sexual, urinária e intestinal. Os recentes avanços na compreensão da fisiopatologia dos prolapsos e da anatomia do assoalho pélvico feminino levaram à introdução do conceito de abordagem cirúrgica sítio-específica dos defeitos. Dessa maneira, busca-se localizar os pontos de fragilidade nos elementos de sustentação das vísceras pélvicas, os quais são corrigidos por meio de suturas. A necessidade de correção simultânea de todos defeitos, visando o melhor resultado anatomofuncional possível, exige do cirurgião o conhecimento de várias técnicas cirúrgicas, sendo a decisão final sobre a conduta tomada, por vezes, após a dissecção intraoperatória. Dessa forma, depreende-se que a combinação de técnicas cirúrgicas diferentes é frequente, sobretudo nos prolapsos acentuados.

Várias técnicas reconstrutivas têm sido descritas, associadas com variadas taxas de cura. Apesar das correções específicas dos defeitos representarem um avanço teórico, não determinaram diminuição dos índices de recidiva verificados outrora com técnicas muito populares, como a plicatura central da fáscia pubocervical e a miorrafia dos elevadores do ânuas, por exemplo. Tal fato tem determinado o emprego crescente de próteses, de origem sintética ou biológica, em detrimento das técnicas convencionais, baseadas exclusivamente na correção por meio de suturas. O emprego de próteses permite, ainda, maior padronização dos procedimentos e diminuição do tempo cirúrgico e de recuperação pós-operatória, possibilitando retorno mais precoce da paciente às suas atividades habituais. No presente, as implicações do emprego de próteses para reconstrução do assoalho pélvico ainda não se encontram definitivamente estabelecidas, particularmente suas interações com a bexiga e o reto no longo prazo, bem como suas possíveis consequências sobre a função sexual. Assim, seu emprego deve ser reservado às pacientes com prolapsos acentuados, sobretudo recidivados e com significativo comprometimento tecidual. Seu emprego deve ser precedido de orientação detalhada, e a paciente deverá ser mantida sob seguimento periódico, visando diagnóstico e tratamen-

to precoces de qualquer efeito adverso eventual.

Apesar dos resultados anatômicos muito superiores aos das cirurgias sem próteses (em torno de 81 a 95% de cura do prolapso em até 3 anos de seguimento), complicações tais como exposição da prótese na vagina (7,1-11,7%) e dor vaginal/dispareunia (em torno de 4%), tem gerado discussões sobre o risco/benefício de sua utilização.[24,25] Em 2008 e 2011 o órgão regulamentador norte americano *Food and Drug Admnistration* (FDA) publicou alertas sobre os riscos envolvidos com o uso de próteses para tratamento de prolapsos, nos quais confirmou a superioridade das próteses quanto a cura anatômica, a qual não se correlacionou, obrigatoriamente, com melhora na qualidade de vida ou redução do risco de reoperações.[26,27] A última revisão da Cochrane, publicada em 2010[28], analisou 40 estudos sobre todos os tipos de prolapso em 3773 mulheres. De acordo com a revisão, as colporrafias anteriores apresentam maior índice de falha e recidiva quando comparadas à colporrafia com próteses (poliglactina, porcina ou polipropileno). O uso das telas de polipropileno com fixação por via transobturatória para correção do prolapso anterior, apresenta redução no risco relativo (RR) de falha anatômica de 3,55 (95% intervalo de confiança - 2,29 a 5,51). A revisão também reportou não haver diferenças entre a correção com e sem prótese, com relação à cura subjetiva, qualidade de vida, dispareunia, incontinência urinária ou reoperações. Dentre as complicações da colporrafia anterior com telas, a revisão mostrou aumento significativo no sangramento intraoperatório, quando comparado com uso de tecido autólogo. A taxa de exposição da prótese na parede vaginal foi de 10%.[28,29]

Abed e cols. realizaram um estudo de revisão de 110 publicações sobre complicações nos usos das telas transvaginais, envolvendo 11.785 mulheres. Erosões foram descritas em 10,3% das mulheres que foram submetidas a cirurgia para correção de prolapso com telas sintéticas, sendo que mais da metade destas tiveram que se submeter à exérese cirúrgica, em alguns casos por duas ou até três vezes. O mesmo tipo de tela foi responsável por 6,8% de granulomas e retrações além de 8,9% de dispareunia.[30]

No final de 2011 a *International Urogynecology Association* (IUGA) realizou uma mesa-redonda a partir da qual foram apresentados cinco estudos com recomendações sobre o uso de prótese para correção cirúrgica dos prolapsos. Além de instruções para melhorar avaliação antes da venda de uma prótese no mercado, foram feitas recomendações sobre a importância do Termo de Consentimento. De acordo com a IUGA, prolapsos recorrentes, associação com prolapsos apicais, presença de situações que determinem constantes aumentos da pressão abdominal, e tecido autólogo de má qualidade, representam condições nas quais é benéfico o uso de telas transvaginais, desde que haja criteriosa seleção de casos.[31]

Com objetivo didático, serão apresentadas separadamente as técnicas cirúrgicas mais empregadas.

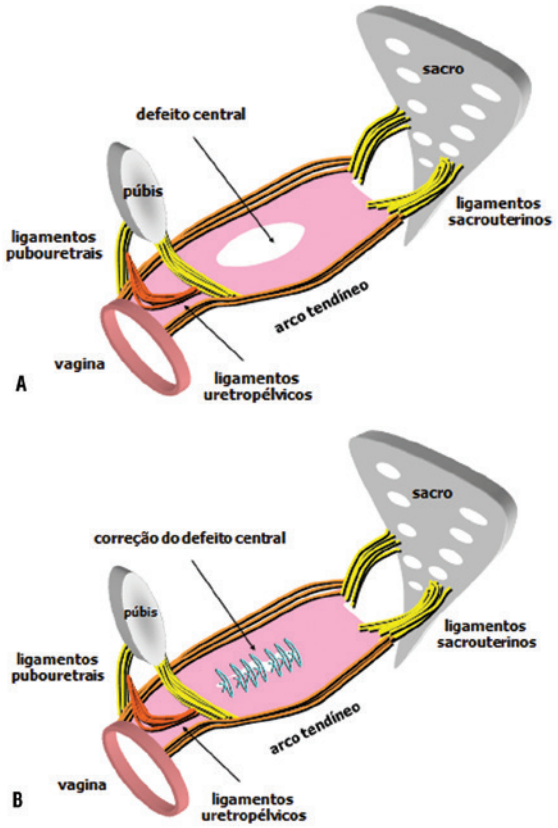
Tratamento cirúrgico do prolapso vaginal anterior

Na rotura da fáscia vesicovaginal, a cirurgia reconstrutiva baseia-se na colporrafia anterior, correção específica dos defeitos existentes ou no implante de próteses.

Colporrafia anterior

A colporrafia anterior clássica envolve a plicatura da fáscia pubocervical na linha media. Pode ser empregada para tratamento de roturas centrais da fáscia pubocervical (Figura 5), as quais são pouco frequentes e praticamente inexistem isoladamente. Disso decorre sua baixa eficácia, e elevada taxa de recorrência do prolapso, que pode chegar até 50%. Apesar disso, ainda é muito empregada, em virtude de sua baixa morbidade e facilidade técnica. Também tem sido empregada em prolapsos vaginais anteriores pouco sintomáticos e com estagio (POP-Q) igual ou menor que 2, nos quais a indicação é predominantemente estética ou voltada à atividade sexual. Propostas visando a diminuição da recorrência incluíram o emprego de fios de sutura de absorção lenta ou permanentes e com restrições às atividades que impliquem em aumento da pressão abdominal. Num estudo no qual foram analisadas 83 pacientes que realizaram colporrafia anterior sem emprego de próteses identificou taxa de satisfação e cura anatômica de apenas 30% e 42%, respectivamente, após 23 meses de seguimento.[32]

Figura 5. *(A) Representação da rotura central da fáscia pubocervical. (B) Representação da correção cirúrgica.*

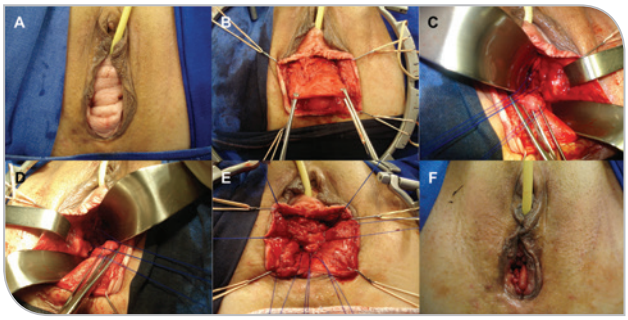


Correção sítio-específica dos defeitos da fáscia pubocervical

Corresponde a exploração cirúrgica a partir da disseção da fáscia pubocervical, e correção dos pontos de rotura específicos. Dessa forma, a rotura da fáscia vesicovaginal da face anterior do anel pericervical é tratada por meio de sutura da fáscia no anel pericervical com fios inabsorvíveis e monofilamentares (náilon ou polipropileno). Da mesma maneira, roturas da fáscia pubocervical de sua inserção lateral no arco tendíneos (defeitos paravaginais) são corrigidas por meio de suturas separadas da fáscia no arco tendíneo, com fios semelhantes (Figura 6), de maneira a obliterar o acesso vaginal ao espaço paravesical.

A partir do estudo de Richardson[33], que descreveu a elevada prevalência de defeitos paravaginais em pacientes com prolapsos vaginais, foram propostas, também, técnicas de correção por via abdominal, inicialmente por meio de laparotomia convencional e mais recentemente por via laparoscópica.[34] Trata-se de técnicas pouco empregadas atualmente. Da mesma forma que na correção por via vaginal, é obrigatório o reparo do defeito apical concomitante, habitualmente realizado por meio de sacropromontopexia.

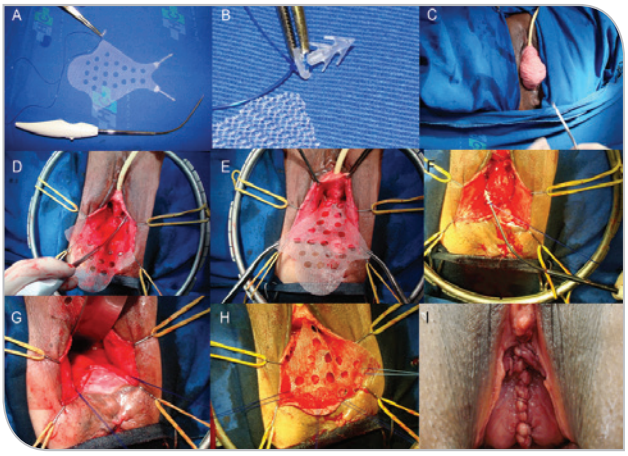
Figura 6. *Correção sítio-específica dos defeitos da parede vaginal anterior. (A) Prolapso vaginal anterior e apical. (B) Dissecção da fáscia pubocervical, que se encontra desinserida do anel pericervical (defeito transverso anterior). (C) Aplicação de suturas no arco tendíneo da fáscia pélvica esquerdo. (D) Aplicação de suturas no arco tendíneo da fáscia pélvica direito. (E) Fixação da fáscia pubocervical nas suturas previamente aplicadas ao arco tendíneo da fáscia pélvica bilateralmente e à face anterior do anel pericervical. (F) Aspecto final do procedimento.*



Emprego de próteses no prolapso vaginal anterior

O material mais empregado atualmente para a confecção de próteses para reconstrução do assoalho pélvico em geral é o polipropileno monofilamentar com macroporos e de baixo peso (menos que 50 gramas/m^2). As próteses evoluíram de modelos confeccionáveis pelo cirurgião para kits disponibilizados juntamente com trocartes especiais para a realização do procedimento. Do ponto de vista conceitual, pode-se considerar a existência de três gerações de próteses para tratamento do prolapso vaginal anterior, de acordo com os pontos de ancoragem número de incisões e/ou punções necessárias para o implante (Figura 6). Atualmente as técnicas envolvem menor dissecção e promovem fixação firme e duradoura das próteses nos tecidos. As próteses evoluíram de kits baseados na ancoragem transobturatória para os mais modernos, com ancoragem no músculo obturador interno e no ligamento sacroespinhal, considerada de maior compatibilidade anatômica. Moore e cols. apresentaram cura objetiva de 91% com uma prótese implantada por meio de incisão única transvaginal em 60 mulheres com seguimento médio de 13,4 meses.[22] Em outro estudo com uma prótese diferente, Vu e cols. também apresentaram baixo índice de recorrência anatômica do prolapso anterior (1,8%) assim como pequeno número de complicações em 115 pacientes estudadas.[35] Nossa experiência com uma prótese transvaginal para tratamento simultâneo de defeitos apicais e anteriores inclui 95 pacientes submetidas ao implante da prótese Calistar A (Promedon – Argentina) (Figura 7). Até o momento, com seguimento médio de 24 meses, o índice de cura anatômica é de 95,5%, enquanto 3.2% referiram dispareunia e 7,4% apresentaram urgência miccional pós-operatória, tratada com anticolinérgicos. Não verificamos complicações graves de integração, as quais se restringiram a exposições diminutas, na linha de sutura, tratadas por meio de ressecção local ou estrogenoterapia vaginal.

Figura 7. *Implante de prótese com ancoragem transfascial no músculo obturador interno e no ligamento sacroespinhal para tratamento de prolapso vaginal anterior e apical. (A) Prótese de polipropileno e trocarte. (B) Dispositivo de fixação sacroespinhal multiponto. (C) Prolapso anterior e apical acentuados. (D) Após incisão longitudinal da parede vaginal, procede-se dissecção lateral até a borda medial do ramo isquiopúbico e até os ligamentos sacroespinhais bilateralmente. A dissecção é prolongada até o colo uterino ou à cicatriz na cúpula vaginal até exposição do anel pericervical. Observa-se a aplicação do trocarte para fixação da porção suburetral da prótese na área suburetral. (E) Fixação dos braços suburetrais da prótese no músculo obturador interno, bilateralmente, no nível suburetral médio, sem tensão. (F) Preparo do trocarte e do dispositivo de fixação multiponto para punção sacroespinhal. (G) Dispositivo de fixação multiponto, ligado a um fio de polipropileno 2.0, implantado nos ligamentos sacroespinhais, distando dois centímetros medialmente à espinha isquiática. (H) Ancoragem da prótese com os fios previamente aplicados. Para tanto, a parte proximal do corpo da prótese é suturada com fios de polipropileno 2-0 no anel pericervical. Em seguida, os fios de polipropileno fixados nos ligamentos sacroespinhais são utilizados para reduzir o prolapso anterior e apical à posição desejada. (I) Aspecto final após sutura da parede vaginal.*



Tratamento cirúrgico do prolapso vaginal apical

Em condições normais com a mulher em posição ortostática, o terço superior da vagina encontra-se em posição horizontal, repousando sobre a musculatura do diafragma pélvico. O ápice da vagina é mantido nesta posição pelos ligamentos cardinais e uterossacros. Assim, na correção destas distopias deve-se buscar-se reposicionar a vagina na posição mais próxima possível da original, seja usando os ligamentos de sustentação vaginal naturais (cardinais e uterossacros), ou empregando-se outros pontos de sustentação (tais como o ligamento sacroespinhal ou a fáscia do músculo ileococcígeo) ou, ainda, buscando-se a criação de neoligamentos por meio de próteses. As cirurgias para correção dos prolapsos apicais podem ser realizadas por via vaginal ou abdominal.

Cirurgia de TeLinde

Consiste na fixação do ápice vaginal na aponeurose do reto abdominal. Trata-se de um procedimento em desuso, devido à acentuada alteração do eixo vaginal que ocasiona, além do elevado risco de disfunções miccionais e prolapso vaginal posterior pós-operatório.

Sacropromontopexia da cúpula vaginal

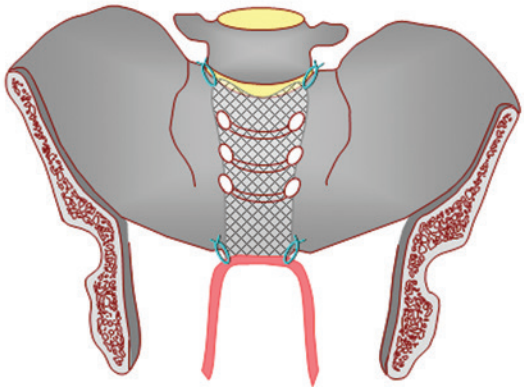
Consiste em se fixar o ápice vaginal ou o colo do útero no promontório sacral, geralmente com a interposição de uma tela sintética. Deve-se decidir em realizar ou não a histerectomia concomitantemente à fixação da cúpula. O procedimento pode ser realizado através de laparotomia e, mais recentemente, por via laparoscópica. Trata-se de técnica muito difundida e adequadamente padronizada, com elevado índice de sucesso, além de preservar parcialmente o eixo vaginal. Apresenta como desvantagem a necessidade eventual de acesso combinado por via vaginal para correção de outros defeitos quando associados (Figura 8). A sacropromontopexia da cúpula vaginal é uma técnica consagrada para correção de defeito apical, pois mantém o comprimento da vagina, altera pouco o eixo vaginal e apresenta menores taxas de complicações como disfunção sexual e dispareunia que na abordagem vaginal. Muitos autores a consideram a técnica padrão ouro.

O procedimento inclui a dissecção da bexiga e do reto da vagina e a exposição do promontório sacral por meio de incisão do peritônio entre o ureter e o sigmoide. Dois ou três pontos de polipropileno 2-0 são posicionados no periósteo no nível do promontório.[36] Uma tela sintética de polipropileno (mais utilizada) ou de material autólogo ou heterólogo é interposta entre o promontório sacral e a vagina, a fim de restabelecer a anatomia e corrigir o prolapso. O peritônio é então aproximado com fio absorvível. Eventualmente, a dissecção poderá se estender em direção ao terço vaginal distal, visando a interposição de uma tela nesse nível, para tratamento associado do prolapso vaginal anterior ou posterior. Nesse caso, emprega-se tela maior, a qual deverá ser suturada em outros pontos de apoio na pelve, tais como o arco tendíneo da fáscia pélvica (para correção associada do prolapso vaginal anterior) ou na fáscia do músculo ileococcígeo (para correção associada de prolapso vaginal posterior). Tais cirurgias tornam-se mais complexas e implicam maior curva de aprendizagem.

A sacropromontopexia apresenta resultados consistentes ao longo do tempo. Numa revisão da literatura o índice de sucesso, definido pela ausência de prolapso no exame pós-operatório, variou de 78 a 100%, com taxa média de reoperação de 4,4% (0% a 18,2%).[37] A complicação mais grave no intraoperatório é o sangramento dos vasos présacrais.[38] Outras complicações incluem infecção urinária, hematomas, formação de abscesso, erosão da tela, íleo prolongado, perfuração vesical e intestinal e aderência de alças intestinais.

A abordagem laparoscópica para este procedimento ganhou atenção como uma possível alternativa à via aberta, com a esperança de reproduzir as altas taxas de sucesso, reduzindo a morbidade e proporcionando uma recuperação mais rápida.[39] A abordagem laparoscópica requer treinamento maior e deve ser praticada por cirurgiões já experientes em videolaparoscopia. Em estudos comparativos entre a sacropromontopexia laparoscópica e aberta, observou-se que o tempo cirúrgico na abordagem laparoscópica tende a ser maior, porém com perda sanguínea menor e tempo de estadia hospitalar mais curto na cirúrgica laparoscópica.[40,41] Considera-se que o comprimento vaginal final é semelhante nas duas abordagens.[40,41] A sacropromontopexia da cúpula vaginal vem ganhando espaço devido aos resultados similares quando comparada à técnica aberta e ao número crescente de cirurgiões habilitados em videolaparoscopia.

Figura 8. *Representação esquemática de sacropromontopexia da cúpula vaginal. Emprega-se tela sintética ou enxerto de material biológico para fixação da cúpula vaginal ao promontório sacral.*



Colpopexia sacroespinhal transvaginal

A cirurgia do prolapso apical por via vaginal oferece algumas vantagens como correção concomitante de outros prolapsos associados, além de relacionar-se com menor perda sanguínea e tempo de permanência hospitalar.[42] Para pacientes com a força muscular do assoalho pélvico pre-

servada e fáscia endopélvica em estado razoável, a abordagem vaginal utilizando o tecido nativo pode ser uma opção apropriada; enquanto as pacientes com fáscia endopélvica delgada, pouca força na musculatura do assoalho pélvico, cirurgias de repetição, são melhores candidatas a uma técnica que suspenda a cúpula por via vaginal (ou abdominal, descrita previamente), com a utilização de uma tela.[43]

A colpopexia sacroespinhal transvaginal foi descrita por Richter em 1968[44] e introduzida nos Estados Unidos por Randall e Nichols em 1971.[45] É a cirurgia mais realizada para o tratamento do prolapso apical. Consiste na fixação da cúpula vaginal no ligamento sacroespinhoso. Em geral, utiliza-se o ligamento sacroespinhal direito, não sendo necessária a fixação bilateral, embora já descrita. A colpopexia sacroespinhal determina discreta lateralização da vagina e pouca alteração do eixo vaginal, apresentando moderadas taxa de cura.

A técnica inicia-se com hidrodissecção da parede vaginal posterior, seguida de incisão longitudinal, com abertura do espaço pararetal através de dissecção romba até alcançar-se a espinha isquiática e identificar o ligamento sacroespinhal. Suturas inabsorvíveis são aplicadas 2 cm medialmente a espinha isquiática (objetivando evitar do feixe vasculho nervoso pudendo) e são suturadas ao ápice vaginal, suspendendo, novamente, a cúpula vaginal. No caso de lesão vascular, a paciente poderá evoluir com hematoma pélvico e as lesões neurológicas se apresentam no pós-operatório na forma de dor na região lombar, virilha ou glútea. A maior complicação tardia relacionada com a técnica é o aparecimento de prolapso vaginal anterior, que pode ter como causas o desvio posterior excessivo da vagina, levando à perda do suporte do compartimento anterior, ou dano neuromuscular primário.[46] Em uma meta-análise, o risco de desenvolvimento de prolapso do compartimento anterior moderado ou acentuado após a colpopexia sacroespinhal foi estimado em 21,3%.[47] Um estudo prospectivo que avaliou 58 pacientes submetidas à colpopexia sacroespinhal evidenciou taxa de cura do prolapso apical de 93,1%, mas houve aparecimento de prolapso de parede vaginal anterior na maioria das pacientes operadas.[48] Por outro lado, na maioria das vezes, os prolapsos anteriores após colpopexia sacroespinhal são assintomáticos e somente uma pequena porcentagem (3 a 5%) requer tratamento cirúrgico.[49]

A colpopexia sacroespinhal transvaginal tem como vantagens menor tempo operatório, custo e reabilitação mais precoce em relação a sacropromontopexia. No ensaio clínico randomizado, verificou-se, após 2 anos de seguimento, taxa de sucesso subjetivo de 94% nas pacientes submetidas à sacropromontopexia *versus* 91% no grupo que realizou colpopexia sacroespinhal transvaginal ($p = 0,19$). A taxa de sucesso objetivo foi de 76% no grupo abdominal *versus* 69% no grupo vaginal (sem significância estatística). Ambos os procedimentos acarretaram melhora na qualidade de vida das pacientes ($p < 0,05$).[42] Conforme revisão recente da Cochrane (2010), a sacropromontopexia mostrou-se superior à colpopexia sacroespinhal transvaginal, com menor taxa de recorrência do prolapso apical (RR 0,23, 95% IC 0,07-0,77)[29] e menor dispareunia no pós-operatório (RR 0,39, 95% IC 0,18-0,86).[29] A sacropromontopexia associou-se com maior tempo cirúrgico[29] e teve custo maior que a que a colpopexia sacroespinhal transvaginal.[29]

Emprego de próteses no prolapso vaginal apical

Uma questão muito discutida, atualmente, se relaciona ao uso de próteses por via vaginal para correção do prolapso apical e os riscos e benefícios dessas técnicas quando comparadas à sacropromontopexia e a colpopexia sacroespinhal transvaginal convencional com suturas. O ligamento sacroespinhoso é, atualmente, um dos locais mais utilizados para fixar as telas empregadas na correção do prolapso apical e nas modernas telas empregadas para tratamento do prolapso vaginal anterior acentuado. Há diversos dispositivos de fixação, a qual pode ser realizada sob visibilização direta ou por meio de palpação digital.

As telas foram introduzidas para a correção dos prolapsos vaginais com o intuito de diminuir a recidiva associada aos procedimentos sem tela. Na sacropromontopexia, seu uso é bem difundido e apresenta resultados satisfatórios, já descritos anteriormente. Nas técnicas de correção transvaginal, as telas determinaram diminuição da recidiva do prolapso apical mas, em contrapartida, adicionaram o risco de complicações específicas relacionadas ao seu uso. Em 2010, num estudo randomizado comparando a correção do prolapso apical por meio de fixação da cúpula vaginal no ligamento sacroespinhoso com ou sem tela, verificou-se que e os resultados anatômicos e complicações perioperatórias foram similares.[50] Em um outro estudo recente, multicêntrico e randomizado, foram comparadas colpopexia sacroespinhal transvaginal com as técnicas que utilizavam telas de polipropileno para a correção do prolapso apical, observando-se recorrência do prolapso após 12 meses em 39,4% das pacientes submetidas a colpopexia sacroespinhal transvaginal, e em 16,9% no grupo no qual foram empregadas telas, as quais apresentaram, entretanto, a taxa de exposição vaginal de 20,8%. Não foram encontradas diferenças quanto a melhora da qualidade de vida, incontinência urinária de novo e disfunção vesical ao se compararem as técnicas.[51]

Culdoplastias

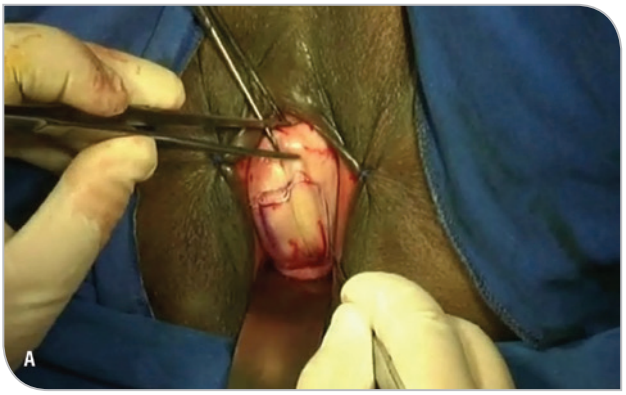
A técnica de plicatura dos ligamentos uterossacros na linha média com a fixação do peritônio no fundo de saco, associada à culdoplastia posterior foi descrita por McCall em 1957.[52] Nesta técnica utilizam-se suturas com fio inabsorvível para incorporar ambos os ligamentos uterossacros, englobando o peritônio do fundo de saco e toda a espessura da parede vaginal apical.[36] Essa técnica deve ser sempre acompanhada de cistoscopia, já que os ureteres ficam próximos à cérvix uterina e, consequentemente, aos

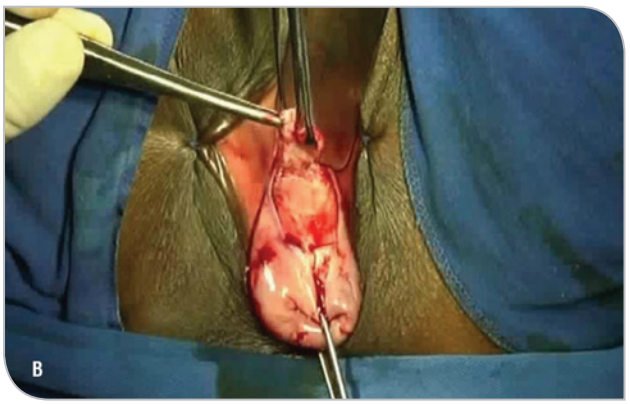
ligamentos uterossacros, havendo risco de lesão ou estenose ureteral. Habitualmente é realizada histerectomia no mesmo momento cirúrgico. Existem serviços nos quais a culdoplastia de McCall é rotineiramente realizada após histerectomia vaginal, seguida de cistoscopia para confirmar a seguridade dos ureteres.[43]

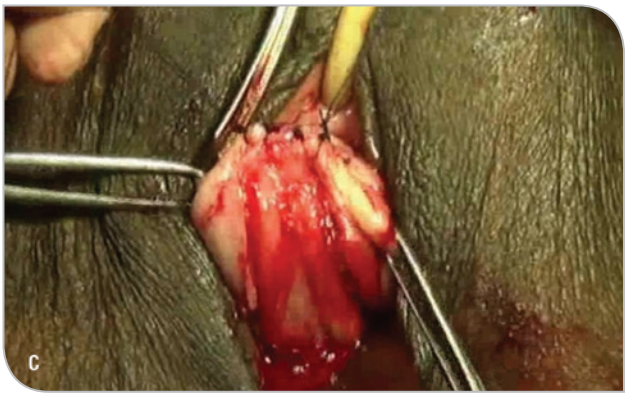
Colpocleise

A colpocleise é a obliteração cirúrgica do lúmen da vagina[53] com o intuito de corrigir o prolapso apical em pacientes idosas, que não tem e não desejam mais ter atividade sexual. É um procedimento simples e com raras complicações. Diferentes métodos são descritos mas a técnica mais utilizada inclui a remoção da parede vaginal com sucessivas suturas em bolsa, desde o ápice até o introito vaginal. Caso seja identificada enterocele, o saco peritoneal poderá ser dissecado e realizada sua exérese ou plicatura. Habitualmente realiza-se, de forma associada, colporrafia anterior e miorrafia dos músculos elevadores do ânus para diminuir o diâmetro vaginal. A parede vaginal redundante pode ser excisada e uma estreita perineorrafia completa o procedimento.[54,55] A técnica mais conhecida foi descrita por Le Fort há mais de meio século, e ainda continua sendo empregada até os dias de hoje[56,57] (Figura 9)

Figura 9. Colpocleise segundo a técnica de Le Fort. (A) exérese da parede vaginal posterior. (B) exérese da parede vaginal anterior. (C) invaginação do colo uterino através da sutura da parede vaginal anterior com a posterior. (D) aspecto final. Nessa técnica permanecem canais laterais que permitem coleta de material para citologia oncótica do colo do útero.







Tratamento cirúrgico do prolapso vaginal posterior

Miorrafia dos levantadores do ânus

Técnica em desuso que fora empregada no século XX para tratamento dos prolapsos da parede vaginal posterior. Associa-se a longo período de recuperação pós-operatória, em decorrência da dor resultante da plicatura da musculatura levantadora do ânus anteriormente ao reto. Também pode determinar disfunções sexuais. Trata-se de técnica não fisiológica, pois a musculatura elevadora do ânus não se localiza anteriormente ao reto na mulher normal, além de associar-se a elevado índice de recidiva (Figura 10).

Figura 10. Representação esquemática da miorrafia dos músculos elevadores do ânus.

Correção sítio-específica dos defeitos do septo retovaginal

Da mesma forma que na parede vaginal anterior, a rotura do septo retovaginal do anel pericervical geralmente decorre de partos vaginais, nos quais a insinuação do occipício fetal tenha se dirigido para a porção posterior da pelve (por exemplo, insinuação occipício-sacral). A rotura do septo retovaginal do anel pericervical leva ao desenvolvimento dos prolapsos vaginais posteriores, que podem incluir alças do intestino delgado (enterocele) e/ou o reto (retocele proximal).

Na reconstrução do anel pericervical, a parede vaginal posterior é dissecada, desde a fórnix vaginal posterior até o fundo de saco vaginal posterior, procurando-se identificar o septo retovaginal desinserido, o qual geralmente se encontra retraído no terço distal da vagina. A seguir, o septo é suturado nos ligamentos uterossacros e na face posterior do colo uterino, reconstituindo-se assim o anel pericervical.

Emprego de próteses no prolapso vaginal posterior

Atualmente, o uso de telas na correção do prolapso posterior tornou-se um assunto polêmico, especialmente após a publicação do parecer da *Food and Drug Administration* (FDA) alertando quanto às complicações do uso de telas.[26,27]

A interposição próteses surgiu como um método atraente para melhorar os resultados da correção do prolapso posterior, além de poderem corrigir mais de um defeito simultaneamente. Poucos estudos avaliaram o uso de telas por via transvaginal para correção do prolapso posterior. Um ensaio clínico randomizado, com 139 pacientes, comparou as técnicas da plicatura mediana tradicional *versus* o uso de telas de polipropileno para a correção do prolapso posterior. As pacientes foram submetidas à reparação tanto do compartimento posterior como do anterior. O sucesso anatômico em 12 meses foi de 81% no grupo que usou tela e 65,6% no grupo submetido à colporrafia, embora tal diferença não tenha sido considerada significativa.[58] Um estudo multicêntrico, duplo-cego, comparou 32 pacientes submetidas à correção de prolapso posterior com uso do Prolift (Ethicon, Inc., Somerville, NJ) e 33 pacientes submetidas à correção sítio-específica tradicional. A taxa de recorrência após um ano de acompanhamento não foi significativamente diferente entre os grupos (62,5% no grupo com tela *versus* 69,7% no grupo sem tela). Ao se considerar como recorrência um prolapso que ultrapassasse o hímen vaginal, a taxa foi de 25% no grupo com tela e 21,7% no grupo sem tela.[59] Outro ensaio clínico comparando a correção de prolapso posterior com ou sem tela demonstrou recorrência de 45,2% no grupo do reparo convencional e 9,6% nas pacientes submetidas à colocação de telas.[60] Embora sujeitos a críticas metodológicas, esses ensaios clínicos demonstraram melhora nos parâmetros de qualidade de vida nos dois grupos, porém sem diferença estatística entre os grupos nos quais a prótese foi empregada ou não. Nos mesmos ensaios clínicos, a taxa de extrusão variou de 5,6 a 16,9%.[58-60] Quanto a função sexual, num dos estudos a dispareunia diminuiu progressivamente no pós-operatório de forma equivalente nas pacientes com tela ou submetidas a colporrafia posterior convencional.[60] Na mesma série, a dispareunia de *novo* ocorreu em 8% das pacientes com tela e em 10% das pacientes sem tela.[60]

Em resumo, ainda existem poucos dados acerca dos resultados do emprego de prótese para correção dos prolapsos vaginais posteriores. Dessa forma, não existem informações suficientes para suportar a interposição de enxertos de qualquer tipo no compartimento vaginal posterior.[61]

Reconstrução do corpo perineal

O corpo perineal tem um comprimento de 3 a 4 cm e encontra-se sobre a superfície anterior do ânus. A rotura do corpo perineal se manifesta pelo adelgaçamento do conjunto muscular entre o fórnix vaginal e o ânus. Sua reconstrução é realizada por meio de suturas no septo retovaginal distal e nos músculos bulbocavernosos. Deve-se evitar o excesso de tensão na sutura, devido ao risco de dor no pós-operatório.[62]

As roturas perineais podem levar à formação de retocele distal (que dissecam a região perineal). A perineorrafia com reconstrução do corpo perineal, englobando o septo retovaginal, corrige esse prolapso e reconstitui o introito vaginal às suas dimensões normais.

Perspectivas futuras

O aumento da expectativa de vida sugere que os prolapsos urogenitais se tornem relativamente mais frequentes, apesar da melhora progressiva da atenção à saúde. Apesar da intensa pesquisa de novos biomateriais, até o momento, as propostas para aumentar a biocompatibilidade das próteses empregadas no assoalho pélvico se mostraram pouco eficazes e se restringiram a modificações no desenho, melhoramentos dos dispositivos empregados para o implante cirúrgico e diminuição da quantidade de material implantado. Paralelamente aos avanços da engenharia tecidual, ainda sem aplicabilidade prática, aguarda-se o desenvolvimento de uma nova geração de biomateriais, com propriedades que permitam modular a resposta inflamatória do receptor e minimizar os efeitos adversos verificados atualmente.

Referências

1. Simões JA, Giraldo PC, França ST et al. Surgical correction of post-histerectomy vaginal vault prolapse: a retrospective analysis. Rev Bras Ginecol Obstet 1992; 5: 220-23.
2. Kuncharapu I, Majeroni BA, Johnson DW. Pelvic organ prolapse.

Am Fam Physician. 2010 May 1;81(9):1111-7.

3. Chen B, Yeh J - Alterations in Connective Tissue Metabolism in Stress Incontinence and Prolapse - The Journal of Urology, Volume 186, Issue 5, November 2011, Pages 1768-1772.
4. Ragni E, Haab F, Delmas V, Costa P. - Physiopathology of genitourinary prolapse. Prog Urol. 2009 Dec;19(13):926-31. doi: 10.1016/j.purol.2009.09.036. Epub 2009 Nov 14.
5. Jung HJ, Jeon MJ, Yim GW, Kim SK, Choi JR, Bai SW. Changes in expression of fibulin-5 and lysyl oxidase-like 1 associated with pelvic organ prolapse. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 Jul;145(1):117-22. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.03.026.
6. Memon H, Handa VL. Pelvic floor disorders following vaginal or cesarean delivery. Curr Opin Obstet Gynecol. 2012 Oct;24(5):349-54. doi: 10.1097/GCO.0b013e328357628b. Review
7. Victoria L. Handa, Joan L. Blomquist, Leise R. Knoepp, Kay A. Hoskey, Kelly C. McDermott, Alvaro Muñoz - Pelvic Floor Disorders 5-10 Years After Vaginal or Cesarean Childbirth - Obstet Gynecol. Author manuscript; available in PMC 2012 October 1.
8. Klutke J, Ji Q, Campeau J, Starcher B, Felix JC, Stanczyk FZ, Klutke C.Decreased endopelvic fascia elastin content in uterine prolapse. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008; 87(1):111-5.
9. World Health Organization – WHO – WHO Global Infobase. 29 de julho de 2012. https://apps.who.int/infobase.
10. Flegal K, Carroll M, Ogden C, Curtin L. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. JAMA 2010; 303(3):235-41.
11. Mant J, Painter R, Vessey M. Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford Family Planning Association Study. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104(5):579-85.
12. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. Am J Obstet Gynecol 2002; 186(6):1160-6.
13. Moalli PA, Jones Ivy S, Meyn LA, Zyczynski HM. Risk factors associated with pelvic floor disorders in women undergoing surgical repair. Obstet Gynecol 2003; 101(5 Pt 1):869-74.
14. Subak L, Richter H, Hunskaar S. Obesity and urinary incontinence: epidemiology and clinical research update. J Urol 2009; 182(6 Suppl):S2-7.
15. Bump R, Sugerman H, Fantl J, McClish D. Obesity and lower urinary tract function in women: effect of surgically induced weight loss. Am J Obstet Gynecol 1992; 167(2):392-9.
16. Burgio K, Richter H, Clements R, Redden D, Goode P. Changes in urinary and fecal incontinence symptoms with weight loss surgery in morbidly obese women. Obstet Gynecol 2007; 110(5):1034-40.
17. Jelovsek JE, Maher C, Barber MD. Pelvic organ prolapse. Lancet 2007; 369(9566):1027-38.
18. Subak L, Wing R, West D, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman J, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. N Engl J Med 2009; 360(5):481-90.
19. Castro EB, Palma PCR, Herrmann V et al. Aspectos Atuais no Tratamento do Prolapso de Cúpula Vaginal. Femina 2005; 33: 187-92.
20. DeLancey JO. Functional anatomy of the pelvic floor and lower urinary tract. Clin Obstet Gynecol 2004; 41: 3-17.
21. Baden WF, Walker TA. Physical diagnosis in the evaluation of vaginal relaxation. Clin Obstet Gynecol. 1972;15(4):1055-69.
22. Bump RC, Mattiasson A, Bo K et al. The standardization of terminology of female pelvic organ and pelvic floor dysfunction. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:10-17.
23. Lemos N, Korte JE, Iskander M, Freeman R, Arunkalaivanan A, Rizk D, Halaska M, Medina C, Conceição JC, Parekh M, Martan A, Sorinola O, Wlazlak E, Ghoniem G, Swift S. Center-by-center results of a multicenter prospective trial to determine the inter-observer correlation of the simplified POP-Q in describing pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J. 2012; 23(5):579-84.
24. Cvach K, Dwyer P. Surgical management of pelvic organ prolapse: abdominal and vaginal approaches. World J Urol 2012;30:471–77.
25. Dietz H. To mesh or not to mesh. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2009; 49(4):344-5.
26. US Food and Drug Administration (2011) FDA safety communication: update on serious complications associated with transvaginal placement of surgical mesh for pelvic organ prolapse. US Food and Drug Administration. 29 de julho de 2012. http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm262435.htm
27. US Food and Drug Administration (2008) FDA public health notification: serious complications associated with transvaginal placement of surgical mesh in repair of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. 29 de julho de 2012. http://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/publichealthnotifications/ucm061976.htm
28. Maher CM, Feiner B, Baessler K, Glazener CM. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: the updated summary version Cochrane review. Int Urogynecol J 2011; 22(11):1445-57.
29. Maher C, Feiner B, Baessler K, Adams EJ, Hagen S, Glazener CM. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. Cochrane Database Syst Rev 2010(4):CD004014.
30. Abed H, Rahn DD, Lowenstein L, Balk EM, Clemons JL, Rogers RG, et al. Incidence and management of graft erosion, wound granulation, and dyspareunia following vaginal prolapse repair with graft materials: a systematic review. Int Urogynecol J 2011; 22(7):789-98.
31. Winters JC, Jacquetin B, Castro R. Credentialing for transvaginal mesh placement-a case for "added qualification" in competency : Consensus of the 2nd IUGA Grafts Roundtable: Optimizing Safety and Appropriateness of Graft Use in Transvaginal Pelvic Reconstructive Surgery. Int Urogynecol J 2012; 23(Suppl 1):27-31.
32. Weber AM, Walters MD, Piedmonte MR, Ballard LA. Anterior colporrhaphy: a randomized trial of three surgical techniques. Am J Obstet Gynecol 2001; 185(6):1299-306.
33. Richardson AC, Williams GA. Treatment of prolapse of the vagina following hysterectomy. Am J Obstet Gynecol. 1969 1;105(1):90-3.
34. Moore RD, Mitchell GK, Miklos JR. Single-incision vaginal approach to treat cystocele and vault prolapse with an anterior wall mesh anchored apically to the sacrospinous ligaments. Int Urogynecol J 2012; 23(1):85-91.
35. Vu MK, Letko J, Jirschele K, Gafni-Kane A, Nguyen A, Du H, et al. Minimal mesh repair for apical and anterior prolapse: initial anatomical and subjective outcomes. Int Urogynecol J 2012 – ahead of print.
36. Biller DH, Davila GW. Vaginal vault prolapse: identification and surgical options. Clev Clin J Med. 2005; 72 (Suppl 4):S12-9.
37. Nygaard IE, McCreery R, Brubaker L. Abdominal sacrocolpopexy: a comprehensive review. Obstet Gynecol 2004, 104:805–823.
38. Addison WA, Livengood CH, Parker RT. Vaginal vault prolapse with emphasis on management by transabdominal sacral colpopexy. Postgrad Obstet Gynecol 1998; 8:1–7.
39. Klauschie JL, Suozzi BA, O'Brien MM. A comparison of laparoscopic and abdominal sacral colpopexy: objective outcome and perioperative differences. Int Urogynecol J (2009) 20:273–279.
40. Paraiso MF, Walters, MD, Rackley RR. Laparoscopic and abdominal sacral colpopexies: a comparative cohort study. Am J Obstet Gynecol 2005, 192:1752–1758.
41. Nygaard IE, McCreery R, Brubaker L, et al.: Abdominal sacrocolpopexy: a comprehensive review. Obstet Gynecol 2004, 104:805–823.
42. Maher CF, Qatawneh AM, DWyer PL, Carey MP et al. Abdominal sacral colpopexy or vaginal sacroespinous colpopexy for vaginal vault prolapse: a prospective randomizes study. Am J Obstet Gynecol. 2004;190(1):20-6.
43. Azubuike Uzoma and K. A. Farag. Review Article: Vaginal Vault Prolapse. Obstetrics and Gynecology International Volume 2009, Article ID 275621, 9 pages.
44. Richter K. Die chirurgische anatomie der vaginaefixatio sacrospinalis

vaginalis. Ein Beitrag zür operativen Behandlung des Scheidenblindsach prolapses. Geburtshilfe Frauenheilkd 1968; 28: 321-7.

45. Randall CL, Nichols DH (1971) Surgical Treatment of Vaginal Eversion. Obstet Gynecol 38:327-32.

46. Dietz V, Huisman M, de Jong JM, Heintz PM, Van Der Vaart CH. Functional outcome after sacrospinous hysteropexy for uterine descensus. Int Urogynecol J. 2008;19:747–52.

47. Morgan DM, Rogers MA, Huebner M,Wei JT, Delancey JO. Heterogeneity in anatomic outcome of sacrospinous ligament fixation for prolapse: a systematic review. Obstet Gynecol. 2007;109:1424–3.

48. Castro E. B, P. Palma, C. Riccetto, V. Herrmann, M.A. Bigozzi Y J.M. Olivares. Impacto de la suspensión de la cúpula vaginal al ligamento sacroespinoso sobre el compartimiento anterior. Actas urol esp. 2010;34(1):106-110.

49. Petri E ASHOK K. Sacrospinous vaginal fixation – current status Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica C. 90 (2011) 429–436.

50. Lopes ED, Lemos NL, Carramao SS, Auge P. Transvaginal polypropylene mesh versus sacrospinous ligament fixation for the treatment of uterine prolapse: 1-year follow-up of a randomized controlled trial. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2010; 21:389–394.

51. Halaska M, Maxova K, Sottner O, et al. A multicenter, randomized, prospective, controlled study comparing sacrospinous fixation and transvaginal mesh in the treatment of posthysterectomy vaginal vault prolapse. Am J Obstet Gynecol 2012;207:301.e1-7.

52. McCall ML, "Posterior culdoplasty: surgical correction of enterocele during vaginal hysterectomy: a preliminary report," American Journal of Obstetrics and Gynaecology, vol. 10, pp. 595–602, 1957.

53. Carey MP, Dwyer PL. Genital prolapse: vaginal versus abdominal route of repair. Curr Opin Gynecol. 2001; 12(5): 499-505.

54. RCOG Green-top Guideline no 46, October 2007.

55. Cruikshank, SH and Kovac, SR, Randomized comparison of three surgical methods used at the time of vaginal hysterectomy to prevent posterior enterocele, American Journal of Obstetrics & Gynecology, vol. 180, no. 4, pp. 859–865, 1999.

56. Mazer C, Isral SL. The Le Fort colpocleisis; an analysis of 43 operations. Am J Obstet Gynecol. 1948 Nov;56(5):944-9.

57. Reisenauer C, Wallwiener D. Treatment of recurrent vaginal eversion after previous Le Fort colpocleisis. Int J Gynaecol Obstet. 2011 Aug;114(2):161-2. doi:10.1016/j.ijgo.2011.01.029.

58. Carey M, Higgs P, Goh J, et al. Vaginal repair with mesh versus colporrhaphy for prolapse: a randomised controlled trial. BJOG. 2009;116(10):1380–6.

59. Sokol AI, Iglesia CB, Kudish BI, et al. One-year objective and functional outcomes of a randomized clinical trial of vaginal mesh for prolapse. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(1):86.e1–9.

60. Withagen MI, Milani AL, den Boon J, et al. Trocar-guided mesh compared with conventional vaginal repair in recurrent prolapse: a randomized controlled trial.ObstetGynecol. 2011;117(2 Pt 1):242–50.

61. Gomelsky A., Vaginal Prolapse Repair Suture Repair Versus Mesh Augmentation: A Urology Perspective Urol Clin N Am 39 (2012) 335–342.

62. Petros P: Reconstructive Pelvic Floor Surgery According to the Integral Theory. In: The Female Pelvic Floor – function, dysfunction and management according to the integral theory, 2ª ed, Ed. Springer, 2007.

Capítulo 134

Dr. Fernando Lorenzini
Dr. Eduardo F. Melchioretto
Dr. Eduardo Zanchet

Cirurgia das vesículas seminais

Palavras-chave: vesículas seminais, cirurgia, tumores

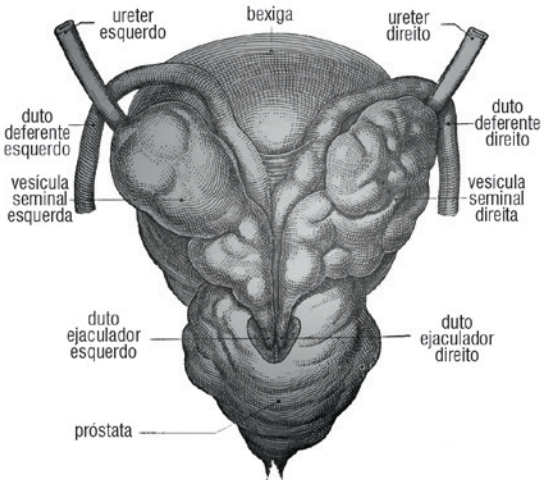
Introdução

Aspectos anatômicos

As duas vesículas seminais, localizadas posteriormente à bexiga e posterossuperiormente à próstata, estão inseridas profundamente na cavidade pélvica e próximas ao assoalho pélvico.

Cada vesícula seminal é formada por um único tubo tortuoso com aproximadamente 15 cm de extensão, o qual desemboca no duto ejaculador. Externamente, cada glândula apresenta em torno de 5 cm de comprimento por 3 cm de largura[1-3] (Figura 1).

***Figura 1**. Vista posterior das vesículas seminais e suas relações com a próstata e bexiga.*



Fonte e adaptação de: Testut L, Latarjet A. Tratado de anatomia humana. Tomo quatro. Barcelona; 1983. p. 1055.

A vascularização é dada pela artéria vesicodeferencial, ramo da artéria vesical inferior ou umbilical e pela veias vesicodeferenciais e do plexo vesical inferior. A inervação é dada pelos nervos hipogástrico e pélvico e a drenagem linfática se faz para os linfáticos ilíacos internos.[4,5]

Aspectos histológicos e fisiológicos

As vesículas seminais são revestidas internamente por um epitélio pseudoestratificado colunar, rico em grânulos de secreção, dependente da ação da testosterona, e uma lâmina própria envolvida por uma fina camada muscular lisa. Elas produzem uma secreção, correspondente a aproximadamente 70% do volume seminal, de pH levemente alcalino, contendo principalmente frutose, citrato e prostaglandinas, sendo a frutose a principal fonte energética para os espermatozoides.[1]

Principais afecções

As principais afecções que acometem estas glândulas são as infecções, abscessos, cálculos, cistos, tuberculose, citomegalovírus, tumores, hipoplasias e agenesias.[5]

Recursos diagnósticos

Anamnese e exame físico

A anamnese pode revelar alguns sinais e sintomas que chamam a atenção para alguma afecção das vesículas seminais, dentre eles dor perineal, dor ao ejacular, hemospermia, febre, sintomas obstrutivos e irritativos do

trato urinário inferior, hematúria, diminuição do volume ejaculado e infertilidade.

O exame físico geral pode revelar algum achado correspondente às afecções, como a queda do estado geral, emagrecimento, anemia, aumento de volume do hipogástrio com a presença de massa palpável nesse local. Ao toque retal, uma ou ambas as vesículas seminais podem se apresentar palpáveis, representando aumento de volume, com flutuação em caso de abscesso, sem flutuação em caso de cisto ou com áreas endurecidas em caso de neoplasia.[5]

Exames complementares

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais habituais, como hemograma, VHS, proteína C-reativa, creatinina, glicemia de jejum e hemoglobina glicada, entre outros, devem fazer parte da rotina. No entanto, alguns exames são fundamentais: a urina tipo I (parcial de urina), urocultura com contagem de colônias e antibiograma e o espermograma. Eventualmente, podem ser necessários outros exames, como pesquisa e cultura de BAAR na urina e/ou no sêmen e PCR para BAAR, cultura para micoplasma e ureaplasma e a dosagem de frutose no sêmen.

Exames de imagem

A ultrassonografia transretal tem sido de grande relevância no diagnóstico de muitas das afecções das vesículas seminais, com a vantagem de ser um exame sem o uso de radiação ionizante nem de contraste, podendo detectar cisto, abscesso, massa tumoral, hipoplasia, agenesia, fibrose, cálculo, etc. Embora no estudo ecográfico via abdominal sejam visualizadas as vesículas seminais, os detalhes de sua textura são melhor definidos por via transretal, sendo portanto esta a via preferida, devendo-se complementar o estudo com a ultrassonografia do aparelho urinário.

A tomografia computadorizada das vesículas seminais pode ser utilizada nos casos suspeitos de tumores malignos, tuberculose e litíase, permitindo avaliar o trato urinário e a cavidade pélvica conjuntamente.[6,7]

A ressonância magnética (Figura 2), principalmente com o uso de bobina endorretal, apresenta superioridade em relação à tomografia computadorizada para demonstrar detalhes anatômicos das interfaces e melhor caracterização tecidual dos órgãos da região pélvica, permitindo melhor avaliação da extensão das lesões neoplásicas malignas.[7] É igualmente útil para diagnosticar a presença de sangue no interior das vesículas seminais, especialmente na investigação de hemospermia crônica (Figura 3). Para o diagnóstico de litíase, a ressonância não deve ser indicada por apresentar sensibilidade muito baixa, devendo ser utilizada preferencialmente a ultrassonografia transretal ou a tomografia computadorizada.

Figura 2. *Imagens de ressonância magnética demonstrando vesículas seminais dentro dos limites normais. Na imagem em T2 (à esquerda), as vesículas seminais apresentam sinal hiperintenso (setas) e, na imagem em T1 (à direita) apresentam sinal hipointenso (setas).*

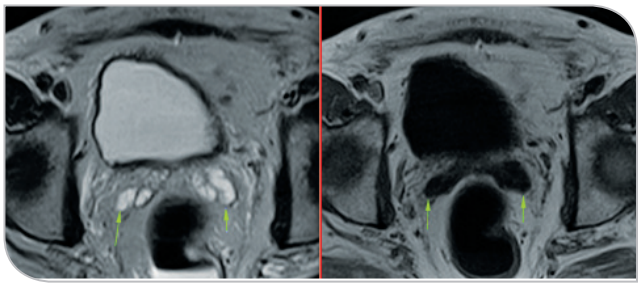
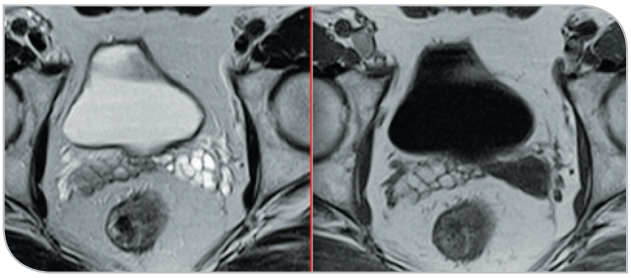


Figura 3. *Imagens de ressonância magnética em paciente com hemospermia crônica demonstrando sangue no interior da vesícula seminal direita. Na imagem em T2 (à esquerda), a vesícula seminal direita apresenta sinal hipointenso em relação à contralateral e, na imagem em T1 (à direita), sinal hiperintenso da vesícula seminal direita, compatível com material composto por alto teor proteico (sangue).*



A deferentovesiculografia, na qual se injeta contraste iodado diluído através do deferente, por via escrotal, ou a vesiculografia, na qual este contraste é injetado diretamente na vesícula seminal, por via transperineal ou transretal, foram exames utilizados antes da existência da tomografia computadorizada e da ressonância. Atualmente, esses exames têm praticamente como única indicação o estudo da permeabilidade da via seminal em casos selecionados de infertilidade masculina.

Modernamente, a vesiculoscopia, realizada com ureteroscópio introduzido através do óstio do duto ejaculador localizado no *verumontanum*, tem recebido alguma indicação, especialmente para a litrotripsia a *laser* e, eventualmente, para cauterizar alguma lesão sangrante.[8,9]

Vias cirúrgicas de acesso às vesículas seminais

Acesso anterior

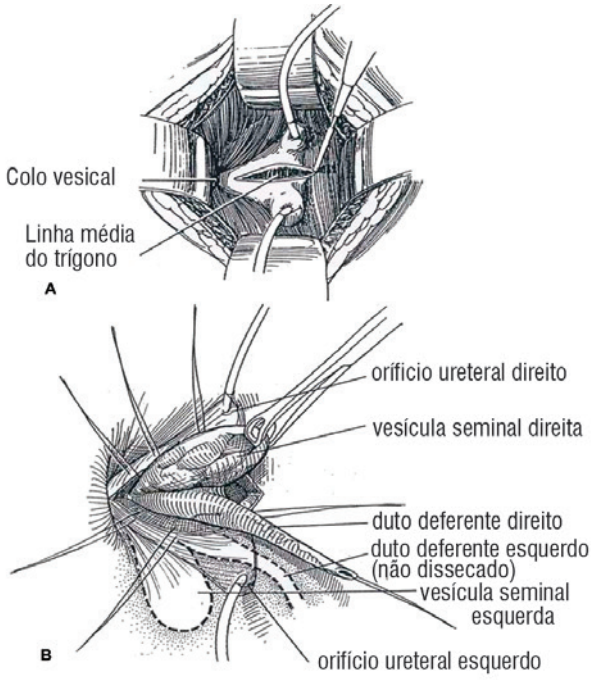
Via cirúrgica aberta

O acesso anterior tem sido considerado a via clássica para o acesso às vesículas seminais, existindo três modalidades: via transvesical, lateral à bexiga e retrovesical.

Na transvesical, inicia-se com a colocação de uma

sonda uretrovesical, seguido da abertura da parede abdominal inferior e da parede anterior da bexiga, via extraperitonial. Após, realiza-se uma incisão longitudinal ou transversa sobre o trígono, entre a barra interureteral e o colo vesical (Figura 4), com prévia passagem de cateteres ureterais de segurança, acessando-se assim ambas as ampolas do deferente e, lateralmente a elas, estão as vesículas seminais. Deve-se realizar a ligadura dos vasos sanguíneos das vesículas seminais, seguida da ligadura dos seus dutos e sua ressecção. Realiza-se então o fechamento de todas as incisões por planos. Rotineiramente deve ser colocado um dreno de Penrose, por contra-abertura, que deve ser retirado no pós-operatório. A sonda uretrovesical deve ser retirada ao redor do sétimo dia.

Figura 4. *Abordagem transvesical para realização da vesiculectomia seminal.* **A**, *Incisão longitudinal sobre o trígono entre os óstios ureterais.* **B**, *Vesiculectomia direita.*

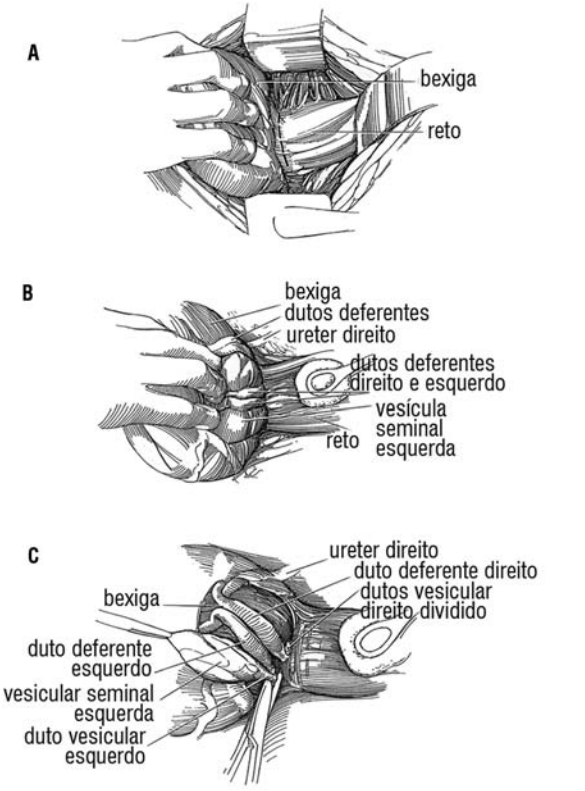


Fonte e adaptação de: Frank Hinman, Jr. Atlas of urologic surgery. Philadelphia: WB Saunders; 1998, p. 483.

A via de acesso lateral à bexiga é especialmente indicada em crianças ou quando se deseja o acesso de apenas uma vesícula seminal. Após a abertura da parede abdominal, disseca-se a bexiga de forma extraperitonial acessando-se a vesícula seminal e procede-se a ligadura vascular e do duto da vesícula, com sua ressecção.

Na via retrovesical a via de acesso é intraperitoneal (Figura 5) e acessam-se as vesículas seminais através de incisão transversa sobre a reflexão peritoneal de Douglas, devendo-se tomar cuidado para evitar a lesão do reto, seguindo-se os passos de forma semelhante à via de acesso lateral à bexiga.

Figura 5. *Abordagem transperitoneal retrovesical.* **A**, *incisão entre a base da bexiga e a reflexão peritoneal sobre o reto.* **B**, *dissecção caudal revelando os dutos deferentes e vesículas seminais.* **C**, *ligadura e secção do duto da vesícula seminal.*



Fonte e adaptação de: Frank Hinman, Jr. Atlas of urologic surgery. Philadelphia: WB Saunders; 1998, p. 481 e 482.

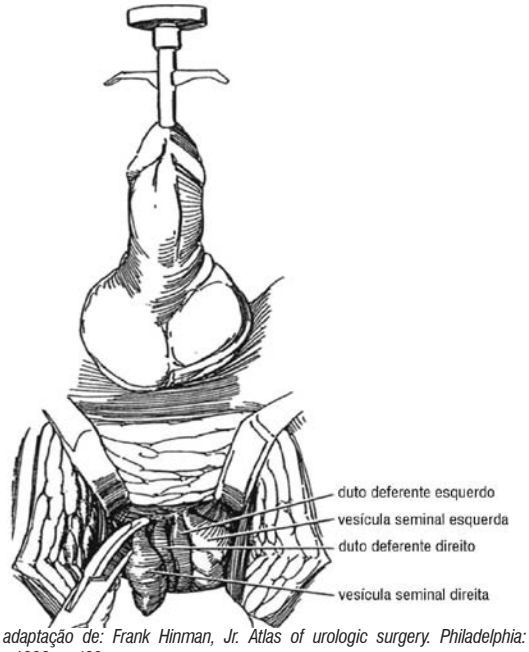
Laparoscópica e robótica

Nesta técnica, inicialmente coloca-se o paciente em posição de Trendelemburg, seguido da colocação de uma sonda uretrovesical e nasogástrica. Através da agulha de Veress realiza-se o pneumoperitônio e instalam-se os trocateres no abdômen, geralmente na posição de "V invertido" entre o umbigo e as espinhas ilíacas anterosuperiores, num total de quatro a cinco portais. Nesse procedimento pode-se utilizar a assistência do robô.[10] Realiza-se então a vesiculectomia de forma semelhante à via retrovesical descrita.[11,12]

Acesso perineal

Esta via de acesso é exatamente a mesma utilizada para a prostatovesiculectomia radical via perineal (Figura 6). Com o paciente em posição de litotomia acentuada, passa-se um retrator prostático de Lowsley (via uretrovesical) e realiza-se uma incisão em "U invertido", entre as tuberosidades isquiáticas e um ponto médio do períneo entre a bolsa testicular e o ânus. O retrator tem a finalidade de elevar a próstata permitindo um maior espaço de acesso. É procedida a dissecção das vesículas seminais, ligadura vascular e dos seus dutos, e sua ressecção, seguida da colocação de um dreno que deve ser retirado no pós-operatório.[13,14]

Figura 6. Acesso perineal para realização da vesiculectomia seminal.



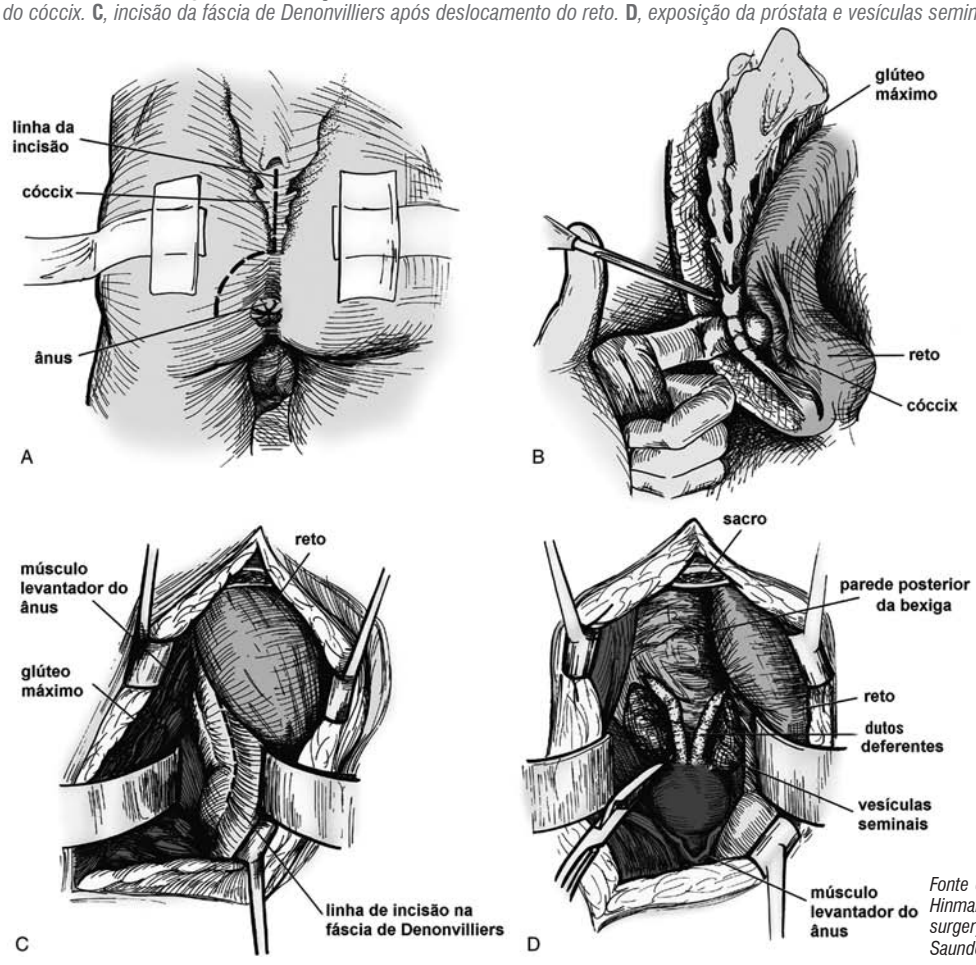
Fonte e adaptação de: Frank Hinman, Jr. Atlas of urologic surgery. Philadelphia: WB Saunders; 1998, p. 483.

Acesso posterior transcoccígeo

Esta via de acesso (Figura 7) está reservada para os casos em que as demais vias citadas apresentem dificuldades técnicas, geralmente por cirurgias prévias. Nesta via, o paciente deve estar em posição de "canivete", em decúbito ventral. Realiza-se uma incisão longitudinal sobre o sacro com extensão lateral e circular ao redor do ânus, medialmente à tuberosidade isquiática, e com o dedo indicador disseca-se um espaço entre o periósteo do cóccix e o reto, permitindo a ressecção do cóccix e acesso à ampola do deferente e vesículas seminais, as quais podem ser ressecadas com prévia ligadura vascular e de seus dutos, deixando-se um dreno de Penrose para retirada pós-operatória.[15]

Finalmente, com relação a todas as vias de acesso às vesículas seminais, nos casos de câncer de vesícula seminal, por estar formalmente indicada a prostatovesiculectomia ou a cistoprostatovesiculectomia radicais com linfadenectomia pélvica, a abordagem cirúrgica deve ser diferente das descritas acima, seguindo-se então as técnicas específicas para essas cirurgias radicais descritas em outros capítulos.

Figura 7. Abordagem posterior transcoccígea para realização da vesiculectomia seminal. **A**, *linha de incisão sobre a parte inferior do cóccix e em torno do ânus.* **B**, *dissecção do cóccix.* **C**, *incisão da fáscia de Denonvilliers após deslocamento do reto.* **D**, *exposição da próstata e vesículas seminais.*



Fonte e adaptação de: Frank Hinman, Jr. Atlas of urologic surgery. Philadelphia: WB Saunders; 1989, p. 381

Tratamento das principais afecções cirúrgicas

Cistos

Os cistos das vesículas seminais são geralmente secundários à obstrução dos dutos ejaculadores, podendo ser congênitos ou adquiridos. Os congênitos estão associados às malformações embrionárias relacionadas à porção distal do duto mesonéfrico, sendo que em torno de dois terços dos pacientes com cistos das vesículas seminais apresentam agenesia renal ipsilateral ou displasia renal.[16] Por outro lado, existe também uma prevalência elevada de cistos de vesículas seminais em pacientes com doença renal policística.[17]

O tratamento dos cistos das vesículas seminais está indicado quando são sintomáticos ou quando se associam a infertilidade por obstrução dos dutos ejaculadores. Inicialmente os cistos devem ser tratados por meio de simples drenagem por aspiração com agulha, guiada por imagem ultrassonográfica transrretal ou transperineal. Na recorrência dos sintomas, ou da obstrução do duto ejaculador, está indicada uma nova drenagem do cisto, dessa vez, com a injeção de um agente esclerosante em seu interior, podendo ser a tetraciclina. Quando o cisto está adjacente à próstata pode ser realizado o destelhamento por resseção transuretral. Em casos de insucesso da drenagem, a ressecção aberta ou laparoscópica dos cistos pode ser empregada utilizando-se as vias de acesso às vesículas seminais anteriormente descritas.[18,19]

Abscessos

Os abscessos da vesícula seminal são raros e de difícil diagnóstico clínico.[20-23] As principais bactérias envolvidas nessas infecções são o *Staphylococcus aureus* e a *Escherichia coli*. Os fatores predisponentes mais importantes são a prostatite aguda e crônica, infecção urinária, diabete mellitus, anomalias anatômicas, tuberculose, instrumentação urológica e cateterismo uretral.

Quando pequenos, os abscessos localizados nas vesículas seminais podem ser tratados de forma conservadora com a administração de antibióticos de amplo espectro por tempo prolongado. Em lesões maiores e na falha do tratamento conservador está indicada a drenagem. As opções de drenagem dos abscessos são as mesmas utilizadas para o tratamento de cistos, sendo a via cirúrgica indicada para os casos refratários às medidas menos invasivas.[20-23]

Cálculos

Os cálculos de vesículas seminais são raros e existem poucos relatos na literatura.[24-28] Os sintomas são inespecíficos e geralmente associados a dor perineal e/ou durante a ejaculação, a sintomas urinários irritativos e a infertilidade, muitas vezes sugerindo erroneamente o diagnóstico de prostatite. O diagnóstico é feito por meio da demonstração dos cálculos em exames de imagem, preferentemente pela ultrassonografia transretal.

O tratamento está indicado quando existem sintomas e/ou infecção associada aos cálculos, consistindo na sua remoção ou da vesícula seminal afetada. Se a opção for a vesiculectomia, esta geralmente é realizada por intermédio de acesso laparoscópico[24], com ou sem auxílio robótico. Recentemente, a via endoscópica, por meio de ureteroscópios semirrígidos ou flexíveis de pequeno diâmetro, tem possibilitado a fragmentação a laser dos cálculos, seguida da remoção destes.[25-28]

Tumores

Os tumores primários da vesícula seminal são extremamente raros, sendo mais comuns as lesões benignas. Estas podem ser fibromas, leiomiomas, cistoadenomas, schwannomas e adenomas papilares e a confirmação do diagnóstico geralmente só é feita após a ressecção cirúrgica radical.[29-38]

As lesões malignas são ainda menos prevalentes e se caracterizam pela grande dificuldade de realização do diagnóstico precoce, visto que muitas são assintomáticas. O adenocarcinoma primário da vesícula seminal geralmente ocorre em pacientes com mais de 50 anos. Nas vesículas seminais também podem ocorrer todos os tipos de sarcoma, incluindo leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, angiossarcoma, e tumor mülleriano adenosarcoma -like, comportando-se de forma muito agressiva, sendo a ressecção radical indicada nesses casos. Cistossarcomas polipoides, seminomas e carcinomas de células escamosas primários das vesículas seminais também são relatados na literatura.[35-38]

Pacientes com massas sólidas nas vesículas seminais devem ser submetidos a biópsia das lesões. Nos casos de lesões benignas, o tratamento indicado é a vesiculectomia simples somente para os casos sintomáticos. Nos casos de lesões malignas confirmadas por biópsia, o tratamento deve ser feito por meio de cirurgia radical, embora não exista consenso quanto a melhor técnica em função do pequeno número de casos e escassez de estudos na literatura. A grande maioria dos casos relatos foi tratada cirurgicamente por meio da prostatovesiculectomia ou da cistoprostatovesiculectomia radical com linfadenectomia pélvica. O tratamento adjuvante, com quimioterapia ou radioterapia, ainda não está bem estabelecido. O prognóstico geralmente é reservado, principalmente em tumores histologicamente mais agressivos e em estádios mais avançados.[35-38]

Referências

1. Junqueira LC, Carneiro J (editors). Aparelho reprodutor masculino. *In:* Histologia Básica, 11th ed., Guanabara Koogan (Rio de Janeiro); 2008, p. 426.
2. Koff JK, Moreira DM. Anatomia aplicada em urologia. *In*: Rodrigues Netto Jr N, D'Ancona CAL, Palma PCR (editors). Urologia Prática, 5th ed., Editora Roca (São Paulo); 2008, p. 12.
3. Nguyen HT, Etzell J, Turek PJ: Normal human ejaculatory duct anatomy: a study of cadaveric and surgical specimens. *J Urol* 1996; 155:1639-1642.

4. Braithwaite JL: The arterial supply of the male urinary bladder. *Br J Urol* 1952; 24:64-71.
5. Kavoussi PK, Costabile, RA. Surgery of the scrotum and seminal vesicles. *In*: Campbell-Walsh Urology, 10th ed., Elsevier Saunders (Philadelphia); 2012, p. 1012.
6. Campobasso D, Fornia S, Ferretti S, Maestroni U, Cortellini P. Primary bilateral seminal vesicle carcinoma: description of a case and literature review. Int J Surg Pathol. 2012; 20(6):633-5.
7. Kim B, Kawashima A, Ryu JA, Takahashi N, Hartman RP, King BF Jr. Imaging of the seminal vesicle and vas deferens. Radiographics. 2009 Jul-Aug;29(4):1105-21.
8. Song T, Zhang X, Zhang L, Zhang F, Fu WJ. Transurethral seminal vesiculoscopy in the diagnosis and treatment of seminal vesicle stones. Chin Med J (Engl). 2012; 125(8):1475-8.
9. Wang H, Ye H, Xu C, Liu Z, Gao X, Hou J, Wang L, Piao S, Sun Y.Transurethral seminal vesiculoscopy using a 6F vesiculoscope for ejaculatory duct obstruction: initial experience. J Androl. 2012; 33(4):637-43.
10. Moore CD, Erhard MJ, Dahm P. Robot-assisted excision of seminal vesicle cyst associated with ipsilateral renal agenesis. J Endourol. 2007; 21(7):776-9.
11. Nassir A. Symptomatic cystic seminal vesicle: a laparoscopic approach for effective treatment. Can Urol Assoc J. 2009; 3(6):E81-3.
12. McDougall EM, Afane JS, Dunn MD, Shalhav AL, Clayman RV. Laparoscopic management of retrovesical cystic disease: Washington University experience and review of the literature. J Endourol. 2001; 15(8):815-9.
13. Weldon VE. Vesiculectomía seminal: acceso perineal. *In*: Hinman F. (editor). Atlas de cirugía urológica. Interamericana McGraw-Hill (Ciudad de México); 1993, p. 356-70 and p.381.
14. Witherington R, Rinker JR. Retropubic seminal vesiculectomy for chronic seminal vesiculitis with preservation of potency. J Urol. 1970; 104(3):463-9.
15. Parry WL. Prostatectomia transacra. *In*: Hinman F. (editor). Atlas de cirugía urológica. Interamericana McGraw-Hill (Ciudad de México); 1993, p.384-8.
16. Beeby DI: Seminal vesicle cyst associated with ipsilateral renal agenesis: case report and review of literature. J Urol 1974; 112:120-122.
17. Danaci M, Akpolat T, Bastemir M, et al: The prevalence of seminal vesicle cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:2825-2828.
18. de Lichtenberg MH, Hvidt V: Transurethral, transprostatic incision of a seminal vesicle cyst. Scand J Urol Nephrol 1989; 23:303-305.
19. Moudouni SM, Tligui M, Doublet JD, et al: Laparoscopic excision of seminal vesicle cyst revealed by obstruction urinary symptoms. Int J Urol 2006; 13(3):311-4.
20. Gutierrez R, Carrere W, Llopis J, et al: Seminal vesicle abscess: two case reports and a review of the literature. Urol Int 1994; 52:45-7.
21. Nicolás Torralba J.A, Bañon Pérez V, Valdevira Nadal P. López Cubillana P, Server Pastor G, Pérez Albacete M. Absceso de vesícula seminal: tratamiento conservador. Archivos Esp. Urol 2001; 54, 5: 445-6.
22. Frye K, Loughlin K: Successful transurethral drainage of bilateral seminal vesicle abscesses. J Urol 1988; 139:1323-4.
23. Saglam M, Ugurel S, Kilciler M, Tasara M, Socomunca I, Ucoz T. Transrectal ultrasound-guided transperineal and transrectal management of seminal vesicle abscesses. Europ. J. Radiol. Extra. 2003; 45, Issue 1: 20-5.
24. Vaz JR, Braz JCA, Costa ANCDM, Machado MT, Wroclawski ER. Seminal vesicle stone treated by laparoscopic surgery: report of the first Brazilian case. Einstein (São Paulo) 2007; 5(4):372-4.
25. Ozgök Y, Kilciler M, Aydur E, Saglam M, Irkilata HC, Erduran D. Endoscopic seminal vesicle stone removal. Urology. 2005; 65(3):591.
26. Cuda SP, Brand TC, Thibault GP, Stack RS. Case report: Endoscopic laser lithotripsy of seminal-vesicle stones. J Endourol. 2006; 20(11):916-8.
27. Wang H, Ye H, Xu C, Liu Z, Gao X, Hou J, Wang L, Piao S, Sun Y. Transurethral seminal vesiculoscopy using a 6F vesiculoscope for ejaculatory duct obstruction: initial experience. J Androl. 2012; 33(4):637-43.
28. Song T, Zhang X, Zhang L, Zhang F, Fu WJ. Transurethral seminal vesiculoscopy in the diagnosis and treatment of seminal vesicle stones. Chin Med J (Engl). 2012; 125(8):1475-8.
29. Mostofi FK, Price EB. Tumors of the male genital system. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1973, p. 259.
30. Lamont JS, Hesketh PJ, de las Morenas A, Babayan RK: Primary angiosarcoma of the seminal vesicle. J Urol 1991; 146:165-7.
31. Latchamsetty KC, Elterman L, Coogan CL: Schwannoma of a seminal vesicle. Urology 2002; 60(3):515.
32. Laurila P, Leivo I, Makisalo H, et al: Müllerian adenosarcomalike tumor of the seminal vesicle. Arch Pathol Lab Med 1992; 116:1072-6
33. Lee CB, Choi HJ, Cho DH, Ha US: Cystadenoma of the seminal vesicle. Int J Urol 2006; 13(8):1138-40.
34. Narayana A: Tumors of the epididymis, seminal vesicles, and vas deferens (spermatic cord). In: Culp DA, Loening SA, ed. Genitourinary oncology, Philadelphia: Lea & Febiger; 1985, p. 385-98.
35. Tabata K, Irie A, Ishii D, et al: Primary squamous cell carcinoma of the seminal vesicle. Urology 2002; 59(3):445.
36. Thiel R, Effert P: Primary adenocarcinoma of the seminal vesicles [review]. J Urol 2002; 168(5):1891-6.
37. Cauvin C, Moureau-Zabotto L, Chetaille B, Hilgers W, Denoux Y, Jacquemier J, Guiramand J, Sarran A, Bertucci F. Primary leiomyosarcoma of the seminal vesicle: case report and review of the literature. BMC Cancer. 2011; 29(11):323.
38. Berger AP, Bartsch G, Horninger W: Primary rhabdomyosarcoma of the seminal vesicle. J Urol 2002; 168(2):643.

Capítulo 135

Dr. Samuel Dekermacher
Dr. Enrique Covarrubias Loyaza
Dra. Vivian Dekermacher

Correção da fístula uretro (FUV) e vesicovaginal (FVV)

Palavras-chave: incontinência, incontinência feminina, fístula vesicovaginal, fístula vesicoureteral, infecção urinária

Introdução

As fístulas uroginecológicas têm sido identificadas como uma entidade clínica há mais de 2.000 anos com base nos antigos escritos hindus.[1-3] Historicamente, Coube e Fatio, em 1752, a primeira descrição de cirurgia via vaginal para a cura de fístula, mas o relato de Sims, em 1852, descreve o tratamento de fístula vesicovaginal com sucesso.[1,2] Desse relato ficaram estabelecidos os critérios básicos para o tratamento cirúrgico das fístulas: 1) adequada exposição e mobilização do trajeto fistuloso, 2) excisão de todo o tecido fibroso, 3) reaproximar tecido saudável em várias camadas para obter uma sutura hermética, 4) obtenção de margens cirúrgicas viáveis, 5) linhas de sutura sem tensão, 6) fechamento do trajeto fistuloso sem suturas sobrepostas, 7) interpor tecidos saudáveis e bem vascularizados, e 8) prover uma derivação urinária durante o período pós-operatório para permitir uma completa cicatrização.[3]

O aparecimento de uma fístula urinária para a vagina é uma das piores complicações no pós-operatório de uma cirurgia pélvica. Os problemas emocionais que envolvem esse episódio são extremamente desagradáveis, por que se notório que o tratamento conservador em geral, traz pouco benefício em relação à cura. Na grande maioria das pacientes, uma reoperação será necessária para corrigir o problema.[4]

Mais importante do que o conhecimento e o aprimoramento das técnicas cirúrgicas para o fechamento das fístulas é o trabalho no sentido de prevenir o seu aparecimento utilizando dissecções cirúrgicas delicadas, e o reconhecimento rápido da lesão inicial, para que se possa instituir o tratamento adequado. Nas dissecções mais trabalhosas, pode-se instilar azul de metileno na bexiga e assim reconhecer a lesão traumática.[3,5]

Atualmente, as fístulas urogenitais são raras ocorrendo em 1 a 2% das operações tocoginecológicas e, destas, 60 a 75% surgem após histerectomias.[6] As decorrentes de procedimentos obstétricos, muito frequentes no final do século passado e no início deste, correspondem hoje nos centros mais adiantados, a apenas de 5% do total.[7]

A causa mais frequente no Brasil de FVV é a iatrogênica, secundária à histerectomia.[8] Classicamente, as mulheres nessa condição, apresentam perda urinária contínua pela vagina e ausência de micção, com forte impacto negativo na qualidade de vida.

Etiologia

A fístula vesicovaginal (FVV) consiste na comunicação entre a bexiga e a vagina com perda urinária vaginal[9,10] (Tabela 1).

Tabela 1. *Fistulas altas - Etiologia.*[9]

Cirurgia pélvica
Ginecológica
Obstétrica
Proctológica
Urológica

De acordo com sua etiologia, pode ser classificada em: obstétrica ou tocoginecológica; cirúrgica; traumática; radioterápica; congênita; neoplásica; infecciosa.[9-12]

Obstétrica

As obstétricas são as fístulas pós-partos prolongados. A paciente, por uma distocia (desproporção cefalopélvica ou atonia uterina) tem a uretra, bexiga e vagina comprimidas pela cabeça fetal contra o púbis. Uma isquemia seguida de necrose destrói os tecidos, um pertuito é formado, com perda de urina pela vagina. Esse tipo de fístula desapareceu nos países desenvolvidos graças à assistência pré-natal.[9,11,12] A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica um país em subdesenvolvido também pelo número de fístulas obstétricas.[13-15]

Estimativas da OMS apontam as distocias do trabalho de parto, como a causa principal da mortalidade materno-fetal no mundo, com mais de cinco milhões de mulheres afetadas a cada ano.[11]

No Brasil, temos aproximadamente 10% de fístulas obstétricas.[9]

A fístula pode aparecer em outras cirurgias feitas por via vaginal como suspensão de colo, correção de cistocele, correção de divertículo uretral, e por cirurgias abdominais tais como: ooforectomia, laparoscopia, endometriose pélvica, etc. (Tabela 2).

***Tabela 2**. Fístulas baixas - Etiologia.[9]*

Obstétrica
Parto prolongado
Fórceps
Cirúrgica
Correção de divertículo uretral
Suspensão endoscópica do colo
Correção de incontinência urinária por via vaginal
Correção de cistocele
Instrumentação urológica
Pós-correção de traumatismo uretrovaginal
Radioterápica

A fístula pós-radioterapia aparece geralmente depois de meses e até anos após cessado o procedimento.[9,16,17]

Sintomatologia e diagnóstico

A maioria das pacientes nota a presença de corrimento vaginal aquoso sanguinolento de volume variável, iniciando 3 a 14 dias após a cirurgia. O volume eliminado varia amplamente. A suposta incontinência é descrita como contínua, dia e noite, e não relacionada com esforços ou urgência. Eventualmente pode ser posicional e pior quando de pé, e a perda é inclusive durante o sono. Se o orifício é amplo e situado no trígono, praticamente toda urina "vaza" para a vagina. E pouco ou nada permanece para produzir micção voluntária. Quando o orifício é pequeno pode haver perda intermitente de urina, às vezes só diurna, e que surge ou aumenta com tosse, espirro ou esforços físicos. Esse fato complica o diagnóstico diferencial como incontinência de esforço puro (Tabela 3). Muitas vezes, pequenas perdas de urina podem ser interpretadas como secreção vaginal pós-operatórias, retardando em muitas ocasiões o diagnóstico.[9,18,19]

***Tabela 3.** Diagnostico diferencial.[9]*

Fístula ureterovaginal
Incontinência urinária de esforço
Bexiga neurogênica
Irritabilidade vesical

As pacientes com FUV podem apresentar infecção urinária devido à migração das bactérias vaginais pelo trajeto fistuloso.

O aparecimento de perda líquida e sanguinolenta pós-cirúrgica, que sinaliza a presença de FVV, freqüentemente é precedido de dor abdominal excessiva no pós-operatório, com distensão abdominal. Hematúria e sintomas miccionais depois de retirada do cateter vesical.

As FUV ou FVV, dependendo da sua localização podem apresentar incontinência completa, incontinência esporádica ou micção vaginal. Quanto mais proximal ao esfíncter maior a incontinência. As FUV podem surgir como complicação de cirurgia de divertículos ou na instalação de "*slings*" sintéticos na uretra média, devido a perfurações ou mal posicionamento e até mesmo erosão tardia.

As fístulas secundárias à radioterapia podem aparecer muito tempo depois do tratamento, em geral variando de alguns meses até 20 anos.[19,20]

Quando existe drenagem vaginal excessiva é fundamental diagnosticar FVV imediatamente, já que tratamento precoce pode impedir a exteriorização do orifício e evitar uma nova cirurgia. O líquido eliminado pode ser examinado quimicamente para ureia e creatinina.

Caso seja urina, os valores desses exames serão 10 a 20 vezes superiores a sua concentração plasmática. Outra maneira de diagnosticar seria administrar à paciente 100 ou 200 mg de fenazopiridina, via oral, ou índigo carmin intravenoso e observar a coloração do líquido eliminado.[19-21] A paciente deve também ser examinada com a bexiga cheia, quando através de compressão suprapúbica pode-se observar que a urina é eliminada pela uretra ou pela vagina.

Faz parte do exame uroginecológico a inspeção vaginal, o toque vaginal, o exame especular e a cistoscopia (Tabelas 4 e 5).[22]

***Tabela 4.** Exame uroginecológico.[9]*

Posição de litotomia (ginecologia)
Inspeção
Aspecto vaginal
Grandes lábios
Presença de dermatite amoniacal
Toque vaginal
Aspecto tátil dos tecidos
Presença de calcificações
Presença de orifícios
Especular- lâminas paralelas verticais
Permeabilidade uretral
Comprometimento uretral

Para visualizar a fístula é necessário inicialmente um exame especular vaginal. Na FVV nota-se uma vagina com urina. Na FUV, quando da inserção de um cateter, este pode ser visibilizado na uretra.

Quando difícil de identificar uma fístula, um método propedêutico simples consiste em colocar três gases no interior da vagina antes de encher a bexiga com solução fisiológica com azul de metileno. A paciente é instruída para levantar e caminhar por 1 a 2 minutos, sendo então as gases retiradas. Caso somente a externa esteja colorida com azul de metileno, a presença de incontinência de esforço é provável. Se as duas gases interiores estão azuis e a externa seca não há duvida que exista fístula vesicovaginal. Na eventualidade que as gases interiores estejam molhadas, mas sem coloração, o diagnostico de fístula ureterovaginal é muito possível.[3]

Basicamente em todos os casos de FUV e FVV um exame endoscópico é fundamental e recomendável. Principalmente na FVV, para identificar a posição dos óstios ureterais e a proximidade da fístula com estes. Nas fístulas amplas pode haver dificuldade em distender a bexiga devido ao escape do líquido de irrigação.

Tabela 5. *Diagnóstico.[9]*

Testes clínicos especiais
Prova de repleção vesical com solução colorida
Prova dos três tampões vaginais
Exames complementares
Cistoscopia
Cistografia
Tomografia computadorizada ou ressonância magnética

Os exames de imagem não são fundamentais quando a fístula é identificada no exame físico. Dentre estes o mais recomendável é a cistografia como método mais confiável, devendo ser obtidos registros também em posição lateral. Quando a suspeita da fístula ser do ureter, nestes casos, o estudo do trato superior está indicado, com tomografia computadorizada ou urorressonância magnética.

Princípios do tratamento

Antes da discussão sobre o tratamento das fístulas, algumas considerações sobre a prevenção do seu surgimento são oportunas. Nas histerectomias e nas cesáreas, a bexiga é a mais freqüentemente lesada no nível do fundo do saco vaginal anterior. Dessa forma, a dissecção cuidadosa desta região, utilizando, se necessário, um cateter de Foley vesical para orientação, além do enchimento da bexiga com solução fisiológica, pode ser útil em determinadas circunstâncias. Corantes urinários como o índigo carmim ou azul de metileno podem ser administrados por via intravenosa durante o procedimento, em casos duvidosos. Caso uma lesão vesical seja identificada, a pronta correção associada à drenagem vesical prolongada (sete a dez dias) no pós-operatório prevenirá, na maioria das vezes, o desenvolvimento de uma fístula.[23,24]

Tratamento

Tratamento conservador

Apenas as FVV pequenas, limpas, não-malignas podem fazer tratamento conservador. A colocação do cateter de drenagem por um período de 3 a 5 semanas é sugerido. Além disso, é recomendado o uso de fármacos anticolinérgicos para relaxar o músculo detrusor e prevenir espasmos. O estrogênio é utilizado rotineiramente na pós-menopausa para promover a cicatrização. Outros procedimento bem sucedidos é a fulguração via cistoscópica com e sem injecção de cola de fibrina.[25-28]

Tratamento cirúrgico

Uma vez feito o diagnóstico, classificamos as fístulas topograficamente como altas e baixas, de acordo a sua posição vesical em relação à barra interuretérica. As fístulas altas (supratrigonal) podem operar-se por via suprapúbica, as fístulas baixas (Iinfratrigonal) por via vaginal[9,25,29] (ver tabela 6).

Tabela 6. *Critérios para a abordagem cirúrgica.[22]*

Via vaginal	Via abdominal
Orifício abaixo da barra interureteral	Orifício acima da barra interureteral
Fístulas simples (orifício único)	Fístulas complexas ou recidivadas
Trato urinário superior normal	Estenose ou fístula ureteral associada
Boa distensibilidade vaginal e vesical	Radioterapia pélvica
Correção de distopias associadas	Necessidade de cirurgia abdominal concomitante

Cuidados pré-operatórios

No preparo pré-operatório está indicado o emprego rotineiro de antibioticoprofilaxia, que deve ser iniciada 24 horas antes do procedimento e prolongar-se até a retirada do cateter uretral. Cuidado especial deve ser tomado com a antissepsia vaginal, uma vez que a drenagem prolongada de urina favorece a colonização bacteriana da vagina, que pode comprometer a cicatrização local, predispondo a recidivas. Caso haja possibilidade de realização de procedimentos associados à correção de fístula como ampliação vesical, deve ser instituído o preparo intestinal pré-operatório. O emprego de creme de estrógeno vaginal e eventualmente por via oral poderá ser necessário nos casos de hipoestrogenismo evidente.[22,24,29,30]

Considerações sobre a reparação cirúrgica

Cada caso de FVV deve ser individualizado. A primeira tentativa está associada com a maior taxa de sucesso. Nos casos em que a FVV é o resultado de um trauma obstétrico complicado, a reparação da fístula pode ser adiada 3 a 6 meses, para permitir que a inflamação tenha sido resolvi-

da.[31] Se a FVV é secundária a histerectomia simples, com uma ferida cirúrgica limpa, atualmente, o reparo precoce (6-8 semanas) é indicado. A abordagem cirúrgica para o reparo depende da preferência do cirurgião e localização da fístula. No entanto, a abordagem de transvaginal (TV) é menos mórbida do que a transabdominal (TA) e é a mais utilizada para a reparação. Abordagem TA é indicada para reimplante, aumento vesical, e se a vagina é estreita ou a fístula é bem alta.

A TV é a melhor nos casos de FUV. Se for devido a complicações com material sintético, este deve ser completamente ressecado. Esta via permite a exposição da fístula e a preparação do local para uma boa correção.

De maneira geral, qualquer que seja a técnica cirúrgica e a via de acesso escolhida, alguns princípios precisam ser seguidos. Deve-se ressecar o tecido desvitalizado para se obter planos bem individualizados e viáveis que possam ser suturados sem tensão. Uma exceção a esta regra pode ser feita nas correções de pequenas fístulas de colo vesical ou de uretra, como descreveremos mais adiante.[32]

Como regra, na maioria dos casos opta-se, nas vesicovaginais altas, pela laparotomia, reservando a via vaginal para as baixas e para as uretrovaginais. O procedimento realizado por laparotomia permite melhor visão e, consequentemente, manobras cirúrgicas mais seguras e precisas. As opções terapêuticas são mostradas na tabela 7.

Tabela 7. *Opções terapeuticas.*[22]

Tratamento clínico
Drenagem vesical prolongada
Acesso vaginal
Técnica de desmembramento por via vaginal
Técnica de Martius
Retalho cutâneo glúteo
Acesso abdominal
Técnica de desmembramento por via abdominal
Retalho em Y-V
Retalho peritoneal
Retalhos intestinais
Interposição do grande omento
Enxerto de mucosa vesical
Enxerto de peritônio
Correção laparoscópica
Derivações urinárias
Acesso endoscópico
Fulguração do trajeto fistuloso
Coaptação do trajeto fistuloso (teflon/colágeno)

Quando da cirurgia por via TV, é fundamental preservar o fascia peri-uretral e separado da mucosa uretral, para obter um bom resultado. Nas FVV por via TV, a fístula deve ser identificada pela vagina e pela bexiga por cistoscopia. Esta avaliação visa a não só ver a fístula como a sua proximidade aos ureteres e a avaliar a necessidade de entubá-los. Quando da FV após histerectomia, deve-se tomar cuidado em entrar na cavidade abdominal, pois, o peritôneo pode estar aderido à cúpula vaginal.

A interposição tecidual pode ser necessária. Estes tecidos são um retalho labial (Martius), peritoneal transvaginal labial com pele e glúteo.

Cirurgia por transvaginal

Procedimento de Latzko

O procedimento de Latzko[33] é recomendado para pequenas fístulas vesicovaginais apicais que surgem em virtude de uma histerectomia vaginal ou abdominal, geralmente realizada para tratamento de um distúrbio benigno. O procedimento é na realidade uma colpocleise apical e não envolve cirurgia no trato da fístula ou na bexiga, e frequentemente pode ser realizado logo após o desenvolvimento de uma FVV. Com o paciente na posição de litotomia, são feitas suturas de fixação ao redor do ápice vaginal, distante no mínino 2 cm da borda da fístula. Tracionando-se essas suturas, forma-se um círculo ou forma ovalada em todas as direções a 2 cm da borda da abertura da fístula. Pode ser usada hidrodissecção com soro fisiológico ou vasoconstritor diluído para separar a mucosa vaginal no círculo da camada fibromuscular subjacente. Toda a mucosa escamosa no interior da circunferência é retirada cuidadosamente. Frequentemente, a introdução de um pequeno cateter com balão através da fístula ajuda a mobilizar e expor o ápice da vagina. Após a remoção de toda a mucosa vaginal, a vagina é fechada sobre o trajeto fistuloso com uma primeira camada de sutura interrompida com fio absorvível (catgut cromado 3-0 ou 4-0) e depois duas camadas de sutura interrompida com fio de absorção tardia (por ex., poliglactina ou ácido poliglicólico 3-0 ou 4-0). Neste ponto, é verificada a impermeabilidade do fechamento colocando-se 250 a 300 ml de uma solução estéril (água ou soro fisiológico com índigo carmim) na bexiga. Se houver qualquer vazamento, o local é fechado com outra sutura interrompida com fio de absorção tardia.

Cirurgia por via abdominal

O reparo por via abdominal pode ser realizado transvesical ou intraperitoneal, deixando a bexiga intacta. Tanto a incisão de Pfannenstiel quanto a mediana são apropriadas; no entanto, uma incisão mediana pode oferecer melhor acesso à cavidade abdominal se há suspeita de envolvimento ureteral ou necessidade de interposição de omento.[8,34-37]

Este acesso pode ser utilizado para tratar todos os tipos de fístula vesicovaginais, sendo a via preferida quando um reimplante ureteral concomitante é necessário.[38] Os adeptos da via abdominal argumentam que se pode obter apreciável sucesso, reprodutível e duradouro, com esta técnica. LEE e cols.[39] recomendam o acesso abdominal em casos selecionados, incluindo (1) exposição inadequada relacionada à fístula alta ou retraída em vagina estreita, (2) proximidade do trajeto fistuloso ao ureter, (3) patologia pélvica associada e (4) múltiplas fístulas. Em casos complicados, um acesso combinado transabdominal e transvaginal tem sido relatado.

O tratamento das fistula FVV por via laparoscópica respeita os princípios básicos da correção cirúrgica por via abdominal, como (1) ampla exposição da fístula e dos tecidos adjacentes, (2) excisão de todo o tecido fibrosado, (3) fechamento sem tensão com tecidos bem vascularizados, (4) uso de material de sutura adequado, (5) interposição tecidual (como omento, peritônio, retalho de bexiga retirado de local[40-44] distante da fístula ou apêndice epiplóico do sigmóide) e (6) drenagem pós -operatória eficiente da bexiga.[43]

O cuidado pós-operatório é similar para o reparo vaginal e o abdominal. A drenagem ininterrupta e adequada da bexiga é o mais importante aspecto do manejo pós-operatório. Uma uretrocistografia miccional pode ser realizada no décimo dia de pós-operatório para confirmar o fechamento da fístula.[34]

Técnica de interposição de grande omento

Este procedimento baseia-se na grande vascularização e na abundante drenagem linfática, que conferem ao omento a propriedade de combater os procedimentos inflamatórios intra-abdominais. Dessa forma, este retalho corresponde a uma excelente opção para a correção de fístulas de grandes dimensões, recidivas ou pós-radioterapia. O retalho omental é interposto entre as suturas das paredes vesical e vaginal.

Emprego de retalhos

O uso de retalhos, como o cutâneo glúteo, retalho miocutâneo do músculo grácil ou o retalho do músculo bulbocavernoso (técnica de Martius), têm sua indicação nas fístulas pós-radioterapia com grande comprometimento da vitalidade da parede vaginal. Além do fechamento da fístula, apresentam-se, como alternativas para a reconstrução do canal vaginal, tornando-o funcionante adequado, sendo empregado em casos selecionados.

Emprego de enxertos

Entre os tecidos empregados na forma de enxertos destacam-se a mucosa vesical e o peritônio. Funcionam como um anteparo, não permitindo a cicatrização cruzada da sutura vesical e vaginal. Apesar da simplicidade técnica, são ainda pouco empregados na prática clínica.[22]

Correção endoscópica

O tratamento por via endoscópica inclui a fulguração elétrica do trajeto fistuloso, a qual poderá ser associado com injeção endoscópica de substâncias com a finalidade de ocluir ou coaptar o trajeto entre a bexiga e a vagina. Neste sentido foram descritos o emprego de teflon ou do colágeno bovino purificado. Apesar das vantagens óbvias para a paciente, este procedimento somente deverá ser indicado em fístulas com orifício de diâmetro igual ou inferior a três milímetros.[18-23]

Forma e período de drenagem vesical pós-operatório

A drenagem vesical adequada corresponde ao cuidado pós-operatório mais importante, cujo planejamento deverá ser responsabilidade do cirurgião principal, e nunca delegado aos auxiliares. Sua finalidade é evitar a distensão da parede vesical. Geralmente, a utilização de um cateter Foley por via uretral ou eventualmente por via suprapúbica é suficiente. Em casos selecionados pode ser necessário o cateterismo dos ureteres, e os cateteres ureterais serão exteriorizados através da uretra ou por contra-abertura. A finalidade do cateterismo ureteral é diminuir o contato precoce da urina com a sutura vesical.[20,23,36]

Conclusões

10% das fístulas consideradas puntiformes fecham espontaneamente com ou sem drenagem e uso de fármacos anticolinérgicos.

As fístulas com orifícios muito pequenos também podem ser tratadas com introdução de um eletrodo. Quando o eletrodo é retirado, a fístula é coagulada com a unidade eletrocirúrgica para destruir o seu epitélio. Deve se deixar no lugar um cateter de demora por duas semanas ou mais.

Fístulas maiores secundárias a lesões obstétricas ou cirúrgicas respondem rapidamente ao reparo cirúrgico, que pode ser realizado através da vagina ou por via transvesical. Aconselhamos o reparo destas fístulas imediatamente em vez de aguardar três a seis semanas como aconselham a maioria dos cirurgiões.

A taxa de sucesso é alta quando de fístulas iatrogênicas ou sem radioterapia. Piores resultados são as obstétricas e as pós-radioterapia.

O fechamento das fístulas que desenvolvem após radioterapia no câncer de colo de útero, é muito mais difícil em virtude da avascularidade dos tecidos. O fechamento cirúrgico das fístulas que se originam de invasão direta da bexiga por carcinoma cervical é impossível; portanto é necessário derivação do fluxo urinário acima do nível da bexiga.

Referências

1. Lewis Wall. Thomas addis emmet, the vesicovaginal fistula, and the origins of reconstructive gynecologic surgery. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 13:145-55,2002.
2. Sims JM. On the treatment vesicovaginal fistula. Am J Med Sci 23:59,1852.
3. Rubinstein I. Avaliação clínica e classificação das fístulas Urogenitais. In Urologia Feminina, Editada por Rubinstein I. São Paulo , BYK, pp,301-304,1999.
4. Lee RA, Symmons RE, Willians TJ. Current Status of genital urinary fistula. Obstet.. Gynecol.,72:313-18,1988.
5. Duong TH, Taylor DP, Meeks GR. A multicenter study of vesicovaginal fistula following incidental cystotomy during benign hysterectomies. Int Urogynecol J. 2011;22(8):975-9.
6. Fichtnerj, Voges G, Steinbach. Ureterovesicovaginal fistulas. Surg Gynecol Obstet,176:571,1993.
7. Romics I, Kelemen Z, Fazakas Z. The diagnosis and management of vesicovaginal fistulae. BJU Int. 89:764-6,2002.
8. Toledo LG, Santos VE, Maron PE, Vedovato BC, Fucs M, Perez MD Fístula vesicovaginal continente: relato de caso einstein. 2013;11(1):119-21.
9. Montellato Nelson, Baracat F.Fístula Vesicovaginal. In Uroginecologia, Editado por Montellato N, Baracat F, Arap S. São Paulo, Roca. pp:177-194, 2000.
10. Flores-Carreras O, Cabrera JR, Galeano PA, Torres FE. Fistulas of the urinary tract in gynecologic and obstetric surgery.**:** Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct ;12:203-14.2001.
11. Waaldijk K .Int J Gynaecol Obstet Surgical classification of obstetric fistulas May;49:161-3,1995.
12. Rizvi JH. Genital fistulae. A continuing tragedy.: J Obstet Gynaecol Res, 25:1-7,1999.
13. Girassy, S Diabate I, Kaba A, Balde A. Epidemiologi and therapeutic features of urogenital fistula in Guinea (Conakry). Prog Urol, 5:684,1995.
14. Goodwin WE, Sacardino PT. Vesical and uretero-vaginal fistulas: a summary of 25 years of esperience. J urol., 123:370-374,1980.
15. Moudouni S, Nouri M, Koutani A, Ibn Attya A, Hachimi M, Lakrissa A. Obstetrical vesico-vaginal fistula. Report of 114 cases .Prog Urol 11:103-8,2001.
16. Salup RR, Julian TB, Liang MD. Closure of large postradiatiom vasicovaginal fistula with rectus abdominis myofasial flap. Urology, 44:130-131.1994.
17. Margolis T, Elkins TE, Seffah J. Full thickness martius grafts to preserve vaginal depth as an adjunct in the repair of large obstetric fistulas. Obstet Gynecol., 84:148-152,1994.
18. Smith GL; Williams G. Vesicovaginal fistula.BJU Int ;83(5):564-9;1999.
19. Koff WJ. Fistulas Vésico_vaginais**.** In Urologia Feminina, Editada por Rubinstein I. São Paulo , BYK, .pp,305-316,1999.
20. Zoubek J, Mcguirre EJ, Noll F, Delancey JOL. The late ocorrence of urinary tract damage in pacientes successfully treated by radiotherapy for cervical carcinoma. J Urol., 141:1347-50,1989.
21. Romics I; Kelemen Z; Fazakas Z. The diagnosis and management of vesicovaginal fistulae. BJU Int, 89:764-6.2002.
22. Zanettini CL, Rodrigues Palma PC... Fístulas Uroginecológicas. In Urologia prática,4ª edição. Editada por Nelson Rodrigues Netto JRI. São Paulo, Atheneu., pp,121-131,1999.
23. Arikan N, Turkolmez K, Aytac S, Gogus O..Vesicovaginal fistula associated with a vaginal foreign body.: BJU Int Feb;85:375-6.2000.
24. Miller EA, Webster GD. Current management of vesicovaginal fistulae. Curr Opin Urol;11:417-21,2001.
25. Longo LD.On the treatment of vesico-vaginal fistula. Am J Obstet Gynecol, 172:1936-7,1995.
26. Woo HH; Rosario DJ; Chapple CR .The treatment of vesicovaginal fistulae. Eur Urol 29:1-9.1996.
27. Milicic D, Sprem M, Bagovic D. A method for the repair of vesicovaginal fistulas.Int J Gynaecol Obstet . ;73:35-9,2001.
28. Pajor L; Kelemen Z.The treatment of vesicovaginal fistulae.Eur Urol ;31:126,1997.
29. Azevedo JR. Aspectos do tratamento cirúrgico das fístulas vésico-genitais. Tese de livre Docência FUUSP,1970.
30. Hilton P. Vesico-vaginal fistula: new perspectives.Curr Opin Obstet Gynecol 13:513-20,2001.
31. Pinto N A, Ribeiro LA. Fístulas urogenitais.. In Uroginecologia Editado por . Girão MJ, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. .São Paulo , Artes Medicas., .pp,69-74,1997.
32. Hurt WG Fístulas Vesicovavinais e Uretrovaginais. IN Bent A, Ostergard D Uroginecologia e disfunções do assoalho pélvico. Rio de Janeiro, guanabara Koogan.pp 326-335,2006.
33. Dorairajan LN, Khattar N, Kumar S, et al. Latzko repair for vesicovaginal fistula revisited in the era of minimal-access surgery. Int Urol Nephrol. 2008; 40:317-20.
34. Mueller ER, Kenton KS, Brubaker L. Modern management of genitourinary fistula. J Pelvic Med Surg 2005; 11: 223-34.
35. Cortesse A, Colau A. Vesicovaginal fistula. Ann Urol (Paris) 2004; 38: 52-66.
36. Cohen BL, Gousse AM. Current techniques for veicovaginal fistula repair: surgical pearls to optimize cure rate. Current Urol Rep. 2007; 8:413-8.
37. Nesllah LH, Srougi M, Herique A. Correção de fístula vesicovaginal pela técnica de bipartição vesical. Brás Ginecol Obstet 16:139,1994.
38. Sotelo R, Mariano MB, Garcia-Segui A, Dubois R, Spaliviero M, Keklikian W, et al. Laparoscopic repair of vesicovaginal fistula. J Urol 2005; 173: 1615-8.
39. Lee RA, Symmonds RE, Williams TJ. Current status of genitourinary fistula. 8.- Puntambekar SP, Desai R, Galagali A, Joshi GA, Laparoscopic transvesical approach for vesicovaginal fistula repair. J Minim Invasive Gynecol. 2013 May-Jun;20(3):334.
40. Miklos JR, Sobolewski C, Lucente V. Laparoscopic management of recurrent vesicovaginal fistula. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct ;10:116-7.1999.
41. Utrera NM, Foneron A, Castillo OA. Laparoscopic vesicovaginal fistula repair. Arch Esp Urol. 2012 Dec;65(10):887-90.
42. Boateng AA, Eltahawy EA, Mahdy A. Vaginal repair of ureterovaginal fistula may be suitable for selected cases. Int Urogynecol J. 2013 Jun;24(6):921-4.
43. Tenggardjaja CF, Goldman HB. Advances in minimally invasive repair of vesicovaginal fistulas. Curr Urol Rep. 2013 Jun;14(3):253-61.
44. Nezhat CH, Nezhat F, Nezhat C, Rottenberg H. Laparoscopic repair of a vesicovaginal fistula: a case report. Obstet Gynecol 1994; 83: 899-901.

Capítulo 136

Dr. José de Ribamar Rodrigues Calixto
Dr. Giullianno Lopes de Moura
Dra. Giovanna Valéria Bello Cordeiro

Amputação de pênis

Palavras-chave: câncer, pênis, amputação, parcial, total

Introdução

O câncer de pênis é um tumor raro na Europa e Estados Unidos, com maior incidência em homens a partir dos 50 anos, embora possa atingir também os mais jovens.[1] Está relacionado às baixas condições socioeconômicas e de instrução, à má higiene íntima e a homens que não se submeteram a circuncisão.[2-5] No Brasil, esse tipo de tumor representa 2% de todos os tipos de câncer que atingem o homem, sendo mais frequente nas regiões Norte e Nordeste.[6] Em um estudo epidemiológico sobre câncer do pênis no Brasil, divulgado em 2007 pela *Sociedade Brasileira de Urologia*, as maiores taxas de incidência foram encontradas em São Paulo (24,26%), Ceará (12,87%), Maranhão (10,66%) e Rio de Janeiro (9,19%); e as menores, no Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná (0,37%).[7]

Estudos científicos também sugerem a associação entre infecção pelo vírus HPV (papilomavírus humano) e o câncer.[8-20] Mais de 95% dos carcinomas do pênis são carcinomas de células escamosas ou epidermoides, podendo mais raramente ocorrer metástases de carcinoma de próstata[21] e primário de uretra do tipo carcinoma urotelial.[22]

A doença na fase precoce (fase I-II) é curável na maioria dos pacientes, os quais podem ser tratados por amputação do pênis parcial ou, em casos selecionados, por meio de técnicas conservadoras de órgãos, incluindo micrográfica de Mohs, ablação por laser, cirurgia ou radioterapia, porém, para tratar os tumores avançados, a amputação do pênis se faz necessária.[23]

A amputação cirúrgica é a mais antiga de todas as modalidades de tratamento do câncer de pênis. Dela resultaram taxas de controle da doença superior a 90% do tumor primário e, portanto, continua a ser o "padrão ouro" para todos os estádios. Porém, apesar da abordagem cirúrgica radical fornecer excelente controle local, é na maioria das vezes mutilante e está associada com disfunção urinária e sexual, bem como dramática morbidade psicológica.[24]

Tipos de lesão

Lesões pré-malignas

As lesões pré-malignas do pênis podem ser difíceis de distinguir das outras dermatoses benignas e têm uma história natural incerta. A tendência para apresentação tardia, muitas vezes com uma história de longo prazo de tratamento com insucesso, pode resultar em progressão para um procedimento invasivo do tipo ressecção ampliada, exigindo assim, um tratamento mais extenso. Diagnóstico precoce e tratamento preciso fornecem os melhores resultados na abordagem dessas lesões[25,26] (Tabela 1).

Nomenclatura das lesões pré-malignas

Tabela 1.

Relacionadas com HPV	Não relacionadas com HPV
Carcinoma *in situ* (Eritroplasia de Queyrat e doença de Bowen)	Líquen esclesoro
Papulose bowenoide	Corno cutâneo
Condiloma acuminado gigante (*Bushke-Lowenstein tumour*)	Leucoplasia
Warty (verrugoso) *Basiloid* (basaloide) *Mixed warty/basiloid* PeIN	Balanite pseudoepiteliomatosa, micacea e ceratótica PeIN diferenciada
PeIN – Neoplasia intraepitelial peniana	

SHABBIR at al, 2011.

Lesões malignas

O tipo mais comum é o carcinoma epidermoide nas suas várias formas de apresentação clínica.[27] As opções de tratamento estão diretamente relacionadas ao estadiamento clínico e tipo de apresentação das lesões. O grau de deformação do coto residual e as alterações psiquiátricas motivaram o desenvolvimento de técnicas poupadoras de órgão[28], propiciando ao carcinoma *in situ* ser tratado com sucesso usando terapia fotodinâmica (PDT), agentes tópicos como 5-fluorouracil e, mais recentemente, o modificador da resposta imune, o imiquimode creme a 5% após comprovação por biópsia, para erradicação da lesão. A criocirurgia com azoto (nitrogênio) líquido tem sido relatada em tumores superficiais e tumores de baixo grau, assim como a postectomia está indicada nos tumores de prepúcio ou transição da mucosa prepucial com bons resultados em longo prazo no que se refere a recidiva local das lesões.[29-32] A cirurgia micrográfica de Mohs tem sido empregada nos tumores que não são excessivamente grandes ou profundamente invasivos.[33]

Assim como lesões consideradas de baixo grau ou em estádio inicial que têm a opção de tratamento conservador, as lesões mais extensas ou avançadas estão sujeitas a autoamputação com prognóstico reservado.[34]

A classificação TNM é a base para proposição terapêutica, sendo as lesões T1a (Tumor invade tecido conectivo subepitelial bem diferenciado), T1b (Tumor invade tecido conectivo subepitelial pouco diferenciado); T2 (Tumor invade corpo esponjoso ou cavernoso), T3 (Tumor invade uretra) e T4 (Tumor invade outras estruturas adjacentes) tratadas com as opções de cirurgias abaixo:[35]

T1a e T1b: excisão local ampla com fechamento primário da glande é apropriado se não há envolvimento uretral. Maior lesão da pele pode necessitar de enxerto de espessura total para cobrir o defeito.

T2: se a doença está limitada à glande deverá ser realizada glandectomia total com excisão a partir do corpo cavernoso. Se há envolvimento da túnica albugínea e/ou corpos cavernosos a penectomia parcial é a terapia adequada e total com faloplastia se o tumor estende proximalmente.

T3 e T4: são tumores localmente avançados, de difícil tratamento cirúrgico para remoção completa da lesão. A amputação total e a emasculação são as únicas formas de controle local da doença seguida de implantação da uretra no períneo.[36]

Tipos de amputação

- Glandectomia
- Penectomia ou amputação parcial
- Penectomia ou amputação total
- Panectomia radical ou emasculação

Glandectomia

Procedimento realizado para tratamento de tumores confinados à glande, que difere da cirurgia micrográfica de Mohs, por esta consistir na retirada do câncer usando o mapeamento cirúrgico e histológico, na qual o cirurgião executa a remoção da lesão para avaliação histológica mapeada pelo cirurgião no sítio cirúrgico. A correlação da presença ou não de tumor no exame histológico e sua correta localização no mapa, são essenciais para remoção completa e preservação de tecido normal.[37] A glandectomia é a retirada da glande com ou sem enxertia de pele. Tem provado ser bem-sucedida com uma boa técnica e ter bons dados de acompanhamento para apoiar o seu uso. Os esforços para preservação peniana de comprimento e função, no tratamento cirúrgico do câncer de pênis, devem ser feitos em todos os pacientes adequados com boas evidências para apoiar esta prática.[24,38]

Penectomia ou amputação parcial

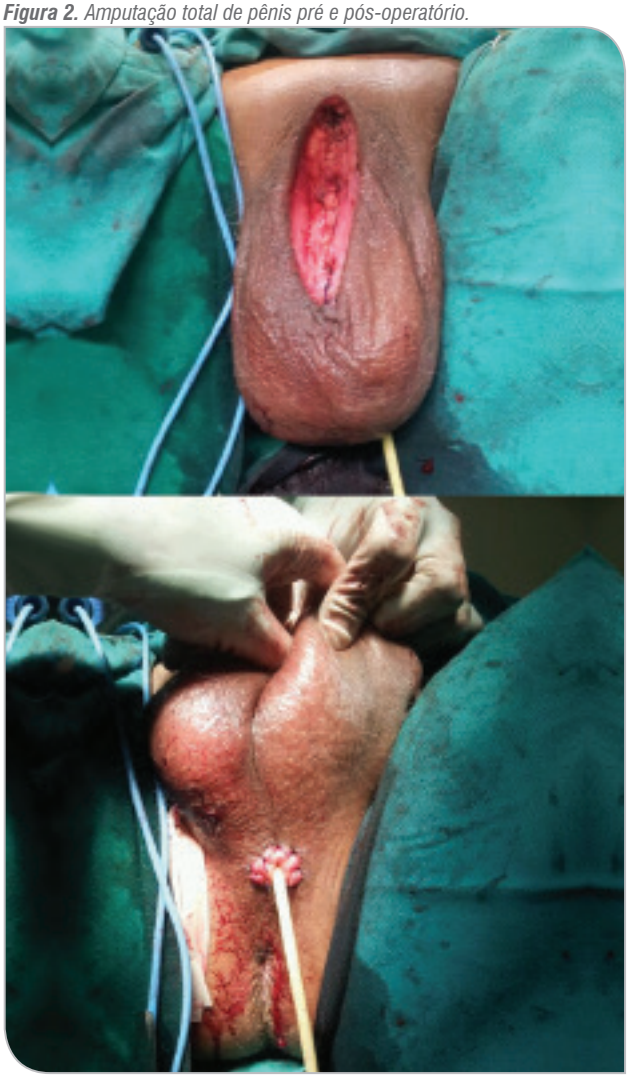
Técnicas de amputação parcial com preservação máxima do coto peniano têm sido descritas com redução da margem livre de doença de 4 cm para 0,1 e até 0,5 cm. Tecnicamente é recomendada a colocação prévia de torniquete para controle do sangramento local oriundo do corpo cavernoso, seguida de incisão circunferencial transversa na fáscia de dartos, Buck e túnica albugínea onde esta é separada do feixe neurovascular dorsal, que por sua vez é seccionado e ligado. A uretra é dissecada a uma distância de 1 a 1,5 cm distalmente do coto proximal seccionado. O corpo cavernoso é suturado e fechado verticalmente com fio absorvível do tipo Vicryl 2-0. A camada de Dartos é aproximada recobrindo o corpo cavernoso com fio Categut 4-0 e a pele com fio Mononylon 4-0. A uretrostomia é realizada com técnica de espatulação anterior e internalização da pele (colocação da borda livre da pele a 1 cm interno da mucosa uretral) usando fio Categut cromado 4-0. Após os fechamentos é colocado cateter uretral por 3 a 5 dias, e retirado após esse período[39] (Figura 1).

A taxa de recorrência da doença é de 0% a 8% quando bem estadiado. Essas taxas estão na dependência do tipo histológico e estágio do tumor, sendo que para T1 é de 0%, T2 é de 18% a 21%. A estenose de uretra está presente em 6% e a função sexual é mantida com penetração em 20% nos pacientes submetidos a esta técnica.[39]

Figura 1. *Amputação parcial de pênis pré e pós-operatório.*

Fonte: autor.

Figura 2. *Amputação total de pênis pré e pós-operatório.*



Fonte: autor.

Penectomia ou amputação total do pênis

Técnica cirúrgica reservada aos tumores avançados que extrapolam as margens seguras de ressecção parcial. Estende-se até o ligamento suspensor do pênis, inserção na borda inferior do arco pubiano e entrada retropúbica dos vasos dorsais do pênis. O procedimento inicia com incisão elíptica em torno da base do pênis em direção a fáscia de Buck e túnica albugínea. Anteriormente o corpo esponjoso é separado da *corporea* peniana com dissecção da uretra a 2 cm da haste residual peniana ou margem macroscopicamente livre. O corpo cavernoso fechado com fio Vicryl 2-0 pontos ancorados para controle imediato do sangramento. Feita a dissecção uretral esta é então transportada através de túnel criado circundando o músculo bulboesponjoso e exposta no nível do períneo através de incisão circular ou semilunar para uretrostomia seguindo os preceitos da espatulação e internalização da pele na mucosa usando fio Catetegut 4-0. Os planos subcutâneos e pele são fechados usando fios absorvíveis e inabsorvíveis respectivamente (Figura 2).

Penectomia radical ou emasculação

Indicado para tratamento de extensos tumores que invadem o corpo peniano em direção ao períneo, casos de autoamputação peniana e tecido tumoral ainda com planos de ressecção perineal. Tem indicação também para tratamento de complicações advindas do próprio crescimento tumoral como sangramento, necrose de corpo cavernoso, fístulas uretrais, linforreias, edemas linfáticos, além de infecções secundárias e necroses. O procedimento cirúrgico inicia com o paciente em posição de litotomia; realizada incisão elíptica que se estende do púbis até a crura através da bolsa escrotal ou com a sua retirada nos tumores T4, dissecção dos corpos cavernosos até o nível da inserção perineal, secção do coto uretral próximo à uretra membranosa o qual será implantado no períneo para uretrostomia usando retalhos cutâneos. Nesses casos o uso neoadjuvante e adjuvante de quimioterapia parece melhorar os resultados em longo prazo pela associação de comprometimento metastático linfonodal[40,41] (Figuras 3 e 4).

Figura 3. Amputação radical ou emasculação, aspecto pré-operatório.

Fonte: autor.

Figura 4. Amputação radical ou emasculação, aspecto pós-operatório.

Fonte: autor.

Referências

1. Hernandez BY, Barnholtz-Sloan J, German RR, Giuliano A, Goodman MT, King JB, Negoita S, Villalon-Gomez JM. Burden of Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Penis in the United States, 1998–2003. National Institutes of Health. Cancer, 2008 november 15; 113(10 Suppl): 2883–2891. DOI: 10.1002/cncr.23743.
2. Burgu B, Aydogdu O, Tangal S, Soygur T. Circumcision: Pros and cons. Indian J Urol. 2010 Jan-Mar; 26(1): 12–15. DOI: 10.4103/0970-1591.60437.
3. Greenlee RT, Goodman MT, Lynch CF, Platz CE, Havener LA, Howe HL. The Occurrence of Rare Cancers in U.S. Adults, 1995–2004. Public Health Reports / January–February 2010 / Volume 125.
4. Smith JS, Backes DM, Hudgens MG, Bailey RC, Veronesi G, Martijn B, Agot K, Ndinya-Achola JO, Maclean I, Agingu W, Meijer CJLM, Moses S, Snijders PJF. Prevalence and Risk Factors of Human Papillomavirus Infection by Penile Site in Uncircumcised Kenyan Men. National Institutes of Health. Int J Cancer. 2010 January 15; 126(2): 572–577. doi:10.1002/ijc.24770.
5. Albero G, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Fulp W, Papenfuss MR, Nyitray AG, Lu B, Castellsagué X, Abrahamsen M, Smith D, Bosch FX, Salmerón J, Quiterio M, Giuliano AR. Male circumcision and prevalence of genital human papillomavirus infection in men: a multinational study. BMC Infectious Diseases. 2013. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/18>.
6. Wanick FBF, Teichner TC, Silva R, Magnanini MMF, Azevedo LMS. Carcinoma epidermoide do pênis: estudo clínico-patológico de 34 casos. An Bras Dermatol. 2011; 86(6):1082-91.
7. sbu.org [Internet]. Primeiro Estudo Epidemiológico sobre o Câncer de Pênis. [acesso 15 Jul. 2009]. Disponível em: http://www.sbu.org.br/pdf/bolu_232-2007.pdf.
8. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WGV, Pirog EC. Detection and Typing of Human Papillomavirus DNA in Penile CarcinomaEvidence for Multiple Independent Pathways of Penile Carcinogenesis. American Journal of Pathology, v. 159, No. 4, October 2001.
9. Palefsky JM. Human Papillomavirus-Related Disease in Men: Not Just a Women's Issue. National Institutes of Health. J Adolesc Health. 2010 April; 46(4 Suppl): S12–S19. doi:10.1016/j.jadohealth.2010.01.010.
10. Krustrup D, Jensen HL, Brule AJC, Frisch M. Histological characteristics of human papilloma-virus-positive and negative invasive and in situ squamous cell tumours of the penis. Int. J. Exp. Path. (2009), 90, 182–189. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2008.00636.x.
11. Senba M, Mori N, Wada A, Fujita S, Yasunami M, Irie S, Hayashi T, Igawa T, Kanetake H, Takahara O, Toriyama K. Human papillomavirus genotypes in penile cancers from Japanese patients and HPV-induced NF-κB activation. Oncology letters 1: 267-272, 2010.
12. Hernandez BY, Shvetsov YB, Goodman MT, Wilkens LR, Thompson P, Zhu X, Ning L. Reduced clearance of penile human papillomavirus infection in uncircumcised men. National Institutes of Health. J Infect Dis. 2010 May 1; 201(9): 1340–1343. DOI: 10.1086/651607.
13. Anic GM, Giuliano AR. Genital HPV infection and related lesions in men. National Institutes of Health. Prev Med. 2011 October; 53(Suppl 1): S36–S41. doi:10.1016/j.ypmed.2011.08.002.
14. Calmon MF, Mota MTO, Babeto É, Candido NM, Girol AP, Mendiburu CF, Bonilha JL, Silvestre RVD, Rosa BM, Thomé JA, Medeiros GHA, Soares FA, Guimarães GC, Arruda JGF, Oliani SM, Villa LL, Vassallo J, Rahal P. Overexpression of ANXA1 in Penile Carcinomas Positive for High-Risk HPVs. PLOS ONE | www.plosone.org, January 2013 | Volume 8 | Issue 1 | e53260.
15. Senba M, Buziba N, Mori N, Fujita S, Morimoto K, Wada A, Toriyama K. Human papillomavirus infection induces NF-κB activation in cervical cancer: A comparison with penile cancer. Oncology Letters 2: 65-68, 2011.
16. Moscicki AB, Palefsky JM. HPV in men: an update. National Institutes of Health. J Low Genit Tract Dis. 2011 July; 15(3): 231–234. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318203ae61.

17. Parkin DM. Cancers attributable to infection in the UK in 2010. British Journal of Cancer, 2011, 105, S49 – S56; doi:10.1038/bjc.2011.484. Disponível: <http://www.nature.com/bjc/index.html>.

18. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus -related cancers and nonmalignant diseases in men in Europe: a review. BMC Câncer, 2012, 12:30. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/30>.

19. Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital Warts. A Comprehensive Review. J Clin Aesthet Dermatol. 2012; 5(6):25–36.

20. Olsen J, Jorgensen TR, Kofoed K, Larsen HK. Incidence and cost of anal, penile, vaginal and vulvar cancer in Denmark. Olsen et al. BMC Public Health 2012, 12:1082. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/1082>.

21. Dijkstra S., Heijden AG, Schaafsma HE, Mulders PFA. Synchronous PenileMetastasis from a High-Grade Adenocarcinoma of the Prostate. Case Reports in Urology, v. 2012, art. ID 193787, 3p. DOI: 10.1155/2012/193787.

22. Dason S, Sheikh A, Wang JG, Tauqir S, Davies TO, Shayegan B. Urothelial carcinoma involving the distal penis. Can Urol Assoc J 2012;6(2):e81-83.

23. Matys R, Kubicka-Mendak I, Tyczek J, Pawlowski P, Stawiarska I, Miedzinska J, Banatkiewicz P, Taskawska-Wiatr A, Wittych J. Penile cancer brachytherapy HDR mould technique used at the Holycross Cancer Center. J Contemp Brachyther, 2011; 3, 4: 224-229. DOI: 10.5114/jcb.2011.26474.

24. Martins FE, Rodrigues RN, Lopes TM. Organ-Preserving Surgery for Penile Carcinoma. Advances in Urology, v. 2008, art. ID 634216, 7p. DOI: 10.1155/2008/634216.

25. Jaleel H, Narouz N, Wade AAH, Allan PS. Penile intraepithelial neoplasia - a veiled lesion in genitourinary medicine. Sex Transm Inf., 1999;75:435–436.

26. Shabbir M, Minhas S, Muneer A. Diagnosis and management of premalignantpenile lesions. Ther Adv Urol. (2011) 3(3) 151_158. DOI: 10.1177/1756287211412657.

27. Sous AR, Pérez MPU, Bazán AA, Gomez AT, Ledo JC, Barthel JPeña. A Review of Penile Cancer. Advances in Urology, v.2009, art. ID 415062, 3 p. DOI: 10.1155/2009/415062.

28. Maddineni SB, Lau MM, Sangar VK. Identifying the needs of penile cancer sufferers: A systematic review of the quality of life, psychosexual and psychosocial literature in penile cancer. BMC Urology 2009, 9:8. DOI: 10.1186/1471-2490-9-8. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2490/9/8>.

29. Malone P, Steinbrecher H. Medical aspects of male circumcision. BMJ, 8 December 2007, v. 335.

30. Morris BJ, Gray RH, Castellsague X, Bosch FX, Halperin DT, Waskett JH, Hankins CA. The Strong Protective Effect of Circumcision against Cancer of the Penis. Advances in Urology, v. 2011, Article ID 812368, 21 p. DOI: 10.1155/2011/812368.

31. Larke NL, Thomas SL, Silva IS, Weiss HA. Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancer Causes Control (2011) 22:1097–1110. DOI 10.1007/s10552-011-9785-9.

32. Morris BJ, Waskett JH, Banerjee J, Wamai RG, Tobian AAR, Gray RH, Bailis SA, Bailey RC, Klausner JD, Willcourt RJ, Halperin DT, Wiswell TE, Mindel A. A 'snip' in time: what is the best age to circumcise? BMC Pediatrics, 2012, 12:20.

33. Caso JR, Rodriguez AR, Correa J, Spiess PE. Update in the Management of Penile Cancer. Int Braz J Urol., v. 35 (4): 406-415, July - August, 2009.

34. Baltogiannis D, Zotos K, Tsambalas S, Giannakis D, Sofikitis N. Penis auto-amputation and chasm of the lower abdominal wall due to advanced penile carcinoma: a case report. Baltogiannis et al. Journal of Medical Case Reports 2011, 5:574. Disponível em: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/5/1/574>.

35. Lawindy SM, Rodriguez AR, Horenblas S, Spiess PE. Current and Future Strategies in the Diagnosis and Management of Penile Cancer. Advances in Urology, volume 2011, article ID 593751, 9 p. DOI:10.1155/2011/593751.

36. Bayles AC, Sethia KK. The impact of Improving Outcomes Guidance on the management and outcomes of patients with carcinoma of the penis. Ann R Coll Surg Engl 2010; 92: 44–45. DOI 10.1308/0035884 10X12518836439047.

37. Kokpe LF, Tarlè R, Cernea S. Cirurgia Micrográfica. Capítulo 83. Dermato083.indd., 21/5/2009, 14:46:20.

38. O'Kane HF, Pahuja A, Ho KJ, Thwaini A, Nambirajan T, Keane P. Outcome of Glansectomy and Skin Grafting in theManagement of Penile Cancer. Advances in Urology, v. 2011, art. ID 240824, 4 p. DOI:10.1155/2011/240824.

39. Chuanyu S, Ke X, Jie Z, Guowei X, Zujun F, Qiang D. Surgical Treatment for 11 Cases of Penile Verrucous Carcinoma. Ann Dermatol, v. 23, Suppl. 3, 2011.

40. Zhu Y, Ye D. Lymph Node Metastases and Prognosis in Penile Cancer. Chin J Cancer Res 24(2):90−96, 2012.

41. Hakenberg OW, Protzel C. Chemotherapy in penile cancer. Ther Adv Urol., (2012) 4(3) 133–138. DOI: 10.1177/ 1756287212441235.

Capítulo 137

Dr. Antonio Augusto Ornellas

Linfadenectomia inguinal e pélvica

Palavras-chave: câncer de pênis, disseminação metastática, linfadenectomia inguinal e pélvica, incisão de Gibson, linfadenectomia videoendoscópica, retalhos miocutâneos

Introdução

A presença de invasão linfonodal é o maior fator prognóstico para a sobrevida de pacientes portadores de câncer de pênis. A avaliação clínica dos linfonodos é difícil e micrometástases podem estar presentes em até 39% dos linfonodos negativos ao exame físico.[1] Como atualmente não existem métodos não invasivos satisfatórios para avaliar o comprometimento metastático dos linfonodos, a linfadenectomia está indicada para o tratamento e profilaxia do câncer de pênis. As indicações dependem da existência de adenopatias inguinais palpáveis e do estádio do tumor peniano. Pacientes com linfonodos negativos ao exame físico e que apresentam micrometástases só terão confirmação do diagnóstico pelo exame histopatológico das peças cirúrgicas obtidas pela linfadenectomia. O método de avaliação dos linfonodos inguinais também permanece controverso, sendo difícil a diferenciação entre linfadenomegalia inflamatória reacional e metastática. A linfadenopatia inguinal está presente em 50% dos casos de câncer de pênis, porém isto necessariamente não quer dizer que os linfonodos estejam comprometidos pelo tumor. A ausência de metástases linfonodais ocorre em 50% dos pacientes com linfonodos palpáveis na região inguinal. Portanto, possivelmente operaremos pacientes desnecessariamente se submetermos todos os pacientes a linfadenectomia rotineira. Além disso, existe grande controvérsia a respeito do momento no qual a linfadenectomia deve ser indicada, a respeito da extensão da linfadenectomia e do tipo de intervenção cirúrgica, que varia conforme a experiência dos diversos grupos envolvidos no tratamento desses pacientes. Outro aspecto a ser enfatizado é a necessidade de se tratar cirurgicamente pacientes sem possibilidade de cura com lesões metastáticas avançadas.

Abordagem das áreas de disseminação metastática

Os linfáticos do pênis drenam para ambas as regiões inguinais através de intercomunicações dos canais linfáticos do prepúcio, da glande e do corpo do pênis. O carcinoma epidermoide de pênis se dissemina predominantemente por difusão pelos canais linfáticos para os linfonodos inguinais superficiais e profundos e subsequentemente para os linfonodos pélvicos. A drenagem dos gânglios inguinais ocorre para os linfonodos pélvicos ipsilaterais. Embora alguns textos afirmem que linfáticos do pênis podem drenar diretamente para os gânglios ilíacos externos, não temos conhecimento de nenhum paciente ou relatos de literatura nos quais isto tenha ocorrido.

Os linfonodos inguinais são divididos em grupos superficiais e profundos, os quais são separados anatomicamente pela fáscia lata da coxa. O grupo superficial é composto por um número que varia entre 4 e 25 gânglios linfáticos situados na camada profunda membranosa da fáscia superficial da coxa (fáscia de Camper). Foram divididos por Daseler em cinco grupos anatômicos:[2] (1) linfonodos centrais ao redor da junção safeno-femoral, (2) linfonodos supralaterais circundantes da veia circunflexa superficial, (3) linfonodos inferolaterais ao redor veias cutâneo-femorais laterais e circunflexas superficiais, (4) linfonodos superomediais em torno das veias pudenda externa superficiais

e epigástricas superficiais, e (5) linfonodos inferomediais em volta da veia safena magna.

Os linfonodos inguinais profundos são menores e estão situados principalmente medialmente à veia femoral no canal femoral. O linfonodo de Cloquet é o mais cefálico deste grupo mais profundo e está situado entre a veia femoral e o ligamento lacunar. Os linfonodos ilíacos externos recebem a drenagem dos linfonodos inguinais profundos, dos linfonodos obturatórios e dos grupos de linfonodos hipogástricos. Em seguida, ocorre a drenagem para linfonodos da ilíaca comum e paraaórticos.

Cabanas[3] recomenda a biópsia de linfonodos sentinelas que seriam os primeiros sítios de metástases do carcinoma de pênis na tentativa de identificar metástases para linfonodos inguinais sem submeter a linfadenectomia os pacientes portadores de carcinoma epidermoide invasivo. Embora pelos relatos de Cabanas 90% dos pacientes com achados normais na biópsia de linfonodo sentinela tenham sobrevivido, outros autores apresentaram resultados menos satisfatórios com essa técnica, relatando o desenvolvimento de extensas metástases regionais depois de uma biópsia negativa para a malignidade.[4,5] Em nossos pacientes a biópsia de linfonodos conseguiu detectar metástases inguinais precocemente em 26% dos pacientes avaliados contra 32% no trabalho de Cabanas. Dos 23 pacientes com linfonodos negativos, 15 foram seguidos e 10 desenvolveram doença metastática no tempo máximo de 44 meses. Nossa falha de detecção de metástases linfonodais ocultas foi de 67% e portanto, não recomendamos a biópsia de linfonodos.[6] Como alternativa, Pettaway e colaboradores (1995) avaliaram uma técnica de biópsia estendida do linfonodo sentinela, durante a qual todos os gânglios linfáticos entre o ligamento inguinal e a veia pudenda superficial externa foram removidos. Esta abordagem também foi abandonada, uma vez que resulta numa taxa de falsos negativos entre 15% e 25%.[7,8] Izawa e colaboradores[9] revisaram os resultados com a biópsia tradicional dos linfonodos sentinelas nos pacientes sem linfonodos inguinais palpáveis. Quando a biópsia tradicional foi o procedimento de escolha encontraram uma taxa de recorrência de 16% (24/150) entre sete séries publicadas. Estender a área de dissecção não melhorou esses resultados (20% de recorrência, 5/25 pacientes).

A técnica de linfocintilografia com injeção intradérmica peritumoral de tecnécio 99 mm tenta melhorar a sensibilidade do método de detecção do linfonodo sentinela. A técnica tem início no dia anterior à cirurgia com uma injeção intradérmica de tecnécio Tc 99m nanocoloide em pelo menos três ou quatro pontos ao redor do tumor primário. A linfocintilografia anterior dinâmica é realizada subsequentemente em intervalos definidos. A localização do linfonodo sentinela é marcada sobre a pele. Pouco tempo antes da cirurgia, 1 mL de corante azul patente, é injetado em volta do tumor de modo semelhante. O linfonodo sentinela marcado pelo azul patente e detectado pela radioatividade intraoperatoriamente por meio da utilização de uma sonda de detecção de raios gama é ressecado. Infelizmente resultados falso-positivos e falso-negativos têm limitado a aplicação desta técnica.[10] Inicialmente uma taxa de falso-negativo de 18% foi relatada com esta abordagem.[11] A linfocintigrafia pré-operatória combinada com mapeamento linfático intraoperatório (com azul patente e manipulação com *gamma probe* para detectar radiação) foi associada, na experiência do Instituto Nacional de Câncer Holandês, com uma taxa de falso-negativos de 16% (6/37 pacientes).[12] Mais recentemente, os autores alteraram a abordagem com a adição de exploração inguinal de rotina mesmo na ausência de detecção do radiofármaco. É realizada então uma palpação intraoperatória procurando por linfonodos anormais, e uma análise anatomopatológica minuciosa dos linfonodos excisados como meio de reduzir o número de resultados falso-negativos. Essas manobras adicionais diminuíram a taxa de falso-negativo de 5%, mantendo um baixo risco de complicações.[13] No entanto, considerada sua complexidade esse procedimento ainda não pode ser utilizado rotineiramente em nossos hospitais.

A detecção de linfonodos positivos também pode ser realizada por intermédio de ultrassonografia pré-operatória e biópsia inguinal aspirativa com agulha fina de todos os gânglios linfáticos de aparência anormal. No entanto só tem valor quando o resultado é positivo.[14] Foi descrito, num estudo preliminar, o estadiamento de pacientes com carcinoma de pênis utilizando para tal a análise citológica do material obtido por esta técnica dos linfonodos inguinais suspeitos. No entanto, a sensibilidade da técnica foi de apenas 39%. A aspiração direta de linfonodos palpáveis inguinais é facilmente executada, e em estudo recente exibiu uma sensibilidade de 93%. Em caso positivo, fornece informações imediatas com as quais podemos aconselhar os pacientes sobre tratamentos adicionais.[15]

A aplicação da RNM com contraste paramagnético (nanopartículas de ferro) pode ser utilizada na identificação pré-operatória de comprometimento linfonodal em pacientes com câncer de pênis. Apesar de esse exame ainda estar sob investigação, os resultados iniciais foram animadores, com taxa de detecção maior do que 90%.[16] Contudo, a fabricação desse contraste foi descontinuada em 2009 dificultando a avaliação do método. Talvez futuramente se esse contraste estiver novamente disponível, novos trabalhos possam definir o papel real desse exame no diagnóstico e seguimento dos pacientes com câncer de pênis.

Como os métodos não invasivos falham ao avaliar o comprometimento metastático dos linfonodos, vários autores indicam a linfadenectomia para o tratamento e profilaxia do câncer de pênis.[1,17-19] A técnica de linfadenectomia clássica não é isenta de morbidade[20] apesar de séries contemporâneas apresentarem índices aceitáveis de complicações.[21] Relatos atuais têm mostrado que, com adequados cuidados técnicos durante a cirurgia e no pós-operatório, em mãos experientes o índice de complicações da linfadenectomia convencional pode ser reduzido para apro-

ximadamente 50%.[21] Em função da discrepância entre o estadiamento clínico e os achados anatomopatológicos a linfadenectomia é recomendada como tratamento profilático no carcinoma epidermoide invasivo do pênis. Entre 1972 e 1987 fizemos um estudo com pacientes submetidos a 200 linfadenectomias consecutivas comparando os diversos tipos de incisão. A incisão de Gibson, normalmente utilizada pelos urologistas para o acesso ao ureter distal, permite a realização da linfadenectomia ilioinguinal, sem qualquer outra incisão complementar com uma taxa de morbidade mais baixa. Em 49% dos 92 pacientes por nós inicialmente estadiados como N1 e N2 foram encontradas metástases inguinais comprovadas pela linfadenectomia.[1,6] Curiosamente o percentual de pacientes estadiados como N1 em que a linfadenectomia foi positiva alcançou 70% em contraposição a 42% de positividade nos pacientes estagiados como N2. Possivelmente essa discrepância da avaliação clínica dos pacientes estadiados como N1 e N2 quando confrontada com a avaliação cirúrgica seja atribuída à inflamação causada pela lesão primária. Quando o aumento dos linfonodos foi unilateral talvez o fator inflamatório não estivesse presente justificando um diagnóstico clínico mais apurado nos pacientes estadiados como N1. Metástases inguinais estavam presentes em 39% dos 23 pacientes N0, cujos linfonodos eram negativos ao exame clínico.[1,6] Já que alguns pacientes desenvolvem metástases inguinais após a linfadenectomia negativa é justo supor que esses números representam uma estimativa conservadora do comprometimento microscópico dos linfonodos examinados. A detecção de metástases no material submetido ao patologista depende do número de cortes por linfonodo examinado e de quanto o patologista se esforçou para procurar e diagnosticar o tumor. Dos pacientes tratados inicialmente com cirurgia peniana, nos quais se aplicou o princípio do "esperar para ver", 46 tiveram que ser submetidos a linfadenectomia caracterizando um resgate cirúrgico. Na abordagem tardia 94% dos 17 pacientes estadiados inicialmente como N0 assim como 100% dos quatro estadiados inicialmente como N1 e 100% dos nove estagiados como N3 apresentavam metástases inguinais. Apesar do tempo decorrido entre a cirurgia peniana e a linfadenectomia, 40% dos dez estagiados inicialmente como N2 permaneciam com os linfonodos negativos para a malignidade ao exame histopatológico.[1,6] A taxa de sobrevida em cinco anos dos nossos pacientes submetidos a amputação peniana concomitantemente com a linfadenectomia foi de 62%, comparativamente bem maior e com significância estatística ($p < 0,001$) que a taxa de 8% obtida após cinco anos de sobrevida dos pacientes submetidos a linfadenectomia tardia. Os pacientes com linfadenectomia negativa precoce apresentaram maior sobrevida em cinco anos do que os submetidos a linfadenectomia precoce positiva. A taxa de sobrevida para os primeiros foi de 87% contra 29% para os segundos. Portanto, embora a presença de metástases para linfonodos inguinais tenha resultado em um pior prognóstico, a linfadenectomia está associada a sobrevida a longo prazo e a cura potencial de 29% a 60% dos pacientes.[1,18,22] Além disso, a ressecção imediata de metástases clinicamente ocultas é associada a uma sobrevida melhorada quando comparada com a ressecção retardada de linfonodos positivos.[23] Quando comparamos os resultados das linfadenectomias positivas realizadas em nossos pacientes, encontramos uma taxa de sobrevida no caso de linfadenectomia precoce após dois e cinco anos de 29% contra respectivamente 14 e 0% no caso das linfadenectomias tardias.[1,6] Se o tumor se espalhou para os linfonodos pélvicos, a sobrevida em longo prazo foi inferior a 10%. Outro estudo retrospectivo comparou o resultado clínico das linfadenectomias precoces e tardias num total de 40 pacientes com carcinoma de pênis T2-3 e metástases para linfonodos. Todos os pacientes inicialmente apresentavam linfonodos impalpáveis bilateralmente. Em 20 pacientes (50%) metástases foram removidas quando se tornaram clinicamente aparentes durante um meticuloso seguimento (intervalo mediano de 6 meses, variando de 1 a 24). Em 20 pacientes (50%) a ressecção das metástases inguinais ocorreu após serem detectadas na biópsia dinâmica do linfonodo sentinela antes de se tornarem palpáveis. A sobrevida doença-específica em 3 anos dos pacientes com linfonodos positivos detectados durante a observação foi 35% e naqueles submetidos à cirurgia precoce 84% (log rank $p = 0,0017$).[23] Esses dados não nos permitem o luxo de esperar, pois a simples vigilância clínica não é capaz de detectar metástases cedo o bastante para influenciar a sobrevida. A linfadenectomia profilática oferece benefício de sobrevida aos pacientes com câncer de pênis quando comparada com a linfadenectomia de resgate na vigência do acometimento linfonodal que se manifesta na evolução da doença.[1] Por outro lado, possivelmente operaremos alguns pacientes desnecessariamente se submetermos todos os pacientes a linfadenectomia rotineira.

Ficarra e colaboradores[24] observaram, num estudo com 175 pacientes portadores de carcinoma epidermoide de pênis, no qual 71 (40,6%) apresentavam comprometimento linfonodal, que a embolização venosa ou linfática representava um importante parâmetro na predição dos pacientes com comprometimento metastático. Assim, pacientes com linfonodos clinicamente negativos, porém com embolização venosa ou linfática na peça cirúrgica do tumor primário deveriam ser submetidos a linfadenectomia inguinal imediata. O mesmo banco de dados deu origem a um nomograma para avaliação do acometimento linfonodal considerando-se o estádio clínico e informações anatomopatológicas.[25] Um estudo do nosso grupo demonstrou que a embolização linfovascular e ausência de coilocitose foram fatores prognósticos independentes para o risco de metástases linfáticas e que pacientes com coilocitose e sem embolização linfática tiveram as melhores taxas de sobrevida em 5 anos.[26]

Nos últimos anos, todos os esforços para reduzir a

morbidade do manejo do acometimento linfonodal foram com base em procedimentos cirúrgicos com redução da área de dissecção. No entanto, todas essas técnicas são acompanhadas de relatos de recidiva inguinal no seguimento.[27-29] Para pacientes com linfonodos clinicamente negativos ou discretamente aumentados uma opção seria uma linfadenectomia limitada proposta por Catalona.[30] As vantagens da dissecção limitada seriam de prover mais informações que a biópsia de linfonodos, evitando a não-identificação do linfonodo sentinela pela remoção de todos os linfonodos potencialmente comprometidos assim como a da redução da morbidade cirúrgica em comparação com a linfadenectomia clássica. A taxa de falsos-negativos para este procedimento, em termos da detecção de doença metastática inguinal, varia de 0% a 5,5%, na maioria dos trabalhos publicados.[27,31-34] Como algumas vezes o linfonodo metastático pode estar situado fora da área da dissecção limitada[35], esta opção deve ser avaliada com cuidado.

Com o objetivo de diminuir a morbidade cirúrgica da linfadenectomia inguinal convencional, em 2003, o acesso videoendoscópico foi descrito por Bishoff[36] e padronizado, em 2006, por Marcos Tobias-Machado.[37] Recentemente esta técnica laparoscópica demonstrou ser viável podendo reduzir a morbidade pós-operatória.[38] Num estudo, nos quais os pacientes foram submetidos a linfadenectomia radical inguinal aberta de um lado, e linfadenectomia videoendoscópica no lado contralateral, conseguiu-se retirar um número semelhante de linfonodos de ambos os lados, e não houve recidivas ou progressão da doença num seguimento médio de 18 meses.[39]

Essa técnica visa reduzir a morbidade, mantendo a radicalidade e os mesmos princípios oncológicos da técnica convencional. A técnica laparoscópica com utilização de portal único[40] é o próximo passo no cenário da cirurgia minimamente invasiva. Estudos com maior número de amostras e com maior tempo de seguimento podem demonstrar se essa técnica é realmente vantajosa. Na literatura já há relato de utilização da plataforma robótica para realização da linfadenectomia inguinal no câncer de pênis.[41] No entanto, ainda não há estudos comparativos.

Técnicas de abordagem cirúrgica para linfadenectomia

A técnica de linfadenectomia clássica não é isenta de morbidade apesar de séries contemporâneas apresentarem índices aceitáveis de complicações. Para minimizar cicatrizes, incisões da parede abdominal anterior devem seguir linhas de clivagem Langer. Essas linhas são orientadas ao longo das linhas de estresse e são paralelas às fibras de colágeno da derme. A pele é apoiada na fáscia de Camper, uma camada solta de tecido adiposo que varia em espessura com o estado nutricional do paciente. As artérias ilíaca circunflexa superficial, pudenda externa, e vasos epigástricos superficiais inferiores que são ramos dos vasos femorais passam por essa camada. Baronofsky[42] demonstrou, em 1948, que a vascularização da pele no nível desse tecido adiposo subcutâneo é horizontal. Isso explica os altos percentuais de necrose de bordas da pele observados em caso de incisões verticais que interrompem o fornecimento de sangue. Os vasos epigástricos inferiores superficiais são encontrados durante incisões inguinais e podem também causar distúrbios de coagulação durante a colocação de portas laparoscópicas pélvicas.

A cirurgia paliativa é realizada em pacientes com câncer de pênis avançado que apresentam metástases para a região inguinal. Esses pacientes apresentam linfonodos fixos ou ulcerados, uni ou bilateralmente, que têm de ser ressecados juntamente com a pele a eles aderida, resultando, muitas vezes, em grandes defeitos difíceis de ser corrigidos. No passado eram considerados fora de qualquer possibilidade cirúrgica terapêutica, porém, a partir de 1983, começamos a operá-los visando, senão a cura, a sua reintegração social com um fim de vida mais digno junto aos seus familiares. Quando os defeitos causados pela exérese da lesão são grandes o bastante para impedir o fechamento primário da ferida operatória pode-se lançar mão de vários artifícios. Já que o carcinoma de epidermoide do pênis é raro, não existem estudos prospectivos a respeito de reconstrução de defeitos inguinais. Assim, novas estratégias de tratamento têm de ser desenvolvidas. Podemos utilizar retalhos miocutâneos do tensor da fáscia lata, retalhos miocutâneos abdominais ou mesmo enxertos livres de pele para cobrir as áreas cruentas deixadas pela ressecção das metástases. O tensor da fáscia lata é um retalho versátil, com muitos usos em cirurgia plástica reconstrutiva.[43] Como é um retalho pediculado com alcance até a parte inferior do abdômen e a virilha, tornou-se uma opção atraente para reconstruir defeitos de tecidos moles após a ablação do tumor. O retalho abdominal utilizando-se o pedículo da epigástrica inferior profunda também pode ser usado com sucesso para reconstruir as regiões inferior abdominal, inguinal e genital.[44,45] Essas técnicas miopreservadoras oferecem muitas vantagens, como mínima mobilidade na área doadora, amplo arco de rotação, design do retalho mais versátil, e uma reconstrução mais fácil do que aquela em que utilizamos enxertos livres. Nesses retalhos miocutâneos, o músculo, a pele e o tecido celular subcutâneo são transpostos em bloco, preservando o suprimento sanguíneo e a inervação.

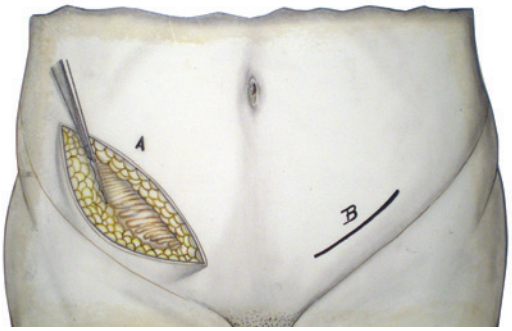
Técnica cirúrgica da linfadenectomia ilioinguinal com a incisão de Gibson

A linfadenectomia inguinal bilateral é indicada como tratamento complementar à excisão da lesão primária, exceto nos pacientes acima de 70 anos com condições clínicas pouco satisfatórias, portadores de insuficiência vascular venosa de membros inferiores, ou outras patologias

que comprometerão sua sobrevida. A técnica a seguir é a mesma descrita primeiramente por Ornellas e colaboradores em 1984 e 1991[20,46] e novamente publicada em 2007.[47] É semelhante à descrita por Fraley e Hutchens.[48] sem a utilização de incisão distal complementar.

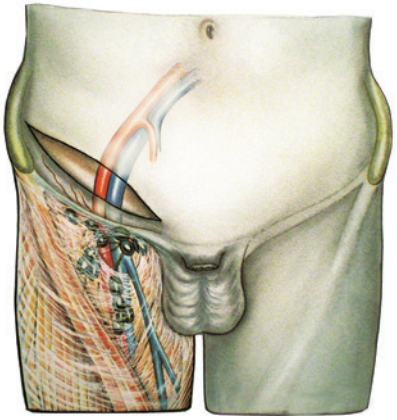
O paciente é colocado em posição supina com a perna fixada em rotação externa moderada. Os pontos anatômicos mais importantes são a sínfise pubiana e a espinha ilíaca anterossuperior. A operação começa com uma incisão de Gibson de 10 cm de extensão feita 2 cm acima do ligamento inguinal. As extremidades da incisão são curvadas para cima de modo a permitir o máximo de vascularização do retalho inferior (Figura 1).

Figura 1. *Técnica de linfadenectomia ilioinguinal com a incisão de Gibson. Uma incisão de 10 cm de extensão é feita 2 cm acima do ligamento inguinal.*



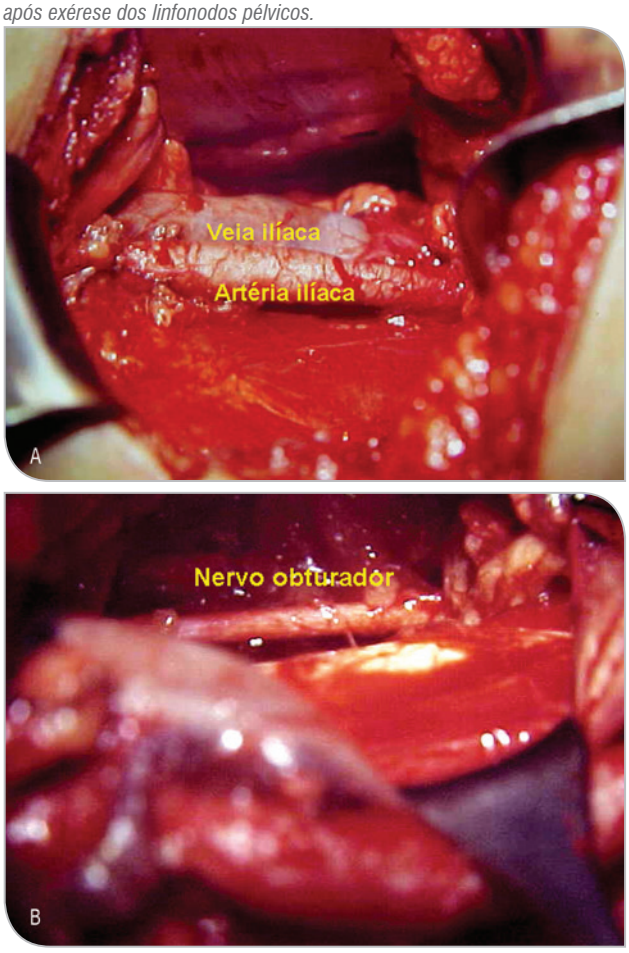
A incisão é aprofundada abaixo da fáscia do músculo oblíquo externo que é incisada juntamente com os músculos oblíquo interno e transverso permitindo acesso ao espaço retroperitoneal. Essa incisão da parede abdominal fornece uma excelente exposição dos vasos ilíacos quando o peritônio é afastado medialmente (Figura 2).

Figura 2. *A abordagem com a incisão de Gibson permite tanto o acesso aos linfonodos pélvicos quanto aos linfonodos inguinais superficiais e profundos.*



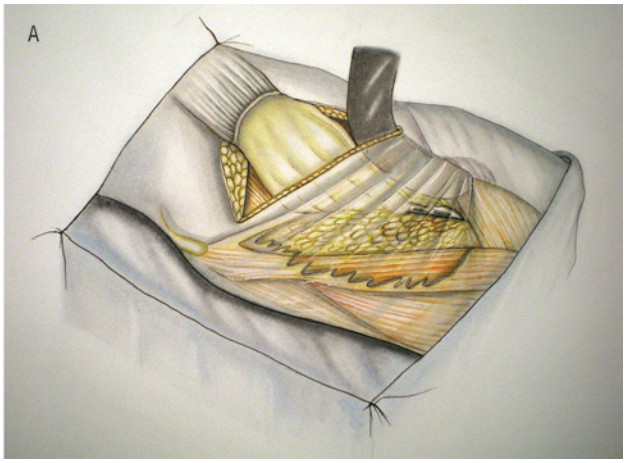
Todo o tecido frouxo e adventício que circunda os grandes vasos e o nervo obturador que contém os vasos linfáticos e os linfonodos ilíacos, é removido, completando-se a linfadenectomia ilíaca (Figuras 3A e 3B).

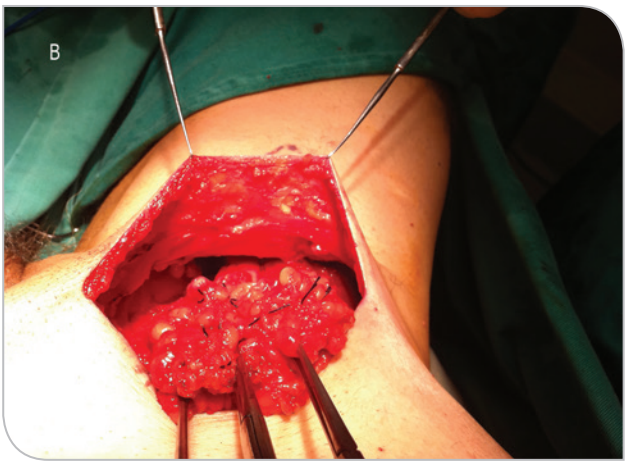
Figuras 3A e 3B. *Vasos ilíacos e nervo obturador totalmente dissecados após exérese dos linfonodos pélvicos.*



Inicia-se então a dissecção inguinal, seguindo-se um plano no retalho inferior paralelo ao nível da fáscia de Scarpa do músculo da coxa até aproximadamente 12 cm abaixo da incisão, onde o ápice do triângulo femoral é alcançado (Figuras 4A e 4B).

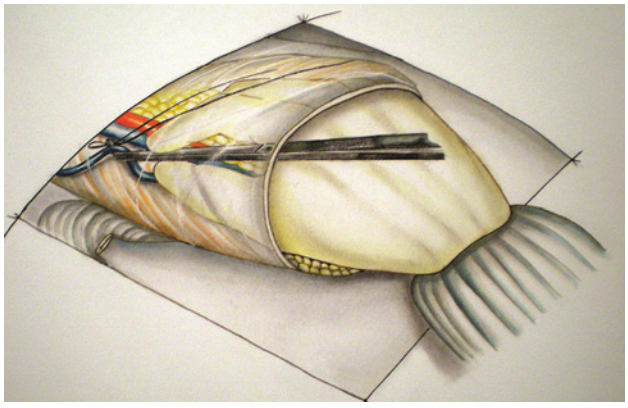
Figuras 4A e 4B. *O plano superficial entre a fáscia de Scarpa e a pele é desenvolvido até o ápice do triângulo femoral.*





No limite distal inferior de nossa dissecção a veia safena é isolada e seccionada entre ligaduras de algodão 0 (Figura 5).

Figura 5. *Ligadura da veia safena distalmente no ápice do triângulo femoral.*

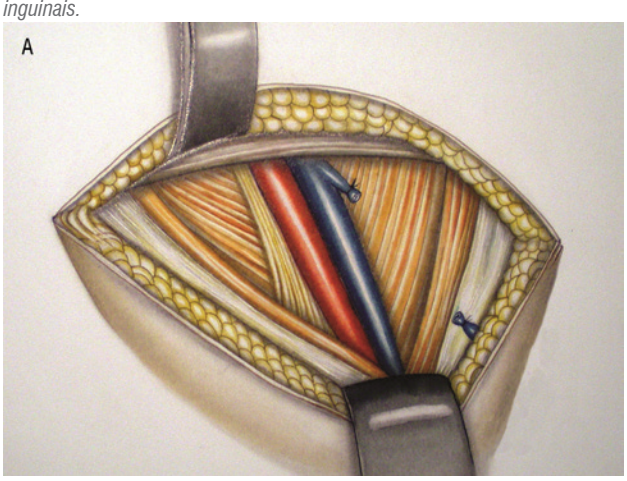


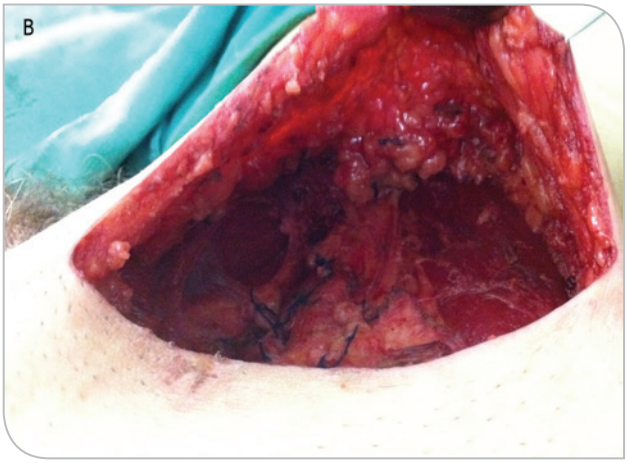
Em seguida, no limite superior da dissecção inguinal, o tecido fibrogorduroso da fáscia de Scarpa é incisado expondo a aponeurose do músculo oblíquo externo, prosseguindo-se em direção ao ligamento inguinal. A origem do músculo sartório, na espinha ilíaca anterossuperior, é exposta. A dissecção continua lateralmente sobre o músculo sartório e medialmente sobre o músculo adutor longo. O tecido fibrogorduroso e a fáscia que cobrem o músculo sartório são incisados para definir a margem lateral da dissecção. O mesmo é feito sobre o músculo adutor longo para definir a margem medial. A ressecção deve incluir os linfáticos e linfonodos inguinais superficiais e profundos além da fáscia que cobre os músculos que formam as bordas lateral e medial do triângulo femoral. O tecido fibrogorduroso e os linfonodos, que circundam os vasos femorais, são dissecados e excisados em bloco juntamente com o espécime. Prosseguindo a dissecção distalmente, a inserção da safena na veia femoral e seus ramos são identificados, ligados com fio de algodão 2-0 e seccionados. O restante da dissecção é simples: a peça é removida rente aos vasos femorais, que são deixados limpos, até o ápice do triângulo femoral (Figura 6).

Figura 6. *A peça cirúrgica é removida rente aos vasos femorais e aos músculos adutor e sartório, que são deixados limpos até o vértice do triângulo femoral.*

Após a linfadenectomia inguinal não é necessário fazer a transposição do músculo sartório para cobrir os vasos femorais (Figuras 7A e 7B).

Figuras 7A e 7B. *Aspecto da ferida operatória após a retirada dos linfonodos inguinais.*





Deve-se ter o cuidado de ligar o tecido celular subcutâneo ao longo das margens, distal, medial, e lateral da dissecção para diminuir a drenagem de linfa para a ferida operatória.

Uma estreita faixa de pele entre 0,5 e 1 cm de largura é removida da borda do retalho de pele inferior e a ferida suturada com pontos simples de mononylon

4-0. Cateteres de sucção são mantidos como drenagem durante seis dias no pós-operatório (Figura 8).

Quando utilizamos a incisão de Gibson a incidência de necrose de retalho é baixa.[20] Em nossa série não observamos a presença de linfonodos ilíacos comprometidos com ou sem doença metastática inguinal. Trabalhos recentes têm demonstrado que os canais linfáticos não drenam diretamente do pênis para a região pélvica e que consequentemente os pacientes não têm metástases ilíacas sem envolvimento dos linfonodos inguinais. Embora pacientes com metástases pélvicas limitadas possam ser curados com a linfadenectomia, aqueles com doença ilíaca extensa raramente são curados. Acreditamos que quando os linfonodos ilíacos são positivos a operação é paliativa e não é possível controlar a doença cirurgicamente.

Figura 8. *Fechamento da ferida operatória. Drenos de portovac são mantidos por pelo menos 7 dias no pós-operatório.*

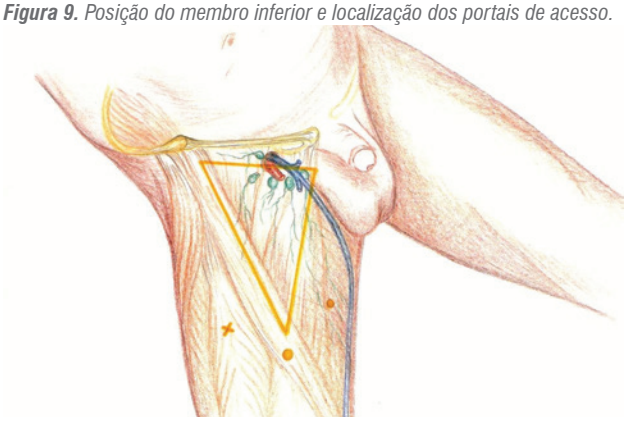
Técnica cirúrgica da linfadenectomia inguinal videoendoscópica

Esta técnica é a mesma publicada em 2007 em parceria com o Dr. Marcos Tobias-Machado.[47]

A perna é flexionada sobre a coxa de maneira a evidenciar o triângulo femoral que é marcado com tinta sobre a pele. Após a marcação, a perna é estendida e fixada à mesa com abdução e rotação externa da coxa. O monitor de vídeo é posicionado do lado contralateral ao cirurgião na altura da cintura pélvica do paciente.

O primeiro acesso é obtido a 2 cm do vértice do triângulo femoral em sentido distal. Realiza-se incisão de 1,5 cm na pele e no subcutâneo abaixo da fáscia de Scarpa, sendo desenvolvido plano subcutâneo com tesoura e subsequentemente com manobra digital em extensão máxima possível. Para o 2º portal realiza-se uma segunda incisão de 1,5 cm, 6 cm medialmente ao vértice do triângulo femoral, também com dissecção sob visão para criar espaço para trabalho (Figura 9).

Figura 9. *Posição do membro inferior e localização dos portais de acesso.*



Cortesia do Dr. Marcos Tobias-Machado.

Pode ser possível identificar o trajeto da safena por este acesso. Os espaços criados pelos 2 portais apresentam-se como um espaço único de trabalho. Ambas as incisões são portas de entrada para trocartes de 10 mm, fixados à pele por meio de sutura em bolsa de algodão 0. No portal inicial introduzimos a óptica de 0 grau e no portal medial a pinça do bisturi harmônico e o clipador. Um terceiro portal de 5 mm é colocado em posição simétrica ao 2º acesso, 6 cm lateralmente ao vértice do triângulo femoral, para pinças de apreensão e aspirador. O cirurgião e o câmera operam lateralmente ao membro em pé ou sentados confortavelmente. O espaço é completado por meio da insuflação inicial de CO_2 com pressão de 10 mmHg com rápida distensão do espaço, podendo a pressão ser mantida em 5 mmHg durante o procedimento. A transiluminação permite boa orientação relativa à progressão da área de dissecção e a manutenção de um retalho cutâneo espesso (Figura 10).

Figura 10. *Disposição da equipe cirúrgica na linfadenectomia inguinal laparoscópica.*

Cortesia do Dr. Marcos Tobias-Machado.

O descolamento retrógrado do retalho cutâneo é realizado com bisturi harmônico, tendo como limites o músculo adutor longo medialmente, a fáscia lata recobrindo o músculo sartório lateralmente e o ligamento inguinal superiormente. É possível identificar a veia safena medialmente, o cordão espermático e o anel inguinal externo em posição superomedial e ramos do nervo femoral lateralmente que podem ser preservados. É fundamental que o plano seja obtido junto à pele para que todo o tecido linfático superficial seja removido. Muito cuidado deve ser tomado no emprego do bisturi harmônico ou do cautério junto à pele, principalmente em pacientes portadores de linfonodos palpáveis, quando se faz necessária a secção a frio sob risco de necrose cutânea.

A safena é identificada e dissecada cranialmente até a fossa oval A artéria femoral é identificada no assoalho do triângulo femoral – limite de dissecção lateral – com abertura da sua fáscia em toda a sua extensão. A Ligadura distal do bloco ganglionar é feita no vértice do triângulo femoral. O tecido fibroareolar é afinado com o bisturi ultrassônico e o controle e secção final é obtida com clips. A liberação do tecido ganglionar até os grandes vasos é realizada acima do assoalho femoral. A ligadura distal da safena é feita com clipes de polímero ou metálicos. O controle dos ramos da safena pode ser feito com bisturi harmônico ou com clipes e o da croça da safena com clipes de polímero ou metálicos próximo à veia femoral. A liberação final da peça medial à veia safena é realizada ligando-se a porção proximal dos linfáticos no canal femoral com clipes. A remoção da peça se faz pelo portal de 15 mm e a drenagem com portovac pelo orifício do portal de 5 mm. Em seguida se sutura as incisões de 15 mm (Figura 11).

Figura 11. *Aspecto pós-operatório das incisões e do dreno.*

Técnica cirúrgica de ressecção de metástase inguinal e de rotação de retalhos miocutâneos

Quando as circunstâncias exigirem sacrifício de uma grande área de tecido inguinal, o fechamento primário poderá ser obtido por meio da pele escrotal[49], da parede abdomina[50], ou nos casos de defeitos mais extensos com retalhos miocutâneos baseados no reto abdominal ou no tensor da fáscia lata.[51]

Inicialmente, é feita uma incisão circular, com 2 cm de margem de segurança, englobando a massa inguinal metastática composta por pele aderida ou ulcerada, tecido celular subcutâneo e linfonodos infiltrados pela tumoração (Figura 12).

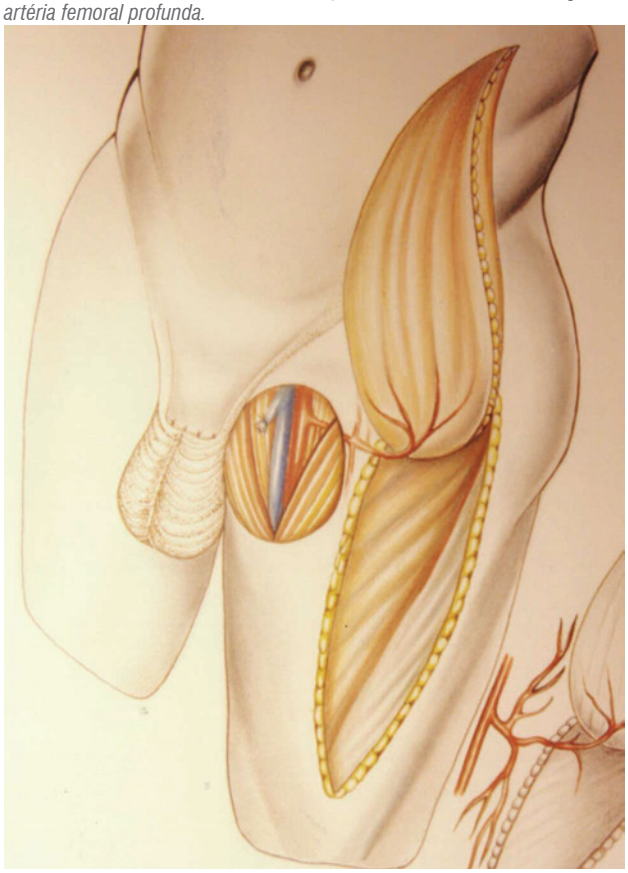
Figura 12. *A incisão deve englobar com margens de segurança a massa metastática aderida à pele e os linfonodos infiltrados pela tumoração.*

Qualquer outra estrutura do períneo, abdômen ou região inguinal que esteja infiltrada por tumor deve ser ressecada em bloco com a peça cirúrgica. A incisão é aprofundada e a veia safena é ligada e seccionada no limite inferior distal de nossa dissecção. A massa é mobilizada no seu limite superior. A fáscia que cobre os músculos sartório e adutor longo é incisada e deve ser retirada juntamente com a tumoração. A crossa da veia safena e seus ramos tributários são identificados na inserção da veia femoral, ligados com fio de algodão 2-0 e seccionados. Os vasos femorais, se possível são deixados limpos até o ápice do triângulo femoral (Figura 13).

Figura 13. *A massa é retirada rente aos vasos juntamente com a fáscia que cobre os músculos sartório e adutor longo.*

Na maior parte de nossas reconstruções de defeitos na região inguinal ou perineal foi utilizada a rotação de um retalho miocutâneo com músculo tensor da fáscia lata. Esse músculo faz proeminência na região lateral da coxa no seu terço superior, logo abaixo da espinha ilíaca e serve de limite de separação entre a região inguino-crural e a região glútea. Continua-se com a fáscia lata na região lateral da coxa, através do trato íleotibial, até a face lateral da tíbia. A transição do músculo para a fáscia lata ocorre entre o terço proximal e o terço médio da coxa. Ele está localizado lateralmente ao músculo sartório e corre superficialmente ao músculo vasto lateral. Sua vascularização é feita pelo ramo terminal da artéria circunflexa lateral do fêmur que por sua vez é ramo da artéria femoral profunda. A artéria entra no músculo na superfície profunda do seu terço superior e está localizada entre 6 a 10 cm distalmente à espinha ilíaca anterossuperior (Figura 14).

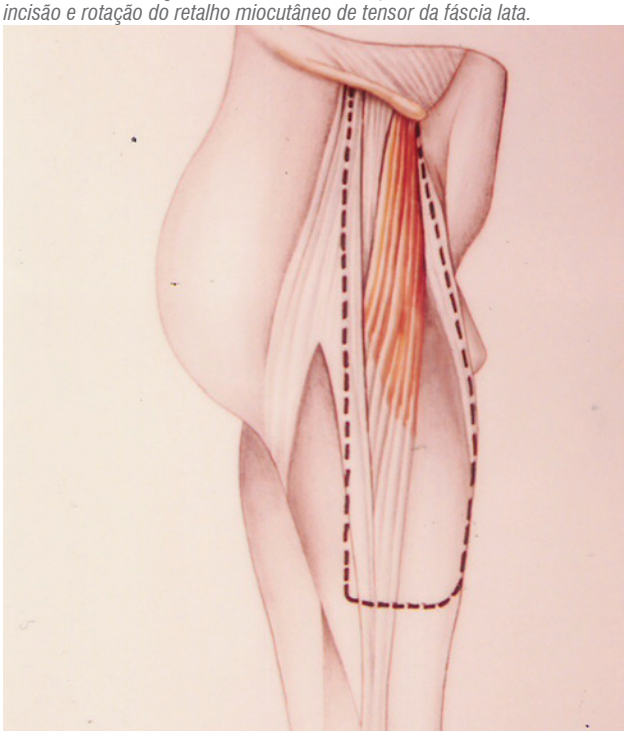
Figura 14. *Reconstrução de defeito inguinal com retalho miocutâneo de tensor da fáscia lata. A vascularização do retalho é feita pelo ramo terminal da artéria circunflexa lateral profunda que, por sua vez, é ramificação da artéria femoral profunda.*



O retalho miocutâneo do tensor da fáscia lata é caracterizado pela grande quantidade de tecido que pode ser mobilizada, pela constância de seu pedículo e pela facilidade de reparação da zona doadora na grande maioria dos casos.

O limite superior de 10 a 15 cm é traçado ao longo da borda anterolateral da crista ilíaca. Nas extremidades desse traço, que correspondem à espinha ilíaca anterossuperior, anteriormente, e ao trocânter maior do fêmur, posteriormente, marcam-se duas linhas para baixo, que vão em direção ao côndilo lateral da tíbia e ao joelho. O limite inferior ficará a uns 4 a 8 cm acima do joelho (Figura 15).

Figura 15. *Delimitação dos limites máximos que podem ser utilizados para incisão e rotação do retalho miocutâneo de tensor da fáscia lata.*



As dimensões do retalho serão de acordo com a localização e o tamanho do defeito a ser reparado, permanecendo dentro dos limites mencionados.

O retalho é incisado primeiramente em seu limite inferior incluindo a fáscia. São dados alguns pontos, fixando a fáscia à derme profunda para evitar danos aos vasos perfurantes. A borda anterior e posterior também são incisadas até abaixo da fáscia lata. A dissecção segue da região inferior para a superior, sempre num plano subfascial sobre o músculo vasto lateral. Pode-se encontrar vasos subdérmicos ao longo da incisão anterior que são ramos perfurantes miocutâneos do músculo reto do fêmur. A dissecção contínua proximalmente até o comprimento desejado ser alcançado. Na porção proximal o músculo é elevado junto com a fáscia. O pedículo vascular é visualizado na superfície medial profunda do músculo 6 a 10 cm da espinha ilíaca anterossuperior, afastando-se medialmente o músculo reto do fêmur. A artéria circunflexa lateral do fêmur emerge entre o reto do fêmur e o vasto lateral. Antes de entrar no tensor da fáscia lata, há um ramo superior para o músculo glúteo mínimo, que deve, geralmente, ser ligado. Identificado o pedículo, completando-se as incisões na pele, a origem do músculo é dissecada na crista ilíaca (Figura 16).

Figura 16. O pedículo vascular é identificado na superfície medial profunda do tensor da fáscia lata e está situado entre 6 a 10 cm distalmente da espinha ilíaca anterossuperior.

O retalho gira num ponto, aproximadamente 8 a 10 cm distal à crista ilíaca, podendo rodar até 180 graus, cobrindo a região inguinal, a região perineal, alcançando o ânus ou estender-se para cobrir a parte baixa do abdômen (Figura 17).

Figura 17. Após o defeito causado pela ressecção da massa metastática ser preenchido pelo retalho, a zona doadora é fechada.

Em alguns casos preferimos utilizar retalhos abdominais. A marcação na pele deve ser feita assim como no retalho miocutâneo de tensor de fáscia lata respeitando a vascularização na área doadora (Figura 18).

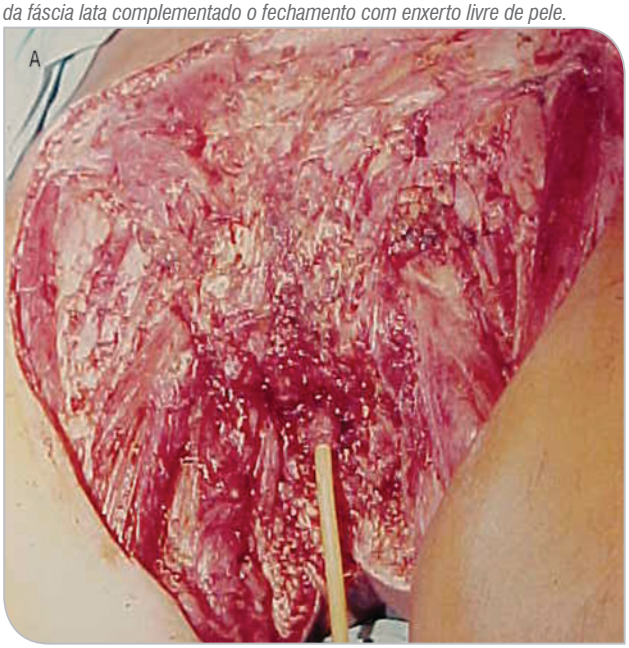
Figura 18. Marcação de retalho miocutâneo abdominal. A incisão deve respeitar a irrigação sanguínea do retalho e permitir a sua rotação para cobrir o defeito inguinal.

Um pedículo vascular longo e robusto é ideal para progressão ou rotação de retallhos ilhados na intensão de cobrir defeitos adjacentes da parede abdominal (Figuras 19A e 19B).

Figuras 19A e 19B. Retalho ilhado miocutâneo abdominal. A) Aspecto antes da rotação. B) Aspecto da ferida operatória e da área doadora após todas as suturas terem sido realizadas.

A zona doadora geralmente não constitui problema. Na maioria dos casos, principalmente nos indivíduos magros, ela pode ser fechada diretamente. Nos pacientes obesos, se houver dificuldade de fechamento da zona doadora, poder-se-á utilizar sobre ela enxerto livre de pele. Eventualmente temos que utilizar técnicas combinadas com retalhos bilaterais e enxertos livres de pele para cobrir grandes defeitos decorrentes da ressecção de massas que acometem as regiões abdominal, inguinais e perineal (Figuras 20A e 20B).

***Figuras 20A e 20B**. Técnicas combinadas para corrigir grande defeito decorrente de ressecção massa metastática. A) Aspecto após total exerese do tumor. B) Aspecto final após rotação bilateral de retalho miocutâneo de tensor da fáscia lata complementado o fechamento com enxerto livre de pele.*



O papel da dissecção inguinal paliativa nos pacientes que apresentam extensas metástases regionais tem recebido pouca atenção da literatura médica. Frequentemente o cirurgião é pressionado a resolver uma situação insolúvel. Ocasionalmente, porém, o desbridamento cirúrgico aliado a técnicas de reconstrução promove algum grau de paliação para pacientes com doença locorregional avançada. Nossos resultados em curto prazo com as cirurgias paliativas higiênicas foram bons já que esse tipo de tratamento foi proposto senão para visar a cura, para proporcionar aos pacientes uma reintegração social e já que não houve mortalidade operatória. A maior parte dos nossos pacientes voltou ao convívio de seus familiares sem as feridas infectadas causadas por recidivas e metástases. Em longo prazo os resultados não foram tão bons. Quando analisamos a sobrevida dos pacientes, apenas um sobreviveu mais de 24 meses e apenas três estavam vivos um ano após a cirurgia. Recentemente recuperamos para o nosso seguimento 2 pacientes vivos com mais de 5 anos de evolução (Figura 21).

***Figura 21.** Aspecto de um paciente submetido a rotação de retalho miocutâneo de tensor da fáscia lata após 5 anos de realização da cirurgia.*

Para realizar cirurgia dessa magnitude, uma equipe experiente, requerendo cooperação de múltiplos especialistas, é obrigatória. Todos os detalhes da cirurgia devem ser discutidos no pré-operatório, de forma a propiciar a melhor abordagem segundo as circunstâncias.

Cirurgias complexas como desarticulações ou hemipelvectomias devem ser avaliadas cuidadosamente, inclusive com a seleção precisa dos pacientes que estarão aptos a obter benefícios com estas.

Referências

1. Ornellas, A. A., Seixas, A. L., Marota, A., Wisnescky, A., Campos, F. and de Moraes, J. R.: Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol. 1994;151: 1244-1249.
2. Daseler EH, Anson BJ, Reimann AF.Radical excision of the inguinal and iliac lymph glands; a study based upon 450 anatomical dissections and upon supportive clinical observations. Surg Gynecol Obstet. 1948;87(6):679-94.
3. Cabanas, R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer, 1977; 39: 456-466.
4. Perinetti E, Crane DB, Catalona WJ. Unreliability of sentinel lymph node biopsy for staging penile carcinoma. J Urol. 1980;124(5):734-5.
5. Wespes E, Simon J, Schulman CC. Cabanas approach: is sentinel node biopsy reliable for staging penile carcinoma? Urology. 1986;28(4):278-9.
6. Ornellas, A.A.: Câncer de pênis, incidência e avaliação das diversas formas de tratamento: estudo retrospectivo com 455 pacientes no Instituto Nacional de Câncer. Tesis, São Paulo, Brazil, Universidade de São Paulo, 1993, 160 p.
7. Ravi R Morbidity following groin dissection for penile carcinoma. Br J Urol. 1993;72(6):941-5.
8. Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CP, Jularbal F, Swanson DA, von Eschenbach AC, Ayala A. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. J Urol. 1995;154(6):1999-2003.
9. Izawa J, Kedar D, Wong F, Pettaway CA. Sentinel lymph node biopsy in penile cancer: evolution and insights. Can. J. Urol. 2005; Suppl 1:24-29.
10. Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W, Hoefnagel CA, de Jong D, Nieweg OE. Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. J Urol. 2000; 163:100-104.
11. Kroon BK, Horenblas S, Estourgie SH, Lont AP, Valdés Olmos RA, Nieweg OE.: How to avoid false-negative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. J Urol 2004; 171:2191-2194.
12. Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W, van der Poel HG, Bex A, van Tinteren H, Valdes Olmos RA, Nieweg OE. Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evaluation of 10 years experience. Eur Urol. 2005; 47:601-606.
13. Leijte JA, Kroon BK, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S.Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. Eur Urol. 2007;52(1):170-7
14. Kroon BK, Horenblas S, Deurloo EE, Nieweg OE, Teertstra HJ. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. BJU Int. 2005;95(4):517-21.
15. Saisorn I, Lawrentschuk N, Leewansangtong S, Bolton DM. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma.BJU Int. 2006;97(6):1225-8.
16. Tabatabaei S, Harisinghani M, McDougal WS. Regional lymph node staging using lymphotropic nanoparticle enhanced magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10 in patients with penile cancer. J Urol. 2005; 174: 923-927.
17. Fraley EE, Zhanq G, Manivel C, Niehans GA: The role of ilioinguinal lymphadenectomy and significance of histological differentiation in treatment of carcinoma of the penis. J Urol. 1989; 142: 1478-1482.
18. McDougal WS, Kirchner FK Jr, Edwards RH, Killion LT: Treatment of carcinoma of the penis in a case of primary lymphadenectomy. J Urol. 1986; 136: 38-41.
19. Johnson DE, Lo RK: Management of regional lymph nodes in penile carcinoma: five-year results following therapeutic groin dissections. Urology 1984; 24: 308-311.
20. Ornellas, A.A., Seixas, A.L., de Moraes, J.R.: Analyses of 200 lymphadenectomies in patients with penile carcinoma. J. Urol. 1991; 146: 330-332.
21. Nelson, A.; Cookson, S.; Smith, J. A. Jr.; Chang, S. S. Complications Of Inguinal And Pelvic Lymphadenectomy For Squamous Cell Carcinoma Of The Penis: A Contemporary Series. J. Urol. 2004; 172: 494-497.
22. Horenblas S, van Tinteren H.Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. J Urol. 1994 May;151(5):1239-43.
23. Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MP, Nieweg OE. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. J Urol. 2005; 173: 816-819.
24. Ficarra V, Zattoni F, Cunico SC, Galetti TP, Luciani L, Fandella A, Guazzieri S, Maruzzi D, Sava T, Siracusano S, Pilloni S, Tasca A, Martignoni G, Gardiman M, Tardanico R, Zambolin T, Cisternino A, Artibani W; Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer Project. Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis: Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer data base data. Cancer. 2005; 103: 2507-2516.
25. Ficarra V, Zattoni F, Artibani W, Fandella A, Martignoni G, Novara G, Galetti TP, Zambolin T, Kattan MW; G.U.O.N.E. Penile Cancer Project Members. Nomogram predictive of pathological inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. J Urol. 2006;175:1700-1704.
26. Ornellas AA, Nóbrega BL, Wei Kin Chin E, Wisnescky A, da Silva PC, de Santos Schwindt AB. Prognostic factors in invasive squamous cell carcinoma of the penis: analysis of 196 patients treated at the Brazilian National Cancer Institute. J Urol. 2008, 180(4):1354-9.
27. d'Ancona CA, de Lucena RG, Querne FA, Martins MH, Denardi F, Netto NR Jr: Long-term followup of penile carcinoma treated with penectomy and bilateral modified inguinal lymphadenectomy . J Urol. 2004; 72: 498-501.
28. Lont AP, Horenblas S, Tanis PJ, Gallee MP, van Tinteren H, Nieweg O E: Management of clinically node negative penile carcinoma: improved survival after the introduction of dynamic sentinel node biopsy. J Urol. 2003; 170: 783-786.
29. Kroon BK, Lont AP, Valdes Olmos RA, Nieweg OE,Horenblas S.: Morbidity of dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma. J Urol. 2005; 173: 813-815.
30. Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. J Urol. 1988;140: 306-310.
31. Parra RO: Accurate staging of carcinoma of the penis in men with nonpalpable inguinal lymph nodes by modified inguinal lymphadenectomy. J Urol 1996; 155:560-563.
32. Colberg JW, Andriole GL, Catalona WJ: Long-term follow-up of men undergoing modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis. Br J Urol 1997; 79:54-57.
33. Coblentz TR, Theodorescu D: Morbidity of modified prophylactic inguinal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 2002; 168:1386-1389.
34. Bouchot O, Rigaud J, Maillet F, Hetet JF, Karam G.Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. Eur Urol. 2004;45(6):761-5.
35. Ornellas, A.A., Seixas, A.L., Marota, A., Wisnescky, A., Campos, F.,

de Moraes, J.R.: Intérêt des biopsies des ganglions inguinaux chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de verge. Progrès Urol. 1995, 5: 544-547.

36. Bishoff JT, Lackland AFB, Basler JW, Teichman JM, Thompson IM. Endoscopic subcutaneous modified inguinal lymph node dissection (ESMIL) for squamous cell carcinoma of the penis. J Urol, suppll, 2003; 169: 78. abstract 301.
37. Tobias-Machado M, Tavares A, Molina Jr WR, Forseto Jr PH, Juliano RV, Wroclawski ER. Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy (VEIL): Inicial Case Report and Comparison With Open Radical Procedure. Arch Esp. Urol. 2006; 59(8): 849-852.
38. Sotelo R, Sánchez-Salas R, Carmona O, Garcia A, Mariano M, Neiva G, Trujillo G, Novoa J, Cornejo F, Finelli A.Endoscopic lymphadenectomy for penile carcinoma. J Endourol. 2007;21(4):364-367.
39. Tobias-Machado M, Tavares A, Ornellas AA, Molina WR Jr, Juliano RV, Wroclawski ER. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy: a new minimally invasive procedure for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. J Urol. 2007 Mar;177(3):953-7.
40. Tobias-Machado M, Correa WF, Reis LO, Starling ES, de Castro Neves O, Juliano RV, Pompeo AC. Single-site video endoscopic inguinal lymphadenectomy: initial report J Endourol. 2011;25(4):607-10.
41. Josephson DY, Jacobson KM, Link BA, Wilson TG. Robotic-Assisted Inguinal Lymphadenectomy. Urology 2009; 73(1): 167-70.
42. Baronofsky I.D. Technique of inguinal node dissection. Surgery,1948, 24, 555-559.
43. Rifaat MA, Abdel Gawad WS.The use of tensor fascia lata pedicled flap in reconstructing full thickness abdominal wall defects and groin defects following tumor ablation. J Egypt Natl Canc Inst. 2005;17(3):139-48.
44. Seyhan T, Borman H. Pedicled deep inferior epigastric perforator flap for lower abdominal defects and genital reconstructive surgery. J Reconstr Microsurg. 2008;24(6):405-12.
45. Ang GG, Rozen WM, Chauhan A, Acosta R. The pedicled 'propeller' deep inferior epigastric perforator (DIEP) flap for a large abdominal wall defect. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011;64(1):133-5.
46. Ornellas, A. A.; Moraes, J. R. ; Linhares, E. R. M. . Técnica operatória do esvaziamento ilio-inguinal com a incisão de Gibson modificada. Revista Brasileira de Cancerologia, Brasil, 1984; 30(3):12-15.
47. Ornellas, A. A. ; Tobias-Machado, M. Linfadenectomia inguinal em câncer de pênis. International Braz J Urol, 2007; 33: 41-54.
48. Fraley EE, Hutchens HC: Radical iloinguinal node dissection skin bridge technique. J. Urol. 1972; 108: 279-281
49. Skinner DG. Management of extensive, localized neoplasms of lower abdominal wall. Pubectomy and scrotal skin transfer technique. Urology 1974;3:34-37.
50. Tabatabaei S, McDougal WS: Primary skin closure of large groin defects after inguinal lymphadenectomy for penile cancer using an abdominal cutaneous advancement flap. J Urol 2003; 169:118-120
51. Airhart RA, de Kernion JB, Guillermo EO: Tensor fascia lata myocutaneous flap for coverage of skin defect after radical groin dissection for metastatic penile carcinoma. J Urol 1982; 128:599-601.

Capítulo 138

Dr. Franz Campos
Dr. Felipe Lott
Dr. Gustavo Ruschi

Linfadenectomia retroperitoneal

Palavras-chave: neoplasia testicular, linfadenectomia retroperitoneal, quimioterapia, teratoma

Introdução

O câncer de testículo representa 1% dos tumores que acometem os homens. Embora raro, é o tumor mais prevalente em jovens na idade de 15 a 35 anos e com a incidência em homens brancos cinco vezes maior em relação aos afro-americanos.[1]

A incidência de tumor de células germinativas testiculares (TCGT) varia muito de acordo com fatores geográficos. As taxas mais elevadas estão no norte da Europa (Suécia, Dinamarca e Noruega), sendo quase duas vezes maiores do que nos Estados Unidos da América, onde ocorrem em 5,7/100.000 habitantes. No Brasil, estima-se uma incidência anual de 2,2/100.000 habitantes.[2]

Cerca de 10% dos doentes se apresentam com doença avançada e disseminação do tumor para os pulmões no momento do diagnóstico. No entanto, esses pacientes experimentam uma elevada taxa de cura com o tratamento multimodal, atingindo até 96%, mesmo em estágios avançados com comprometimento de linfonodos retroperitoneais.[3]

A linfadenectomia retroperitoneal (LNDRP) como arma terapêutica no tratamento do câncer de testículo, na verdade compõe-se de duas cirurgias totalmente diferentes entre si: uma indicada para o tratamento de tumores de células germinativas testiculares não seminomatosos (TCGTNS) estádio I e IIa (baixo volume de doença) – com técnica de preservação neural –, cada vez menos utilizada em função do aumento do uso de vigilância ativa e quimioterapia primária; e outra nos casos de ressecção de massas retroperitoniais residuais pós-quimioterapia de tumores seminomatosos e não seminomatosos.[4]

Disseminação tumoral

A disseminação dos TCGT se faz por via linfática e menos frequentemente por via hematogênica. A drenagem linfática testicular ocorre ao longo dos canais linfáticos eferentes, que acompanham o cordão espermático e chegam ao abdômen através do anel inguinal interno. A partir daí juntam-se para formar canais linfáticos principais que acompanham os vasos testiculares e, depois de cruzar o ureter, esses vasos linfáticos espalham-se para drenar para os linfonodos retroperitoneais. O câncer de testículo caracteriza-se pelo envolvimento inicial dos linfonodos retroperitoneais localizados no nível dos vasos renais e, a partir desses nodos, a neoplasia progride cranialmente para o mediastino e caudalmente para os linfonodos ilíacos.[5,6]

Os tumores do testículo direito acometem preferencialmente os linfonodos paracavais, pré-cavais e intercavoaórticos, podendo haver comprometimento dos linfonodos contralaterais, visto que a drenagem linfática testicular cruza da direita para a esquerda. Disseminação da doença para os gânglios contralaterais é incomum quando os linfonodos ipsilaterais são menores do que 2 cm de diâmetro e é mais frequentemente visto à medida que a linfadenopatia torna-se cada vez mais volumosa, especialmente em tumores do lado direito. Já os tumores localizados à esquerda podem envolver os linfonodos situados ao longo do hilo renal esquerdo e da aorta (para-aórticos e pré-aórticos).[7]

É fundamental o conhecimento de terapias previamente realizadas, pois tanto a cirurgia quanto a radioterapia e a quimioterapia podem modificar o padrão da doença

nodal, em função da alteração da drenagem linfática habitual. Embora os linfonodos pélvicos normalmente não estejam envolvidos no tumor testicular, cirurgia escrotal ou dissecção linfonodal retroperitoneal podem levar ao acometimento desses sítios.[8]

Planejamento cirúrgico

Computadorizada (TC)

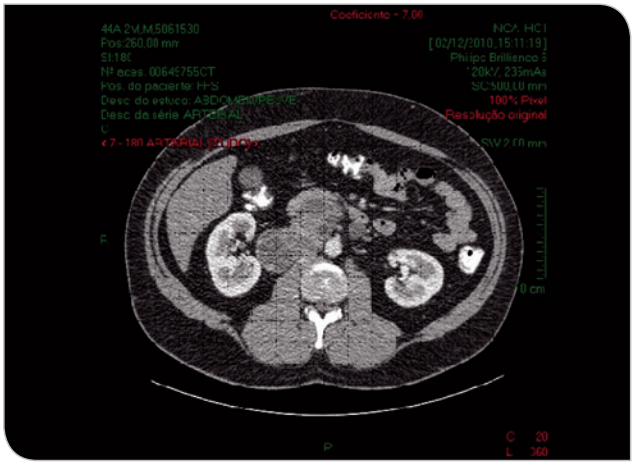
Uma vez estabelecido o diagnóstico de uma neoplasia testicular, a imagem é crucial para a definição da presença e extensão da doença metastática, avaliação da resposta ao tratamento quimioterápico e para a detecção de sítios de recidiva.

A TC continua a ser a técnica radiológica principal para a avaliação da doença. No entanto, outras técnicas de imagem como a ressonância magnética e a por emissão de pósitrons (PET-TC) têm funções específicas no manejo clínico desses pacientes.[6]

As de abômen, pelve e tórax devem ser realizadas no estadiamento clínico de todos os pacientes portadores de TCGT após a realização da orquiectomia radical por via inguinal, sendo o exame de imagem mais sensível para identificar comprometimento nodal retroperitoneal e mediastinal; permitindo o diagnóstico de linfonodos de aproximadamente 1 cm de diâmetro.[9]

Outra utilidade da TC é no seguimento pós-quimioterapia das metástases retroperitoneais de tumores de células germinativas testiculares não seminomatosos (TCGTNS) (Figura 1). Atualmente não existem critérios confiáveis para se diferenciar tumor ou teratoma maduro de fibrose ou necrose, estando indicada a ressecção de lesões residuais nesse tipo de tumor. Entretanto, estudos demonstraram que a presença de teratoma maduro ou tumor não seminomatoso em lesões residuais menores do que 1 cm é raro, não sendo necessária a remoção cirúrgica.[10]

Figura 1. *Tomografia computadorizada de massa retroperitoneal residual em paciente com tumor não seminomatoso de testículo D tratado com 4 ciclos de BEP.*



Instituto Nacional de Câncer.

Os tumores de células germinativas testiculares seminomatosos (TCGTS) apresentam-se em estágio avançado no momento do diagnóstico em 20% dos pacientes, e observam-se massas residuais pós-quimioterapia em 56% a 78% dos casos.[11] Nesses tumores, a TC é importante para identificar lesões retroperitoneais iguais ou maiores do que 3 cm, que necessitariam tratamento cirúrgico.[12]

Ressonância nuclear magnética (RNM)

A RNM não apresenta vantagens em relação à TC para diagnóstico de metástases retroperitoneais. Seu uso em geral é restrito, atribuído ao alto custo e baixa disponibilidade. Indica-se RNM apenas quando a computadorizada for inconclusiva ou estiver contraindicada pela impossibilidade do uso do contraste iodado ou radiação.

Entretanto, como existe uma consciência cada vez maior dos potenciais efeitos prejudiciais da radiação ionizante a partir de exames de TC, principalmente o desenvolvimento de novos tumores (segundo primário), pode haver um argumento para realizar a RNM para seguimento desses pacientes, visando minimizar a exposição à radiação. Um estudo prospectivo de 52 pacientes com TGCT mostrou que a RNM é comparável com a TC para a detecção da doença nodal.[13]

Computadorizada com emissão de pósitrons (PET- TC)

A PET-TC fornece uma combinação de informações anatômicas e metabólicas que permite detectar tecidos que apresentem captação elevada de glicose, assim como os tumores. Eventualmente pode identificar atividade tumoral em massa residual ≥ 3 cm nos casos de seminoma avançado após quatro semanas de quimioterapia, visando o planejamento cirúrgico. Possui uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 100% nestes casos (superior à TC: 70 e 74% respectivamente).[14]

A PET-TC não é um exame útil no estadiamento inicial dos pacientes portadores de tumor de testículo, não devendo ser indicada de rotina.[14]

Além disso, não está indicada no seguimento das massas residuais dos tumores não seminomatosos, visto que o teratoma (presente em cerca de 50% dos casos) não pode ser detectado pela PET-TC.

Linfadenectomia retroperitoneal primária (LDNRP-P)

A LDNRP bilateral tem sido associada a um menor risco de recorrência abdominal e pélvica (< 2%), e a um elevado índice de perda da ejaculação (> 90%).[15-17]

A preservação dos gânglios simpáticos paravertebrais e das fibras simpáticas pós-ganglionares que se iniciam retrocavais de T12 a L4, coalescendo na altura da artéria mesentérica inferior e formando o plexo hipogástrico logo abaixo da bifurcação aórtica é fun-

damental para o processo anterógrado da emissão do sêmen. O desenvolvimento de técnicas poupadoras de nervos com dissecções modificadas, obedecendo os critérios de dissecção interaortocaval e do grande vaso ipsilateral, levou a taxas de ejaculação normal pós-cirurgia superiores a 95%, sem comprometer os índices de cura.[18-20]

A seguir detalhamos a técnica modificada de Donohue.

Técnica cirúrgica (Figuras 2 a 7)

- Paciente na posição de decúbito dorsal horizontal sob anestesia geral.
- Abordagem da cavidade abdominal por incisão mediana desde o apêndice xifoide até aproximadamente 4 cm da cicatriz umbilical por planos.
- Incisão do peritônio (fáscia de Toldt) ao longo do ceco e cólon ascendente (manobra de Catel), assim como da segunda porção do duodeno (manobra de Kocher).
- Incisão do peritônio ao longo o ângulo mesentérico, desde o ceco até o ligamento de Treitz, permitindo a mobilização da quarta porção do duodeno.
- Mobilização do ceco, cólon ascendente e transverso, assim como de todo intestino delgado e exposição do espaço retroperitoneal.
- Nos tumores do lado esquerdo, podemos abordar o retroperitônio por meio do rebatimento do cólon desse lado, acessando-se os grandes vasos no nível do ângulo de Treitz.
- Dissecção do tecido fibroareolar que está localizado anteriormente à veia renal esquerda. A origem da veia gonadal esquerda é identificada, sendo esta dissecada e ligada (tumores do lado esquerdo).
- Anteriormente à veia cava, deve-se estender a dissecção desde o nível da veia renal esquerda até a bifurcação dos vasos ilíacos. Nesse tempo cirúrgico é realizada a ligadura da veia gonadal direita, que desemboca na veia cava (tumores do lado direito).
- Dissecção do tecido fibroareolar na face anterior da aorta, tendo-se como limite caudal a emergência da artéria mesentérica inferior.
- Dissecção do tecido linfático interaortocaval a partir da origem da veia renal esquerda até a emergência da artéria mesentérica inferior; seguindo a partir daí pela face anterior do grande vaso ipsilateral até a bifurcação da artéria ilíaca comum. O tecido é afastado medialmente, com dissecção e reparo cuidadoso dos ramos simpáticos neurais retrocavais na altura de L1 a L4.
- Mobilização do tecido linfático dissecado, realizando ligaduras vasculares e linfáticas.
- Revisão minuciosa da hemostasia.
- Fechamento da parede abdominal por planos, sem colocação de drenos.

Figura 2. *A dissecção do tecido linfático é iniciada sobre a veia renal esquerda. A origem da veia gonadal esquerda é identificada, sendo a mesma dissecada e ligada (tumores do lado esquerdo).*

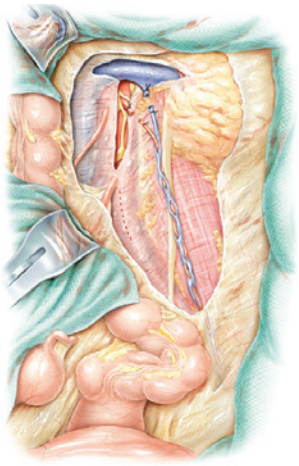


Figura 3. *Dissecção anterior à veia cava inferior. A origem da veia gonadal direita é identificada e ligada (tumores do lado direito).*

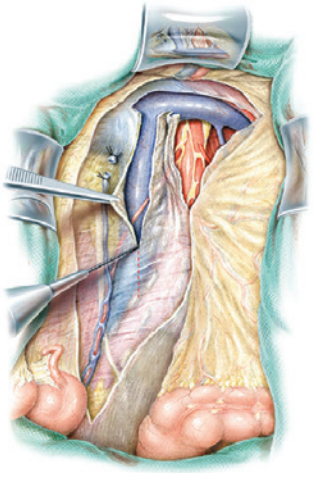


Figura 4. *Dissecção do tecido linfático interaortocavo a partir do cruzamento da veia renal esquerda até a emergência da artéria mesentérica inferior, seguindo a partir daí pela face anterior do grande vaso ipsilateral até a bifurcação da artéria ilíaca comum. O tecido é afastado medialmente, com dissecção cuidadosa dos ramos neurais retrocavais na altura de T12 a L4.*

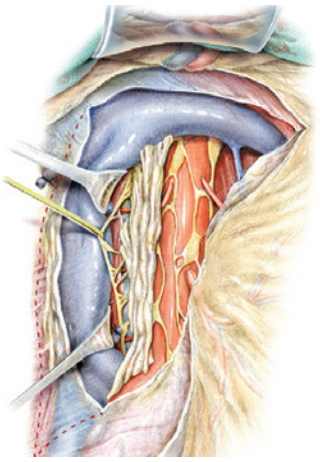
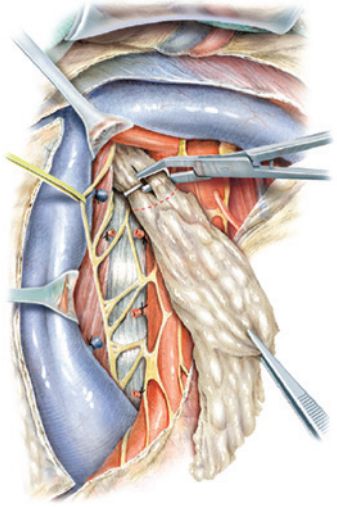
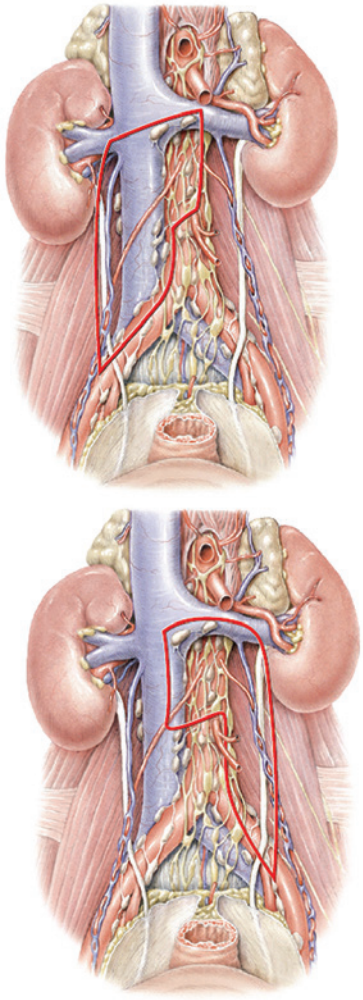


Figura 5. *Mobilização do tecido linfático dissecado, realizando ligaduras vasculares e linfáticas e preservação cuidadosa dos ramos neurais simpáticos.*



Figuras 6 e 7. *Área de ressecção na linfadenectomia retroperitoneal direita e esquerda para tumor de testículo.*



Figuras 2 a 7: illustrations by STEPHAN SPITZER, www.spitzer-illustration.com. Acessado em: 13/09/2013. With permission.

Atualmente a tendência de tratamento dos TCGTNS estágio I baseia-se na histologia da peça primária (prevalência de carcinoma embrionário e presença de invasão vascular), optando-se por seguimento nos casos de baixo risco e quimioterapia de 2 ciclos nos de alto risco. Entretanto, os questionamentos sobre complicações no longo prazo das radiações ionizantes necessárias no seguimento assim como os efeitos deletérios da quimioterapia reacenderam o papel da P-LDNRP como opção terapêutica, que: (1) estadia corretamente o retroperitônio (2) trata o teratoma quando presente (pois é quimiorresistente) e (3) evita uso constante de TC para seguimento.

A LDNRP-P modificada com preservação de nervos (cadeia ganglionar simpática pré-aórtica e o plexo hipogástrico) é a técnica de escolha em pacientes com tumores de testículo não seminomatosos estádio I com marcadores normais após a orquiectomia, pois evitam a perda da ejaculação, mantendo a capacidade de fecundação futura. É importante observar que a tentativa de preservação dos nervos não deve comprometer a extensão da ressecção.[21]

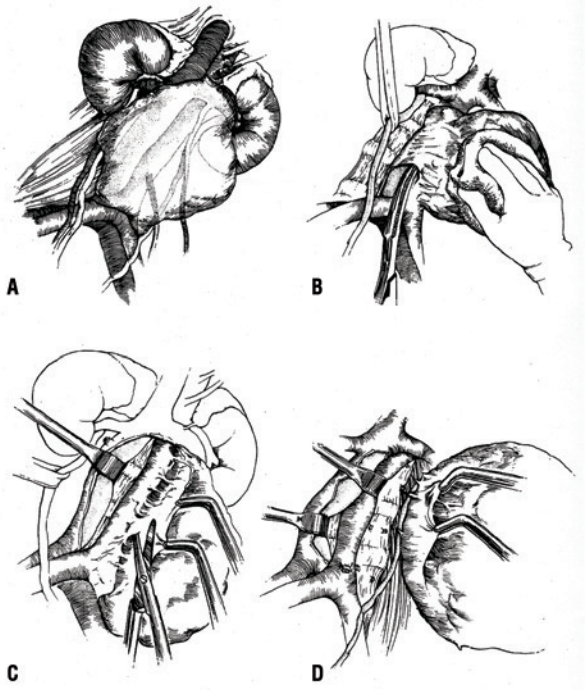
A LDNRP-P como procedimento único cura entre 60 - 90% dos pacientes com doença em estágio pN1 (≤ 5 linfonodos envolvidos, tamanho ≤ 2 cm, sem extensão extranodal), e aproximadamente 100% dos pacientes com teratoma retroperitoneal (independentemente do estádio patológico). Já em pacientes com estágio pN2-N3 (≥ 5 linfonodos envolvidos, tamanho ≥ 2 cm, extensão extranodal presente), o risco de recidiva é maior do que 50%.[22]

Para os pacientes com TCGNS estádio IIB e marcadores tumorais normais após orquiectomia, a quimioterapia de indução é a abordagem preferida embora LDNRP-P possa ser considerada para pacientes selecionados com pouco envolvimento linfonodal. O paciente deve ser informado de ambos os tratamentos e a decisão de prosseguir com a quimioterapia de indução ou P-LNDRP deve ser determinada em conjunto com o seu médico.[22,23] A resposta completa ao tratamento quimioterápico de primeira linha, tanto laboratorial (normalização dos marcadores) quanto radiográfica (ausência de lesão ou massa residual < 1 cm de diâmetro na TC) é alcançada em 26-64% dos pacientes com TCGTNS estádios II ou III. Esses pacientes são considerados de baixo risco de recidiva, podendo ser seguramente observados.[24,25]

Linfadenectomia retroperitoneal pós-quimioterapia (LNDRP-PQ)

O tratamento preconizado para TCGTS estádios IIc e III é a quimioterapia, com taxas de cura variando de 70% a 90%. A ressecção cirúrgica de massas residuais pós-quimioterapia representa uma parte integral do tratamento multimodal dos tumores testiculares. O racional da linfadenectomia retroperitoneal pós-quimioterapia (LNDRP-PQ) é remover linfonodos persistentes que podem conter teratoma maduro em 30-40% dos casos e câncer em atividade em 10-20%[26] (Figura 8).

Figura 8. *Os princípios da LNDRP-PQ completa. Utilizam-se os conceitos de "dissecar e rebater" na altura dos grandes vasos, normalmente logo abaixo da emergência dos vasos renais (Figura 8A). O tecido adventicial que encapsula o tumor é dissecado utilizando-se pinça anatômica bipolar ou tesoura fria (Figura 8B). Deve-se ter o cuidado de deixar alguma adventícia na aorta para facilitar suturas reparadoras em caso de arteriotomias inadvertidas (Figura 8C). O ureter também é dissecado da massa, utilizando-se pinças de reparo para tracioná-la (Figura 8D).*



Kernion J, Paulson D. 1991; Câncer Geniturinário – Diagnóstico e Tratamento ISBN 85-85228-35-0,Ed. Revinter.

Quatro semanas após a quimioterapia (QT) e marcadores tumorais normais, analisa-se a massa residual por meio de TC de abdômen e pelve. Nos TCGTNS há um consenso de que a presença de tumores retroperitoneais residuais ao exame de imagem > 1 cm requer ressecção.[27] Devemos sempre evitar o adiamento da linfadenectomia nas pequenas massa residuais pós-QT sob o risco de nos depararmos com quadros futuros de transformação maligna de teratomas e piora da sobrevida câncer-específica. Já nos seminomas, a LNDRP-PQ está indicada somente nas massas residuais > 3 cm de diâmetro e com resultados positivos na PET-TC.[9,11,28,29]

Outras situações em que a PLDNRP-PQ está indicada é na presença de massas residuais crescentes durante o acompanhamento da quimioterapia (sem elevação dos marcadores tumorais) ou na elevação persistente dos marcadores após QT de salvamento.[30]

Existe ainda outro grupo de pacientes que após a quimioterapia antiblástica apresentam massas retroperitoneais e marcadores ainda positivos, mesmo após esgotar todas as possibilidades de tratamento quimioterápico. Esses doentes refratários podem ainda ser curados pela chamada LDNRP-PQ de salvamento. Uma série grande de pacientes assim tratados mostrou um índice de cura de 30%.[31]

Considerações cirúrgicas

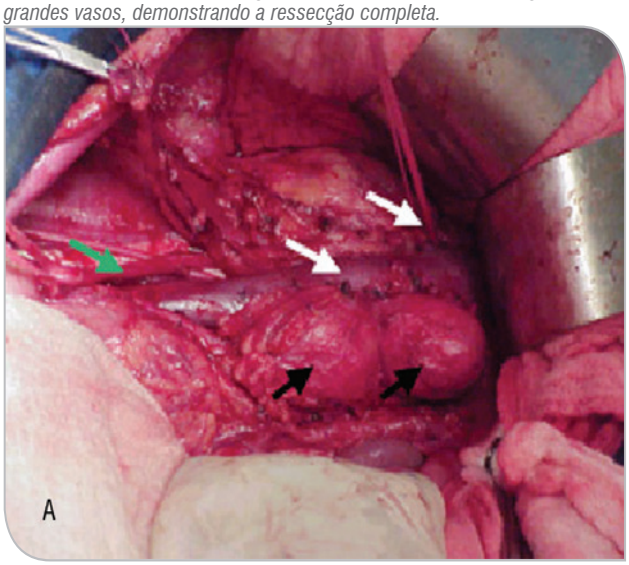
A LDNRP-PQ é um procedimento cirúrgico desafiador, que requer conhecimento detalhado da anatomia retroperitoneal e familiaridade com técnicas cirúrgicas em estruturas vasculares e intestinais; assim como uma profunda experiência no tratamento de pacientes com tumores testiculares. A sua curva de aprendizado é elevada, devendo sempre estar submetida a treinamentos em centros de excelência.[32]

A extensão anatômica da LNDRP-PQ tem sido um tema controverso há muitos anos. A prática comum de realizar uma dissecção total bilateral (Figura 9) fundamentou-se a partir de 1980, quando os regimes quimioterápicos ainda estavam se consolidando e a maioria dos pacientes apresentava grande volume de doença residual em retroperitônio.[33]

Atualmente, com a melhoria dos esquemas terapêuticos à base de platina e a maior ocorrência de pacientes com baixo volume de doença metastática, a dissecção modificada com foco na ressecção completa das lesões maiores do que 1 cm apresenta resultados semelhantes no potencial curativo da cirurgia; conseguindo-se manter a ejaculação anterógrada, além de diminuir todos os índices de complicações cirúrgicas quando comparada com a dissecção total bilateral.[34-36]

Recentemente o grupo da Universidade de Indiana (EUA) publicou o resultado de 100 casos com baixo volume de doença retroperitoneal (< 5 cm) e dissecção limitada. Após um seguimento médio de 32 meses apenas 4 pacientes recidivaram, todos fora dos limites da área dissecada e também da área preconizada pela dissecção total. O percentual de sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 95%[37] (Figura 9).

Figura 9. *Etapas de dissecção completa bilateral da LNDRP-PQ. Observamos o reparo da veia renal D e de várias ligaduras sobre a veia cava (setas brancas, A) Vemos também o reparo do ureter ipsilateral (seta verde A). As massas interaortocavais (setas pretas A) são fusionadas e podem ser ressecadas em separado. Na figura B observa-se a mão do cirurgião sob os grandes vasos, demonstrando a ressecção completa.*



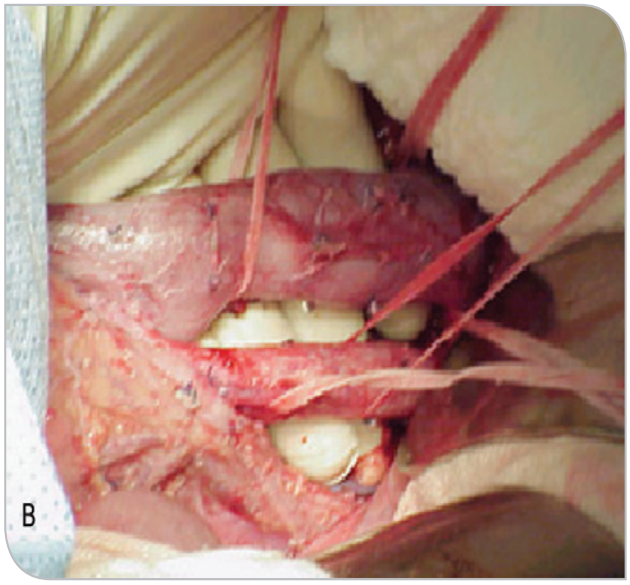
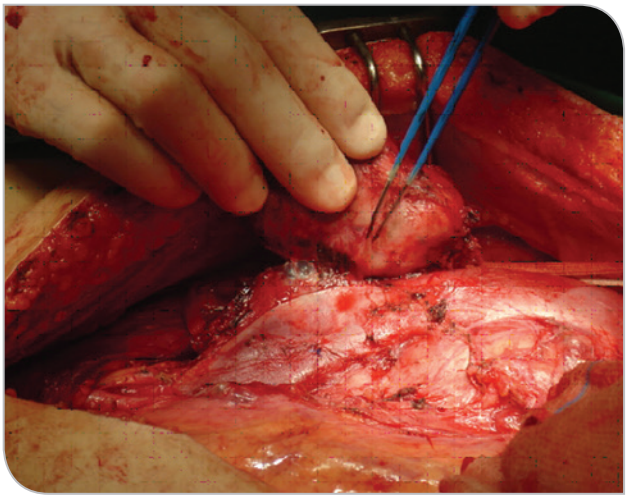


Figura 10. Utilização de pinça anatômica bipolar para a completa ressecção de massa paracaval.



Devemos evitar o uso de coxim em região dorsal do abdômen durante o ato cirúrgico para prevenir a ocorrência de rabdomiólise, complicação comum em longas cirurgias.

O dreno de cavidade deve ser mantido apenas como precaução hemorrágica, sendo retirado em 12 a 24 horas.

Pela grande mobilização das alças intestinais e sua tração contínua extracavidade (normalmente na raiz do meso); é fundamental a observação criteriosa durante o ato cirúrgico de seus parâmetros perfusionais. Consequentemente, é natural observarmos um íleo mais prolongado em relação a LNDRP-P. Nesses casos, devemos manter a SNG por um período mínimo de 24 horas no pós-operatório imediato.

O conhecimento de que possam ocorrer lesões adventiciais na dissecção deve manter o cirurgião atento no reparo proximal e distal de estruturas vasculares de grosso calibre junto a massas nodais (cava e aorta, principalmente). Essa manobra visa coibir sangramentos vultosos, certamente a principal complicação transoperatória.

As lesões duodenais têm seu potencial agravado por normalmente ocorrerem em sua borda antimesentérica, com vasculização pobre e alto índice de fístulas. O cuidado local com reavivamento dos bordos e sutura primária em 2 planos com monocryl 4-0 (duodenorrafia) equacionam a maioria dos casos.

O uso de pinça de dissecção anatômica bipolar talvez seja o recurso prático mais utilizável e replicável desse complexo ato cirúrgico. Considerando-se a severa reação desmoplásica da massa regredindo com a terapia quimioterápica e as estruturas vasculares e viscerais adjacentes, a utilização de coagulação dissectória suplanta o uso de materiais frios (tesouras, bisturi, etc.), permitindo "moldar" a peça cirúrgica e conseguir a ressecção completa da lesão (Figura 10).

Cirurgia aberta X minimamente invasiva

Embora os benefícios peri e pós-operatórios da cirurgia minimamente invasiva estejam bem documentados na literatura, a incerteza sobre a qualidade e os resultados oncológicos da linfadenectomia laparoscópica e robótica em comparação com a abordagem "padrão ouro" – cirurgia aberta – continua a ser uma questão de debate.[38]

A LDNRP laparoscópica tem sido utilizada em TCGT-NS estádio I desde 1992.[39]

Já a LDNRP robótica foi relatada pela primeira vez em 2006.[40]

Preocupações quanto à integridade de dissecção, disseminação tumoral e dificuldades técnicas como a dissecção posterior aos grandes vasos limitam a adoção da LDNRP minimamente invasiva em centros menores. Estudos iniciais utilizando LDNRP laparoscópica demonstraram um menor número de linfonodos ressecados quando comparado à cirurgia aberta. No entanto, vencida a curva de aprendizado a LDNRP minimamente invasiva conseguiu replicar os resultados da cirurgia aberta, quando realizada em centros especializados.[41]

Apesar disso, estudos comparativos são necessários para garantir a segurança e adequação do procedimento, que pode influenciar nas taxas de recorrência tumoral e sobrevida do paciente.[42]

Complicações

O aprimoramento de técnicas cirúrgicas e anestésicas tem minimizado as principais complicações relacionadas a LDNRP-P, especialmente quando realizada em centros especializados.[43]

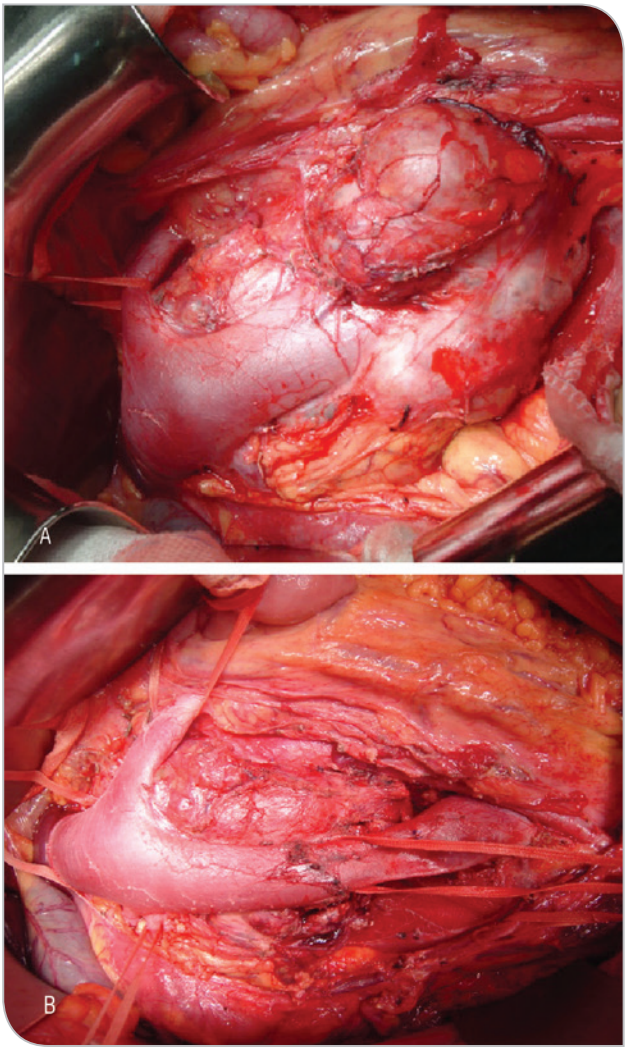
As taxas de complicações gerais LNDRP-P têm sido relatadas como 10,6% em comparação com 20 a 35% para LNDRP-PQ. Isto tem sua explicação em diversos fatores, pois na última situação os pacientes estão em desvantagem

face aos efeitos da quimioterapia prévia sobre as funções renais, hematológicas e pulmonares, além de ser uma cirurgia tecnicamente muito mais difícil de ser realizada.[44]

O tempo de hospitalização é similar para ambas as modalidades cirúrgicas, sendo que a LNDRP-PQ está associada a um tempo cirúrgico, perda sanguínea e taxa de transfusão bem maior que a LNDRP-P.

Talvez a intercorrência mais temida seja a nefrectomia por trauma vascular, principalmente por se tratar de pacientes jovens e com alta taxa de cura quando a ressecção da massa é completa[45] (Figura 11).

Figuras 11. A presença de massas nodais paralelas, posteriores e superiores aos grandes vasos implica no seu reparo e mobilização. A cirurgia correta é a ressecção total das massas (Figura B).



Instituto Nacional de Cancer. Imagens 9 a 11 cedidas por Dr. F. Campos.

As complicações mais comuns são as de menor gravidade, como infecções de feridas, íleo paralítico, hiperamilasemia transitória, respiratórias (pneumonite, atelectasia); enquanto complicações maiores, como insuficiência renal aguda, ascite quilosa, íleo obstrutivo e nefrectomia ou lesões vasculares com necessidade de reparo ou prótese se desenvolvem em menos de 2% dos pacientes.[46]

Ascite quilosa ocorre em 2 a 7% dos pacientes e geralmente se resolve com tratamento conservador, incluindo baixo teor de gordura da dieta, uso de diuréticos, nutrição parenteral total e paracentese.[47]

A maioria das complicações pulmonares após LNDRP é menor e se resolve com fisioterapia pulmonar. Entretanto em pacientes que receberam bleomicina (esquema BEP 4 ciclos), as principais complicações pulmonares podem ocorrer. Eles devem ser submetidos a testes de função pulmonar pré-operatórios e, se um defeito de difusão é identificado, devem ter cuidados anestesiológicos específicos, com gerenciamento de fluido criterioso e a menor fração inspirada de oxigênio possível para manter a oxigenação.[45]

A LNDRP quando realizada em hospitais especializados e por equipes treinadas em cirurgias de alta complexidade apresentam menores taxas de complicações, menor período de internação e consequentemente redução dos custos hospitalares.[48]

Conclusão

Os tumores de células germinativas de testículo não são só sensíveis a quimioterapia, mas também a cirurgia. A linfadenectomia retroperitoneal (LNDRP) é um componente integral no tratamento multimodal do câncer testicular. Continua como um procedimento diagnóstico e terapêutico indicado para o tratamento de tumor de células germinativas testiculares não seminomatoso (TCGTNS), estádio I ou II com baixo volume de doença, e para erradicar massa residual pós-quimioterapia nos tumores seminomatosos e não seminomatosos.

Uma vez que o diagnóstico de uma neoplasia testicular é estabelecido, a imagem é crucial para a definição da presença e extensão da doença metastática, avaliação da resposta ao tratamento quimioterápico e a detecção de sítios de recidiva.

A LNDRP-P com preservação neural, apesar de ver sua indicação diminuída nos tempos atuais se comparada com a quimioterapia, ainda possui seu lugar no tratamento dos TCGTNS estádio I, principalmente nos casos de alto risco de recidiva.

Avanços contínuos na técnica cirúrgica e anestésica têm minimizado as principais complicações relacionadas a LDNRP-P, permitindo que seja realizada de forma segura e com morbidade mínima, especialmente em centros de grande volume. Para diminuir a morbidade relacionada a LDNRP vários centros têm defendido o uso de técnicas minimamente invasivas no tratamento de massas retroperitoneais.[49]

Em alguns casos, as ressecções radicais representam a última tentativa de curar o doente na presença de falhas

terapêuticas anteriores. Extensos atos cirúrgicos como a ressecção de trombos intraluminais, exérese de órgãos comprometidos após LNDRP-PQ e de tumores teratomatosos de grande volume são associados com taxas mais elevadas de complicações, exigindo um excelente conhecimento e compreensão dos riscos potenciais dessas cirurgias.[50-52]

Cirurgiões que realizam tais procedimentos devem ser bem versados em técnicas de controle e mobilização vascular. Finalmente, apesar de alguns desses procedimentos serem difíceis e demorados, excelentes resultados em longo prazo são alcançados após a completa remoção cirúrgica dos tumores metastáticos.

Referências

1. Mannuel HD, Mitikiri N, Khan M, Hussain A. Testicular germ cell tumors: biology and clinical update Curr Opin Oncol. 2012 May;24(3):266-71.
2. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012 Incidência de Câncer no Brasil. 2012: ISBN 978-85-7318-196-8.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010; 60:277–300.
4. Sun M, Abdollah F, Budaus L. Trends of retroperitoneal lymphadenectomy use in patients with nonseminomatous germ cell tumor of the testis: a population-based study. Annals of Surgical Oncology. 2011; 18:2997–3004.
5. Dixon AK, Ellis M, Sikora K. Computed tomography of testicular tumours: distribution of abdominal lymphadenopathy. Clin Radiol 1986;37:519.
6. Sohaib SA, Cook G, Koh DM. Imaging studies for germ cell tumors. Hematol Oncol Clin North Am. 2011 Jun;25(3):487-502.
7. Bosi GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell câncer. N Engl J Med. 1997 4; 337: 242-53.
8. Paño B, Sebastiá C, Buñesch L, Mestres J, Salvador R, Macias NG, Nicolau C. Pathways of lynphatic spread in male urogenital pelvic malignancies. RadioGraphics. 2011; 31:135-160.
9. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Ann Oncol 2004;15:1377-99.
10. Sheinfeld J, Bajorin D. Management of the postchemotherapy residual mass. Urol Clin North Am. 1993 Feb;20(1):133-43.
11. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, Herr H, Scheinfeld J, Vlamis V et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Clin Oncol. 1996 Feb;14(2):454-60.
12. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A et al. Guidelines on testicular cancer. Eur Urol. 2005 Dec;48(6):885-94.
13. Sohaib SA, Koh DM, Barbachano Y, et al. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours. Clin Radiol. 2009;64:362.
14. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-18 fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predicctor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: na update of the prospective multicentric SEMPET trial. J Clin Oncol 2004;22(6):1034-9.
15. Donohue JP, Foster RS. Retroperitoneal lymphadenectomy in staging and treatment: the development of nerve-sparing techniques. Urol Clin North Am. 1998.
16. Subramanian VS, Nguyen CT, Stephenson AJ, et al. Complications of open primary and post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. Urol Oncol. 2010;28:504-509.
17. Jewett MA. Nerve-sparing technique for retroperitoneal technique for retroperitoneal lymphadenectomy in testis cancer. Urol Clin North Am.1990;17:449-456.
18. Richie JP. Clinical stage 1 testicular cancer: the role of modified retroperitoneal lymphadenectomy. J Urol. 1990;144:1160-1163.
19. Eggener SE, Carver BS, Sharp DS, et al. Incidence of disease outside modified retroperitoneal lymph node dissection templates in clinical stage I or IIA nonseminomatous germ cell testicular cancer. J Urol. 2007;177:937-943.
20. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, et al. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. Eur Urol. 2000;37:582-594.
21. Jewett MA, Kong YS, Goldberg SD, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumor with nerve sparing for ejaculation. J Urol. 1988;139:1220-1224.
22. Stephenson AJ, Aprikian AG, Gilligan TD, Oldenburg J, Powles T, Toner GC, Waters WB. Management of low-stage nonseminomatous germ cell tumors of testis: SIU/ICUD Consensus Meeting on Germ Cell Tumors (GCT), Shanghai 2009. Urology. 2011 Oct;78(4 Suppl):S444-55.
23. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. J Clin Oncol. 2007;25:5597-5602.
24. Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided post-chemotherapy surgery. J Clin Oncol 2010;28:537–42.
25. Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SD, et al. Long-term follow-up of cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission?J Clin Oncol 2010;28:531–6.
26. Heidenrich A,Pfister D,Witthuhn R, Thuer D and Albers P et al. Post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular câncer: radical or modified template ressection. Eur Urol 55(2009)217-226.
27. Sheinfeld J. Post-chemotherapy Retroperitonial Lymph Node Dissection and Resdsection of Residual Masses for Germ Cell Tumors of the Testis. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, editors. Genitourinary Oncology. Philadelphia, PA: Lippincott Willians & Wilkins; 2006. p. 616-23.
28. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ. Medical treatment of advanced testicular cancer. JAMA. 2008 Feb 13;299(6):672-84.
29. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, Stoiber F, Oechsle K, Kletter K, et al. Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual post-chemotherapy masses in patients with bulky seminoma. J Clin Oncol 2001;19:3740–4.
30. Albers P, Melchior D, Müller SC. Surgery in metastatic testicular cancer. Eur Urol. 2003 Aug;44(2):233-44.
31. Beck SD, Foster RS, Bihrle R. Post chemotherapy desperation retroperitoneal lymph node dissection for patients with elevated tumors markers. J Urol. 2001;165:632.
32. Heidenreich A, Thuer D, Polyakov S et al. Post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell tumours of the testis. Eur Urol 2008:53:260-274.
33. Fossa SD, Ous S, Lien HH, et al. Post-chemotherapy lumph node histology in radiologically normal patients with metastatic noseminomatous testicular cancer. J Urol 1989;141:557-9.
34. Wood DP, Herr HW, Heller G, et al. Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors. J Urol 1992;148:1812-6.
35. Pfister D, Ohlmann CH, Thuer D, Sahi D, Heidenreich A. Post-chemotherapy retroperitoneal resection of residual masses in germ cell cancer with modified template resection. J Urol 2007;177(Suppl):330 (astract no. 1000).

36. Witthuhn R, De Geeter P, Albers P. Retroperitoneal residual tumor resection (RTR) for testicular cancer-template instead of full bilateral resection. J Urol 2007;177 (Suppl):331 abstract no. 1001.

37. Beck SD, Foster RS, Bihrle R, Donohue JP, Einhorn LH. Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for post-chemotherapy residual tumor? Cancer 2007;110:1235–40.

38. Herr HW. Surgical factors in bladder cancer: more (nodes) + more (pathology) = less (mortality). BJU Int 2003; 92:187–188.

39. Rukstalis DB, Chodak GW. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in a patient with stage 1 testicular carcinoma. J Urol 1992;148:1907–1909; discussion 9–10.

40. Davol P, Sumfest J, Rukstalis D. Robotic-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection. Urology 2006; 67:199.

41. Hyams ES, Pierorazio P, Proteek O, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor: a large single institution experience. J Urol 2012; 187:487–492.

42. Prasad SM, Shalhav AL. Comparative effectiveness of minimally invasive versus open lymphadenectomy in urological cancers. Curr Opin Urol. 2013 Jan;23(1):57 64.

43. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, Kliesch S, Kohrmann KU, Krege S. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis:experience of the German Testicular Cancer Study Group. J Urol. 2003 ;169:1710–1714.

44. Tarin T, Carver B, Sheinfeld J. The role of lymphadenectomy for testicular cancer: indications, controversies, and complications. Urol Clin North Am. 2011 Nov;38(4):439-49.

45. Mosharafa A, Foster R,Koch M, Bihrle R, Donohue J et al. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testis cancer. JUrol 2004;171:1839-1841.

46. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F. A report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG). Eur Urol. 2008;53:478–496.

47. Evans JG, Spiess PE, Kamat AM, et al. Chylous ascites after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection: review of the M. D. Anderson experience. J Urol 2006;176(4 Pt 1):1463–7.

48. Yu HY, Hevelone ND, Patel S, Lipsitz SR, Hu JC. Hospital surgical volume, utilization, costs and outcomes of retroperitoneal lymph node dissection for testis cancer. Adv Urol. 2012; 2012:189823.

49. Mohamed K, Jackson C, Moore J, Heshmat S, Bissada N. Post-chemotherapy robotic retroperitoneal lymph node dissection (RRPLND) in testicular cancer. Journal of Robotic Surgery. 2012 .6:359-362.

50. Djaladat R, Nichols C, Daneshmand S et. Al. Adjuvant surgery in testicular cancer patients undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. Ann Surg Oncol 2012 19:2388-2393.

51. Johnston PH, Beck SD, Cheng L, Kesler K, Bihrle R Foster R et. al. Incidence, pathology and management of intraluminal thrombus at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. J Urol 2012; 187: iss:4 pg: e 304.

52. Stella M, Gandini A, Meeus P, Aleksic I, Flechon A, Cropet C, Droz JP, Rivoire M. Retroperitonial vascular surgery for the treatment of giant growing teratoma syndrome. Urology, 2012. 79:365-370.

Capítulo 139

Dr. Paulo Henrique Egydio
Dr. Franklin Emmanuel Kuehhas

Correção cirúrgica da curvatura peniana

Palavras-chave: doença de Peyronie, curvatura peniana, pênis curvo congênito, cirurgia do pênis, prótese peniana, cirurgia reconstrutiva do pênis

Doença de Peyronie

Introdução

A etiologia da doença de Peyronie (DP) é desconhecida. Entretanto, lesões microvasculares repetitivas e traumatismo da túnica albugínea são as hipóteses mais aceitas sobre sua etiologia.[1] A DP começa com um processo inflamatório. A inflamação aguda caracteriza-se pelo aumento da proliferação de fibroblastos na túnica, alguns dos quais se diferenciam em miofibroblastos, com excessiva deposição de colágeno, persistência de fibrina e fragmentação da elastina. A resposta inflamatória prolongada resulta na remodelação do tecido conjuntivo em uma placa fibrótica densa.[1,2] Essa placa pode produzir uma curvatura no pênis, que, se acentuada, pode impedir ou dificultar a penetração vaginal. As comorbidades e os fatores de risco mais associados à doença são diabetes, hipertensão, anormalidades lipídicas, cardiopatia isquêmica, disfunção erétil, tabagismo e consumo excessivo de álcool.[3,4] A doença de Dupuytren é mais comum em pacientes com a doença de Peyronie, afetando de 9% a 39% deles, ao passo que 4% dos pacientes com contratura de Dupuytren informaram ter a DP.[5]

A DP pode ser crônica e progressiva e tem duas fases distintas.[6] A primeira é a fase inflamatória aguda, que pode ser associada a dor durante o estado de flacidez ou durante as ereções e presença de um nódulo/placa e de curvatura do pênis. A segunda é a fase fibrótica, com formação de placas palpáveis duras que podem estar calcificadas, o que também resulta na estabilização da doença. Com o tempo, a curvatura do pênis piora em 30% a 50% dos pacientes ou estabiliza-se em 47% a 67% deles, mas apenas 3% a 13% relatam melhora espontânea.[7,8] É mais provável que essa melhora ocorra no estágio inicial da doença do que em fase tardia, quando a placa já está formada e densamente calcificada.[9] Durante os estágios iniciais da doença, 35% a 45% dos pacientes queixam-se de dor.[10] A dor tende a desaparecer com o tempo em 90% dos pacientes, geralmente nos primeiros 12 meses após o início da doença.[8]

Além das alterações fisiológicas e funcionais do pênis, os pacientes afetados podem sofrer problemas psicológicos significativos. Questionários de saúde mental validados mostraram que 48% dos homens com a DP têm depressão leve ou moderada, o que é suficiente para justificar uma avaliação médica.[11]

A apresentação aguda da doença de Peyronie (DP) é tratada de forma conservadora; o tratamento cirúrgico é indicado quando quatro critérios são atendidos: (1) curvatura acentuada, estreitamento ou indentação (2) estabilidade da DP por pelo menos 3 meses; (3) curvatura que impede a relação sexual; e (4) grande encurtamento do pênis. No entanto, deve-se ter em mente que muitos pacientes com DP não têm sintomas e se estes procuram o urologista por causa de lesões palpáveis, é preciso assegurar-lhes que essas lesões não são malignas. Os dados atuais indicam que não há um procedimento cirúrgico padrão para o tratamento da DP. Três categorias cirúrgicas principais estão sendo utilizadas como modalidades terapêuticas: procedimentos de plicatura/ressecção em cunha para encurtar o lado convexo

da túnica, alongamento do lado côncavo com material de enxerto ou implante de prótese peniana para homens com Disfunção Erétil (DE) significativa causada pela DP.[12]

Modalidades de tratamento cirúrgico para a doença de Peyronie

A busca do tratamento cirúrgico ideal para a DP tornou-se um desafio. A variedade de técnicas propostas demonstra que não existe consenso quanto a um único procedimento que atenda às necessidades da maioria dos pacientes e reflete o fato de que a apresentação da DP varia muito entre os pacientes em termos do grau de deformidade, encurtamento do pênis e função erétil residual.

A cirurgia deve ser oferecida se a doença estiver estabilizada e é indicada quando a curvatura impede a penetração adequada ou está associada a uma DE que não responde ao tratamento clínico.

As técnicas de enxerto incluem a incisão ou excisão parcial da placa e são indicadas para pacientes com função erétil adequada no pré-operatório e quando há uma curvatura simples de mais de 60º-70º, quando há uma deformidade complexa ou em ampulheta ou quando se presume que a plicatura causará uma perda significativa do comprimento peniano.

Para pacientes com problemas de ereção, o implante de prótese peniana é mais indicado.[13] O implante pode produzir uma retificação satisfatória do pênis em pacientes com deformidade leve, mas quando a curvatura residual é superior a 20º, são necessárias manobras adicionais, como modelagem manual, plicatura e incisão da túnica, com ou sem enxerto, para produzir a retificação completa.[6,8,14,15]

No passado, a excisão total da placa destinava-se a "remover a túnica doente", mas esse procedimento resulta em uma taxa inaceitavelmente alta de DE pós-operatória, talvez em decorrência de um mecanismo veno-oclusivo comprometido por causa das alterações na relação entre o tecido cavernoso e a túnica que o recobre ou o enxerto.[16] Portanto, é recomendável minimizar o tamanho da excisão para que se possa utilizar um enxerto menor.

Vários autores relataram sua experiência com a técnica de incisão da placa e enxerto; os resultados em termos de curvatura residual pós-operatória e início de uma nova DE são mostrados na tabela 1.[17,18]

No geral, de 22% a 100% dos pacientes obtiveram uma correção adequada e a incidência de DE pós-operatória variou de 5% a 67%.

Princípios geométricos da técnica de Egydio

A curvatura do pênis, quer seja causada pela doença de Peyronie ou congênita, reduz o comprimento funcional do pênis e pode estar associada à constrição do eixo peniano e/ou disfunção erétil. O tratamento cirúrgico atualmente disponível consiste em encurtar a túnica albugínea saudável no lado mais longo, o que invariavelmente resulta em perda de comprimento do pênis[26,27], ou alongar o lado mais curto por incisão e/ou excisão da túnica e colocação de enxerto.[20] A aplicação de princípios geométricos para correção da curvatura peniana mudou completamente o enfoque cirúrgico dessa doença[19,25,28] (Figura 1).

Figura 1. *Esquema dos princípios geométricos.*

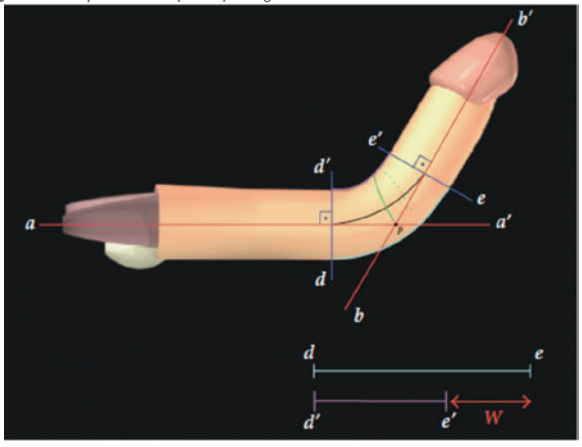


Tabela 1. *Comparação de diferentes estudos de incisão da placa e enxerto.*

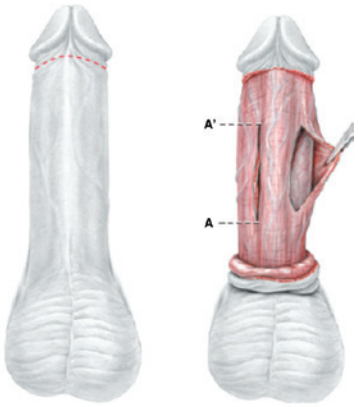
Autor, ano	Nº de pacientes	Tipo de enxerto	Retificação (%)	DE (%)	Acompanhamento (meses)
Gelbart, 1996[16]	69	Fáscia temporal	74	14	Não informado
Lue et al., 1998[17]	112	Enxerto venoso	96	12	18
Egydio et al., 2002[19]	33	Pericárdio bovino	87	—	19
Hatzichristou et al., 2002[18]	17	Enxerto livre de túnica albugínea	100	0	39
Levine e Estrada, 2003[20]	40	Pericárdio humano	98	30	22
Kalsi et al., 2005[21]	113	Enxerto venoso	86	15	12
Ralph et al., 2006[6]	14	Fáscia da coxa de cadáver	78	7	31
Knoll, 2007[22]	162	Submucosa do intestino delgado	91	21	38
Breyer *et al*., 2007[23]	19	Submucosa do intestino delgado	63	53	15
Hsu et al., 2007[24]	48	Enxerto venoso	90	5	—
Taylor e Levine, 2008[25]	101	Enxerto de pericárdio	92	35	58

A intersecção das linhas tangentes ao eixo do pênis a-a' e b-b' (linhas vermelhas) determina o ponto de curvatura máxima (P). A partir do ponto P, traça-se uma circunferência (linha verde) na bissetriz do ângulo formado pelas linhas a-a' e b-b'. W (seta vermelha) é igual à distância dos dois pontos do lado mais longo (d-e) menos a distância equivalente (d'-e') no lado mais curto do pênis.

A técnica cirúrgica de Egydio

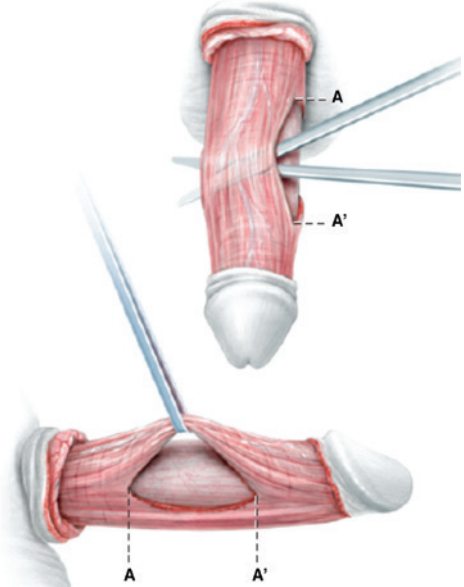
Após a circuncisão, o pênis é desenluvado. Lupas 2,5 x podem ser utilizadas. Faz-se uma punção com cateter 21G dos corpos cavernosos e injeta-se soro fisiológico para induzir uma ereção completa e determinar o ponto de curvatura máxima. Em todos os tipos de curvatura são feitas duas incisões parauretrais (A-A') nesse ponto para dissecar o feixe neurovascular (Figuras 2 e 3).

Figura 2.



"© Spitzer, www.medizillu.de" ©2004 BJU International/94,1147-1157.

Figura 3. *O feixe neurovascular é dissecado da túnica albugínea.*

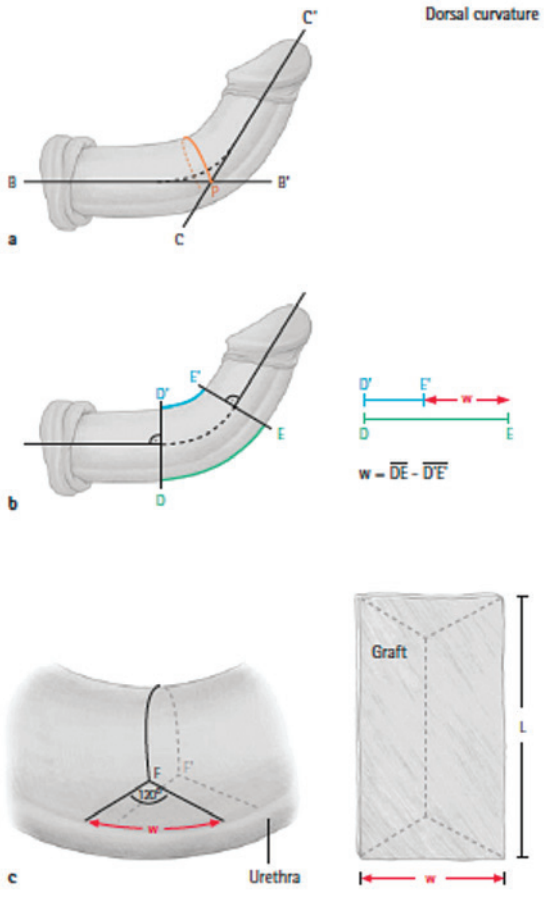


"© Spitzer, www.medizillu.de" ©2004 BJU International/94,1147-1157.

Uma nova ereção é induzida e mantida; traçam-se duas tangentes ao eixo do pênis (Figura 4A) nos segmentos proximal e distal B-B' e C-C'. A partir do ponto de curvatura máxima (P), situado na interseção das linhas B-B' e C-C', traça-se uma circunferência na bissetriz do ângulo formado por essas linhas. Na figura 4B, a largura (W) do defeito a ser criado deve ser igual à diferença entre os lados longo e curto do pênis, correspondendo à diferença na distância entre quaisquer duas circunferências completas perpendiculares ao eixo do pênis traçadas nos segmentos retos do pênis, isto é, fora da área de curvatura. A diferença (W) entre D–E e D'–E' será a dimensão do defeito de cada lado da uretra em caso de curvatura dorsal. O comprimento do defeito (L) é equivalente à distância entre as duas incisões parauretrais (Figura 2).

Na figura 4C, a linha circunferencial bifurcada nas extremidades é desenhada na túnica. Portanto, o defeito criado será retangular. Os pontos nos quais a bifurcação deve começar são identificados como F e F'. Sua posição será uma distância equivalente a um quarto de W (largura do defeito) a partir das incisões parauretrais (Figura 2). O ângulo da bifurcação resultante será de 120º, produzindo defeitos que são mais simples.

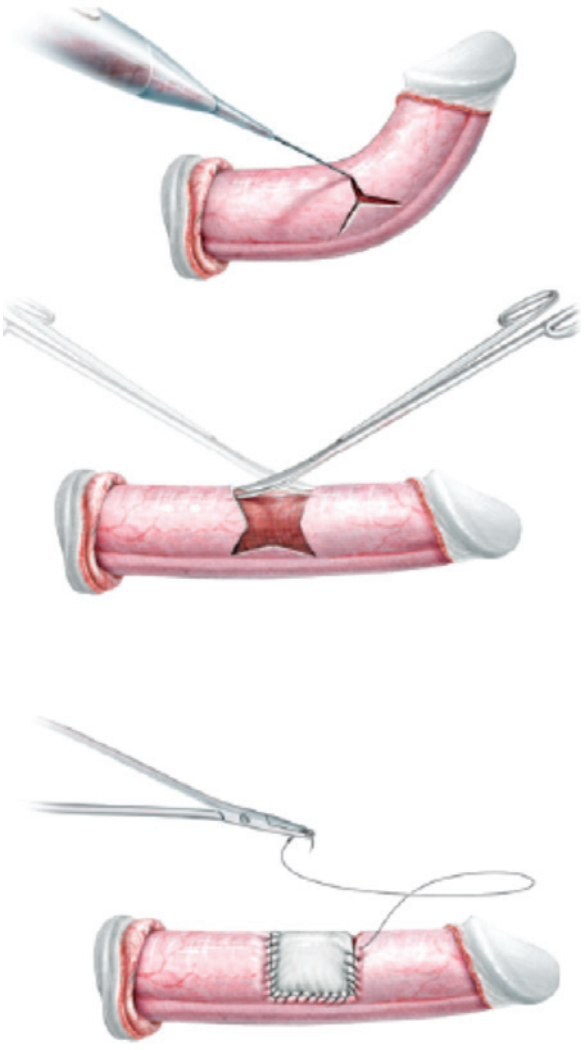
Figura 4.



"© Spitzer, www.medizillu.de" ©2004 BJU International/94,1147-1157.

Figura 5A: Uma vez determinada a posição da circunferência bifurcada nas extremidades, faz-se uma incisão na túnica albugínea, produzindo um defeito retangular de tamanho predeterminado. Na figura 5B, o pênis está completamente retificado com uma incisão adicional de 5 mm no septo intercavernoso de cada lado de sua intersecção com a incisão transversa. Faz-se uma dissecção de 5 mm abaixo das quatro bordas do defeito e corpos cavernosos adjacentes. Na figura 5C, o enxerto é suturado; a indução de uma novação mostrará então a completa retificação do pênis.

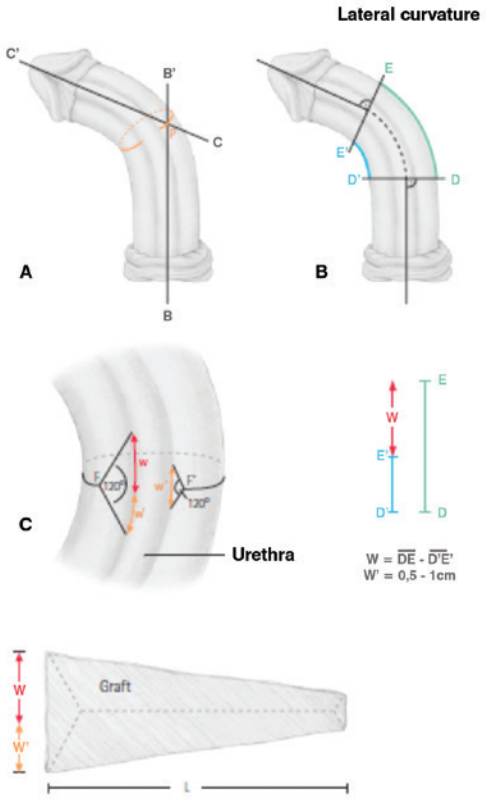
Figura 5.



"© Spitzer, www.medizillu.de" ©2004 BJU International/94,1147-1157.

Nos casos de curvatura lateral (Figuras 6A e 6B), a técnica é similar, com as seguintes diferenças: (Figura 6C) como um defeito triangular dificultaria a colocação do enxerto, cria-se um defeito trapezoidal aumentando mais 0,5-1 cm (W') na largura (W) e no lado oposto.

Figura 6.



"© Spitzer, www.medizillu.de" ©2004 BJU International/94,1147-1157.

Resultado da técnica de Egydio

Um estudo multicêntrico realizado na Europa[29] sobre os resultados de longo prazo do tratamento cirúrgico da DP pela técnica de Egydio mostrou resultados satisfatórios. Os autores avaliaram 157 pacientes com DP que se submeteram a cirurgia de retificação peniana pela técnica de Egydio entre janeiro de 2004 e dezembro de 2008. Somente pacientes com DP que estavam estáveis por pelo menos 6-12 meses antes da cirurgia foram inscritos no estudo. A avaliação pré-cirúrgica consistiu em uma ultrassonografia com Doppler colorido para avaliar o grau de deformidade peniana e a velocidade sistólica máxima nas artérias cavernosas e uma avaliação da função erétil com a administração do questionário IIEF-5 (*International Index of Erectile Function 5* (Índice Internacional de Função Erétil 5)). O comprimento do pênis esticado foi registrado antes e depois da cirurgia. Fatores como complicações cirúrgicas, função sexual, satisfação do paciente e função erétil pós-operatória foram avaliados aos 3 meses, 1 ano e 2 anos após a cirurgia, respectivamente.

Após um acompanhamento mediano de 20 meses (12-24 meses), não se observou rejeição do enxerto. Uma pequena curvatura residual (menos de 15º) que não interferiu na penetração foi detectada no terceiro mês do pós-opera-

tório em 19 pacientes (12%) após a indução de uma ereção artificial. Em todos os pacientes, a ereção artificial intraoperatória havia mostrado correção completa da curvatura do pênis. Cinco pacientes (3%) relataram leve hipoestesia da glande que, junto com a curvatura residual, foi a única causa de insatisfação parcial.

No geral, o ganho mediano em comprimento do pênis foi de 2,5 cm (1,5–3,5 cm) e a pontuação mediana no IIEF-5 apresentou uma melhora significativa, aumentando de 16 antes da cirurgia (15 -21) para 18,5 (17-23), 20,5 (19-24) e 22,5 (20-25), respectivamente, aos 3, 12 e 24 meses de acompanhamento.

Um ano depois da cirurgia, todos os 157 pacientes eram capazes de ter relações sexuais normais e apenas 29% necessitaram de inibidores da fosfodiesterase tipo 5 para atingir a rigidez adequada; essa porcentagem aumentou para 32% depois de 2 anos. No geral, 97% das parceiras ficaram satisfeitas com os resultados cosméticos e funcionais da cirurgia.

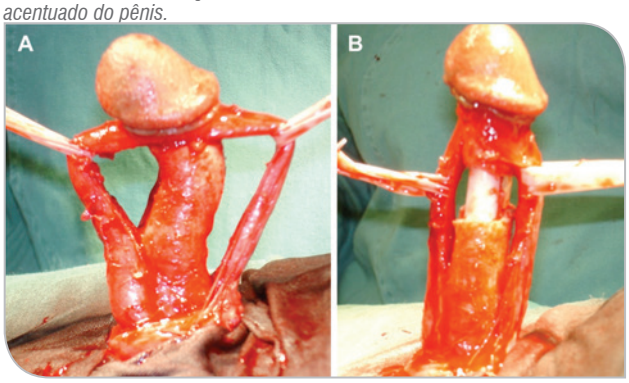
Doença de Peyronie e disfunção erétil

A doença, nos casos mais críticos, está associada com encurtamento e estreitamento acentuados do pênis e grave disfunção erétil (DE). Isso pode ser decorrente da placa, da coexistência de fatores de risco cardiovascular ou presença de doença vascular difusa; fatores que são observados em dois terços dos pacientes que sofrem da DP. A associação entre DP e a ED é de 20% a 54%.[30] Os homens que sofrem de DE e doença de Peyronie em geral não respondem a medicações eretogênicas. Nesses casos, uma simples operação de retificação não proporciona nenhum benefício para o paciente, pois a rigidez inadequada continuará impedindo a relação sexual. Em tais casos, a correção cirúrgica da curvatura deve ser realizada com o implante simultâneo de uma prótese peniana. Além disso, o implante de prótese também deve ser considerado em pacientes com DE e deformidades anatômicas complexas, já que existe um risco significativo de piora da função erétil após a cirurgia de enxerto apenas.[6] Dados recentes mostram que o risco de DE pós-operatória muito provavelmente está associado ao estado erétil antes da cirurgia e à técnica cirúrgica.[31] O maior risco de DE pós-operatória ocorre entre os pacientes que precisam de enxertos maiores, têm mais de 60 anos e necessitam de enxertos ventrais.[32,33]

O implante de prótese peniana garante um pênis reto e funcional. Quase todos os pacientes relatam rigidez adequada para o intercurso sexual no pós-operatório. Contudo, em até 50% dos casos, os pacientes ficam insatisfeitos com o comprimento do pênis após a cirurgia.[6] Portanto, em casos de implante de prótese peniana para DP, deve-se realizar um procedimento simultâneo de alongamento do pênis a fim de aumentar as taxas de satisfação dos pacientes.

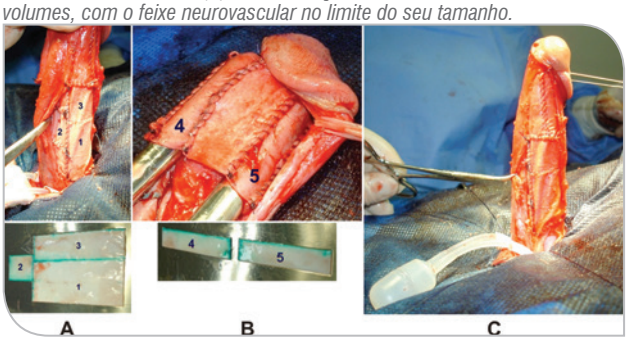
Egydio, Kuehhas e Sansalone publicaram sua experiência com essa técnica.[34] Entre novembro de 2006 e novembro de 2011, 105 homens com DP e DE grave foram submetidos a correção cirúrgica por essa nova abordagem. A técnica consiste no implante de prótese peniana com o concomitante alongamento do pênis e restauração da circunferência por meio de incisões circulares e longitudinais na túnica albugínea de acordo com os princípios geométricos (Figuras 7 e 8).

Figura 7. *(A) Dissecção do feixe neurovascular e uretra. (B) Incisão circular na túnica para implantação de prótese maleável em casos de encurtamento acentuado do pênis.*



A taxa de satisfação geral dos pacientes foi de 89,4%. O ganho médio de comprimento do pênis foi de 3,6 ± 0,7 cm (2–5 cm). A satisfação dos pacientes com o ganho de comprimento do pênis foi de 95,2%. Três pacientes desenvolveram retração, com curvatura residual de até 30 graus (2,9%). No entanto, nenhuma reoperação foi necessária. Em 1 paciente, (1%) a prótese foi removida em consequência de infecção. Durante o acompanhamento de 18,2 ± 5,9 meses (6–46 meses), 104 pacientes (99%) foram capazes de manter relações sexuais.

Figura 8. *(A) Enxerto de pericárdio suturado em sentido circunferencial com fio de poliglecaprona ou polidioxanona 4.0. (B) Faixa de pericárdio suturada no sentido longitudinal com fio de polidioxanona 4.0 para correção de estreitamento distal. (C) Após inserção de prótese peniana inflável de 2 volumes, com o feixe neurovascular no limite do seu tamanho.*



Curvatura peniana congênita

As curvaturas do pênis são divididas em dois grupos: a forma congênita, que é menos frequente (37/100 mil homens), e a forma adquirida, causada pela doença de Peyronie, que afeta uma proporção maior da população

masculina (388/100 mil).[35] O objetivo da correção da curvatura congênita do pênis é normalizar a morfologia e a função. Isso está sendo conseguido com a correção axial do desvio. A mais comum, e até agora a melhor técnica validada, é a corporoplastia de Nesbit[10,26], que consiste na excisão de segmentos elípticos de túnica albugínea da superfície dorsal do corpo cavernoso. Desde a descrição da primeira correção cirúrgica de uma curvatura peniana congênita[26], muitas modificações foram feitas para superar as desvantagens do procedimento-padrão e melhorar os resultados funcionais. Os possíveis efeitos colaterais da técnica original são, entre outros: disfunção erétil pós-operatória, desenvolvimento de nódulos doloridos no local das suturas, saliências ("orelhas de cachorro"), indentações, alterações da sensibilidade cutânea e encurtamento significativo do pênis.[36]

A maioria dos relatos sobre a correção da curvatura congênita do pênis enfoca a correção de defeitos em um só plano. Entretanto, a curvatura peniana congênita não ocorre somente em um plano. Pode haver casos de defeitos em dois planos, o que torna a cirurgia mais complexa.[37]

Opções de tratamento cirúrgico

Como mencionado anteriormente, foram descritas algumas modificações da técnica original de Nesbit. Essed e Schroder[38] publicaram uma modificação que consistia em prender a túnica albugínea com suturas não reabsorvíveis, mas sem excisão da túnica. Yachia[26] mostrou que incisões longitudinais no lado convexo do pênis, com fechamento horizontal, resultavam na retificação do pênis. Mais recentemente, Giammusso et al.[39] e Rolle et al.[36,20] introduziram modificações interessantes. A primeira técnica consiste em uma corporoplastia, conforme descrita por Yachia[26], realizada no leito da veia dorsal profunda, sem manipulação do feixe neurovascular. A segunda técnica consiste em uma única sutura em "U", posicionada com auxílio da pinça de Allis, e a excisão de uma área da albugínea. Todas essas modificações foram realizadas com o objetivo de reduzir a morbidade associada à técnica original de Nesbit. Entretanto, todo tipo de plicatura da albugínea pode ser detectado quando o pênis é palpado, em alguns casos causando leve deformidade na superfície do pênis ereto como decorrência de pequenas saliências ou abaulamentos que surgem de cada lado da sutura.[39] Em alguns casos, os pacientes reclamam de desconforto atribuído àquelas "orelhas de cachorro", principalmente quando se usa material de sutura não absorvível. Os procedimentos de plicatura também não são tão duráveis quanto outras técnicas, porque a retificação do pênis depende das suturas para mediar a correção, e não do processo de cicatrização natural da túnica.[38] A recorrência de curvatura foi observada em até 15,8% dos casos corrigidos com esses tipos de técnicas.[38]

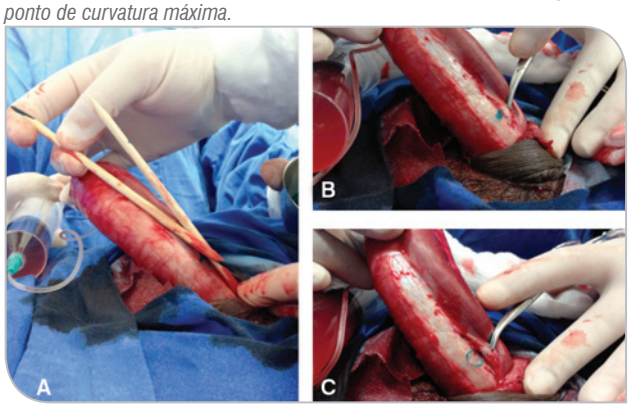
Excisões superficiais da túnica albugínea com base em princípios geométricos

Como já mencionado, os princípios geométricos da técnica de Egydio podem ser aplicados a qualquer tipo de curvatura peniana. Essa propriedade é a base da técnica de Nesbit modificada. Essa técnica foi criada para eliminar os citados efeitos colaterais do procedimento convencional de Nesbit.

A técnica cirúrgica

As etapas iniciais da cirurgia são muito semelhantes às da correção da doença de Peyronie. O desenluvamento peniano é seguido da elevação do feixe neurovascular. E os princípios geométricos da técnica de Egydio são aplicados. A partir do ponto de curvatura máxima (P), localizado na interseção das linhas a-a' e b-b', traça-se uma circunferência na bissetriz do ângulo formado por essas linhas (Figura 1). O ponto em que essa circunferência cruza a linha média do lado convexo dorsal do pênis, a linha média do septo intercavernoso nos desvios ventrais, determina o local da excisão elíptica superficial da camada externa da túnica albugínea. Um segmento elíptico de 3 mm da camada externa da túnica albugínea é removido (Figura 9). A camada interna da túnica não é removida. O defeito recém-gerado é então fechado com 3 suturas separadas absorvíveis de polidioxanona 3-0.

Figura 9. *Etapas cirúrgicas do procedimento A- Aplicação dos princípios geométricos; determinação do ponto de curvatura máxima (P). B- Marcação do ponto de curvatura máxima. C- Excisão superficial da túnica albugínea no ponto de curvatura máxima.*



Nesse momento, é preciso induzir uma nova ereção, e as novas linhas tangenciais ao eixo do pênis, a-a' e b-b', determinam onde se localiza o novo ponto de curvatura máxima. Uma nova circunferência é então traçada a partir do ponto (P) na bissetriz do ângulo formado pelas linhas a-a' e b-b'. A localização de uma nova elipse é, desse modo, identificada na linha média do lado côncavo dorsal do pênis. Uma outra excisão superficial é realizada e fechada com suturas absorvíveis de polidioxanona 3-0. Essas etapas são repetidas até que se obtenha a correção total do desvio.

A correção de desvios congênitos em dois planos implica a realização de outras duas etapas. Em primeiro lugar, é preciso corrigir o eixo ventrodorsal do pênis a fim de retificá-lo. Durante essa etapa, o eixo lateral também é corrigido automaticamente em algum grau.

Depois disso, a curvatura lateral remanescente tem que ser corrigida cirurgicamente para a obtenção de um pênis totalmente retificado com máxima rigidez axial. Em ambas as etapas cirúrgicas, a correção tem que ser feita da base para a ponta do pênis para garantir bons resultados funcionais.

Resultado das "excisões superficiais da túnica albugínea"[40]

A presente modificação da técnica de Nesbit[40,41] com uso de princípios geométricos[19,28] simplifica a correção cirúrgica dos desvios penianos congênitos e confere maior precisão à correção da curvatura. Os princípios geométricos também ajudam a obter uma avaliação objetiva e a correção do desvio, ao mesmo tempo em que evitam qualquer dano causado à túnica albugínea pelas pinças de Allis. Os desvios penianos congênitos, que são ventrais em sua maioria, devem ser corrigidos cirurgicamente, uma vez que estão associados à perda de rigidez axial e dispareunia. Os princípios geométricos podem ser aplicados facilmente a qualquer desvio peniano, independentemente do grau de curvatura, e estão associados a melhores resultados em termos do formato do pênis, uma vez que se visa o ponto de desvio máximo.

A aplicação dos princípios geométricos também possibilita ao cirurgião fazer a correção passo a passo até atingir um resultado satisfatório. Durante a operação, a ereção é mantida em todas as etapas para garantir que o resultado obtido seja o mais parecido possível com uma ereção natural. Dessa forma, o procedimento é simplificado e o resultado estético é melhor. Com esse objetivo, um estudo recente relatou a importância da cirurgia corretiva do pênis nos casos de desvio congênito. A correção cirúrgica resultou em melhora significativa no relacionamento geral do paciente, bem como em seu relacionamento sexual, confiança, libido e satisfação geral.[41,42] As taxas mais altas de retificação completa do pênis, preservação da função erétil e satisfação geral obtidas com a técnica geométrica estão de acordo com os resultados de outros estudos publicados.[38,39]

O encurtamento do pênis atribuído ao procedimento convencional de Nesbit é um efeito colateral comum que deve ser considerado antes da cirurgia, apesar de que os pacientes com desvio ventral congênito geralmente têm comprimento satisfatório do pênis. Em nossa experiência, a excisão de vários segmentos superficiais de 3 mm na túnica albugínea, sem danificar a camada interna da túnica, e o uso de material de sutura absorvível resultam em uma retificação peniana mais fisiológica, com encurtamento limitado e melhor cicatrização. Os pontos utilizados para fechar o defeito recém-formado na túnica ficam cobertos pela fáscia de Buck e pela pele até serem absorvidos.

Outra vantagem desta técnica é que ela proporciona melhor distribuição das linhas de força entre as suturas. A técnica também minimiza o dano tecidual associado ao uso da pinça de Allis e, como a mobilização do feixe neurovascular ocorre somente em um lado do pênis, evitam-se o excesso de tensão e possíveis danos ao feixe neurovascular e artérias colaterais. Além disso, a integridade da túnica albugínea não é comprometida e o uso de material de sutura absorvível impede o desenvolvimento de endurações palpáveis e dolorosas.

Em um estudo publicado recentemente, pudemos mostrar uma taxa de sucesso geral de 99,1% (209/211) com esta técnica de Nesbit modificada.[42] Uma curvatura residual de menos de 20 graus foi relatada em apenas 5% (n = 11) dos casos e nenhum destes optou por nova correção cirúrgica. Uma curvatura residual de até 30 graus foi observada em 0,9% (n = 2); esses pacientes se submeteram a uma nova operação.

É possível mostrar claramente que o fato de adquirir ou readquirir a capacidade de manter relações sexuais trouxe um grande alívio e altas taxas de satisfação e autoestima aos pacientes.[43]

Referências

1. Devine CJ, Jr., Somers KD, Jordan SG et al: Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. J Urol 1997, 157(1):285-290.
2. Jarow JP, Lowe FC: Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. J Urol 1997, 158(4):1388-1390.
3. Lopez-Azcarate J, Tainta M, Rodriguez-Oroz MC et al: Coupling between beta and high-frequency activity in the human subthalamic nucleus may be a pathophysiological mechanism in Parkinson's disease. J Neurosci 2010, 30(19):6667-6677.
4. Rhoden EL, Riedner CE, Fuchs SC et al: A cross-sectional study for the analysis of clinical, sexual and laboratory conditions associated to Peyronie's disease. J Sex Med 2010, 7(4 Pt 1):1529-1537.
5. Carrieri MP, Serraino D, Palmiotto F et al: A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. J Clin Epidemiol 1998, 51(6):511-515.
6. Ralph D, Gonzalez-Cadavid N, Mirone V et al: The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. J Sex Med 2010, 7(7):2359-2374.
7. Kadioglu A, Tefekli A, Erol B et al: A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. J Urol 2002, 168(3):1075-1079.
8. Mulhall JP, Schiff J, Guhring P: An analysis of the natural history of Peyronie's disease. J Urol 2006, 175(6):2115-2118; discussion 2118.
9. Bekos A, Arvaniti M, Hatzimouratidis K et al: The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. Eur Urol 2008, 53(3):644-650.
10. Levine LA, Greenfield JM: Establishing a standardized evaluation of the man with Peyronie's disease. Int J Impot Res 2003, 15 Suppl 5:S103-112.
11. Kuehhas FE, Weibl P, Georgi T et al: Peyronie's Disease: Nonsurgical Therapy Options. Rev Urol 2011, 13(3):139-146.
12. Kendirci M, Trost L, Sikka SC et al: Diabetes mellitus is associated with severe Peyronie's disease. BJU Int 2007, 99(2):383-386.
13. Egydio PH, Lucon AM, Arap S: A single relaxing incision to correct different types of penile curvature: surgical technique based on geometrical principles. BJU Int 2004, 94(7):1147-1157.
14. Wilson SK, Delk JR, 2nd: A new treatment for Peyronie's disease:

modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. J Urol 1994, 152(4):1121-1123.

15. Dalkin BL, Carter MF: Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease. J Urol 1991, 146(3):849-851.
16. Gelbard MK: Relaxing incisions in the correction of penile deformity due to Peyronie's disease. J Urol 1995, 154(4):1457-1460.
17. Lue TF, El-Sakka AI: Venous patch graft for Peyronie's disease. Part I: technique. J Urol 1998, 160(6 Pt 1):2047-2049.
18. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A et al: Corporoplasty using tunica albuginea free grafts for penile curvature: surgical technique and long-term results. J Urol 2002, 167(3):1367-1370.
19. Egydio PH, Lucon AM, Arap S: Treatment of Peyronie's disease by incomplete circumferential incision of the tunica albuginea and plaque with bovine pericardium graft. Urology 2002, 59(4):570-574.
20. Levine LA, Estrada CR: Human cadaveric pericardial graft for the surgical correction of Peyronie's disease. J Urol 2003, 170(6 Pt 1):2359-2362.
21. Kalsi JS, Christopher N, Ralph DJ et al: Plaque incision and fascia lata grafting in the surgical management of Peyronie's disease. BJU Int 2006, 98(1):110-114; discussion 114-115.
22. Knoll LD: Use of small intestinal submucosa graft for the surgical management of Peyronie's disease. J Urol 2007, 178(6):2474-2478; discussion 2478.
23. Breyer BN, Brant WO, Garcia MM, et al.Complications of porcine small intestine submucosa graft for Peyronie's disease.J Urol. 2007 Feb;177(2):589-91.
24. Hsu GL, Chen HS, Hsieh CH et al: Long-term results of autologous venous grafts for penile morphological reconstruction. J Androl 2007, 28(1):186-193.
25. Taylor FL, Levine LA: Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication or partial plaque excision with pericardial graft: long-term follow up. J Sex Med 2008, 5(9):2221-2228; discussion 2229-2230.
26. Yachia D: Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. J Urol 1990, 143(1):80-82.
27. Egydio PH, Sansalone S: Peyronie's reconstruction for maximum length and girth gain: geometrical principles. Adv Urol 2008:205739.
28. Egydio PH: Surgical treatment of Peyronie's disease: choosing the best approach to improve patient satisfaction. Asian J Androl 2008, 10(1):158-166.
29. Sansalone S, Garaffa G, Djinovic R et al: Long-term results of the surgical treatment of Peyronie's disease with Egydio's technique: a European multicentre study. Asian J Androl 2011, 13(6):842-845.
30. Usta MF, Bivalacqua TJ, Tokatli Z et al: Stratification of penile vascular pathologies in patients with Peyronie's disease and in men with erectile dysfunction according to age: a comparative study. J Urol 2004, 172(1):259-262.
31. Levine LA, Greenfield JM, Estrada CR: Erectile dysfunction following surgical correction of Peyronie's disease and a pilot study of the use of sildenafil citrate rehabilitation for postoperative erectile dysfunction. J Sex Med 2005, 2(2):241-247.
32. Mulhall J, Anderson M, Parker M: A surgical algorithm for men with combined Peyronie's disease and erectile dysfunction: functional and satisfaction outcomes. J Sex Med 2005, 2(1):132-138.
33. Flores S, Choi J, Alex B et al: Erectile dysfunction after plaque incision and grafting: short-term assessment of incidence and predictors. J Sex Med 2011, 8(7):2031-2037.
34. Egydio PH, Kuehhas FE, Sansalone S: Penile length and girth restoration in severe Peyronie's disease using circular and longitudinal grafting. BJU Int 2012.
35. Ebbehoj J, Metz P: Congenital penile angulation. Br J Urol 1987, 60(3):264-266.
36. Rolle L, Tamagnone A, Timpano M et al: The Nesbit operation for penile curvature: an easy and effective technical modification. J Urol 2005, 173(1):171-173; discussion 173-174.
37. Sulaiman MN, Gingell JC: Nesbit's procedure for penile curvature. J Androl 1994, 15 Suppl:54S-56S.
38. Essed E, Schroeder FH: New surgical treatment for Peyronie disease. Urology 1985, 25(6):582-587.
39. Giammusso B, Burrello M, Branchina A et al: Modified corporoplasty for ventral penile curvature: description of the technique and initial results. J Urol 2004, 171(3):1209-1211.
40. Colpi G, Piediferro G, Castiglioni F et al: Penile septoplasty for congenital ventral penile curvature: results in 51 patients. J Urol 2009, 182(4):1489-1494.
41. Nesbit RM: Congenital Curvature of the Phallus: Report of Three Cases with Description of Corrective Operation. Trans Am Assoc Genitourin Surg 1964, 56:20-22.
42. Kuehhas FE, Egydio PH: Superficial tunica albuginea excision, using geometric principles, for the correction of congenital penile curvature. BJU Int 2012, 110(11):E949-953.
43. Garaffa G, Li C, Moncada I et al: Surgical management of erectile dysfunction. Arch Esp Urol 2010, 63(8):728-738.

Capítulo 140

Dr. Marcelo Langer Wroclawski
Dr. Alexandre Den Julio
Dr. Ariê Carneiro

Orquiectomia radical

Palavras-chave: testículo, tumor de células germinativas, orquiectomia, técnica cirúrgica

Introdução

O tumor de testículo é uma neoplasia relativamente rara, correspondendo a apenas 2% de todas as malignidades do sexo masculino. Entretanto, é o tumor sólido mais frequente em homens entre 15 e 34 anos de idade.[1-3]

Massas testiculares palpáveis correspondem a neoplasia maligna em mais de 90% dos casos.[4,5] Destes, 95% são tumores de células germinativas do testículo (TCGT).[6]

A incidência do TCGT varia significativamente de acordo com aspectos geográficos e fatores raciais; por exemplo, o diagnóstico desta neoplasia nos países do norte da Europa é praticamente duas vezes mais frequente do que nos Estados Unidos ou Austrália. Já países asiáticos, como Japão e Tailândia, apresentam as menores incidências.[7]

De acordo com dados epidemiológicos americanos (*SEER data*), coletados entre 2004 e 2008, a incidência ajustada para idade do TCGT foi de 5,5 por 100.000 homens por ano, sendo que brancos apresentam risco de desenvolver esse tumor 5 vezes maior do que negros.[8]

Estima-se que em 2012, 8590 homens tenham sido diagnosticados com TCGT nos Estados Unidos e que 360 morreram da doença.[6] No Brasil, em 2010, o câncer de testículo provocou 285 óbitos.[9]

Apesar de a incidência do TCGT ter dobrado nos últimos quarenta anos, por motivos ainda não bem estabelecidos, sua mortalidade vem diminuindo de forma significativa com o aperfeiçoamento dos regimes terapêuticos.[10,11] Desde a introdução da quimioterapia baseada em platinas no final dos anos 70, a sobrevida em cinco anos aumentou, passando dos então cerca de 60% para os atuais mais de 95%.[12]

Nesse contexto, é de extrema importância que o paciente com câncer de testículo seja abordado por equipe multiprofissional, envolvendo radiologistas, urologistas, oncologistas clínicos e radioterapeutas, além de psicólogos e andrologistas.[13,14]

Entretanto, a orquiectomia radical por via inguinal com ligadura alta do cordão espermático acima do anel inguinal interno ainda permanece como pilar fundamental e primeiro passo para o tratamento do TCGT. Esse procedimento propicia o diagnóstico histológico da lesão e o estadiamento local, com baixa morbidade e mortalidade, além de promover o controle locorregional da doença na maioria dos casos.

Cuidados pré-operatórios

Fertilidade

Como o tumor testicular acomete principalmente homens jovens, seu tratamento pode apresentar grande impacto na fertilidade.

Dos homens com câncer de testículo, mais da metade apresenta oligospermia ao diagnóstico e até 10% são azoospérmicos.[15]

O epitélio germinativo é sensível à quimioterapia à base de platina e à radioterapia. Praticamente todos os pacientes podem se tornar azoospérmicos numa fase precoce após a quimioterapia, mas 50% e 80% daqueles com espermograma normal ao diagnóstico voltam a apresentar espermograma dentro dos padrões de normalidade em 2 e 5 anos, respectivamente.[16] No caso de radioterapia para

tratamento de seminoma, a função espermatogênica do testículo geralmente demora em torno de 2 a 3 anos (ou mais) para ser retomada.[17,18] Por sua vez, a linfadenectomia retroperitoneal pode resultar em disfunção ejaculatória em até 80% dos casos submetidos a dissecção bilateral sem preservação do plexo hipogástrico.[19]

Portanto, caso o paciente não possua prole constituída, deve-se recomendar a criopreservação seminal antes ou eventualmente depois da orquiectomia radical.[15]

Marcadores tumorais e estadiamento

Antes da realização da cirurgia deve-se dosar os marcadores tumorais séricos: alfafetoproteína (AFP), desidrogenase láctea (DHL) e gonadotrofina coriônica humana (β-HCG) quantativa. Estes serão úteis na avaliação prognóstica, estadiamento e seguimento pós-operatório dos pacientes.

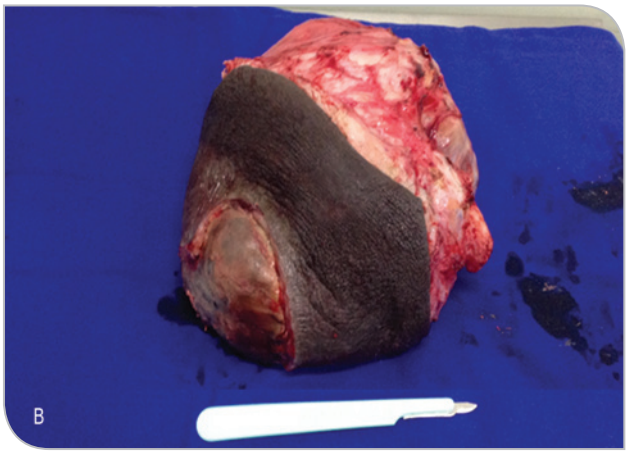
O estadiamento completo, com radiografia de tórax (tomografia computadorizada de tórax nos casos de radiografia alterada ou na vigência de suspeita clínica de metástase pulmonar) e tomografia computadorizada de abdômen e pelve com contraste endovenoso, pode ser realizado antes da orquiectomia radical ou após o procedimento, a fim de não retardar o tratamento.

Orquiectomia radical

Em função do padrão de crescimento rápido dos tumores de células germinativas, a cirurgia deve ser realizada o mais precocemente possível, não ultrapassando 1 a 2 semanas após o diagnóstico.

Pacientes com suspeita de tumor testicular devem ser submetidos a inguinotomia com clampeamento precoce do cordão acima do anel inguinal interno. A orquiectomia transescrotal e a biópsia percutânea são contraindicados em casos de suspeita de neoplasia, pois esses procedimentos podem favorecer a recidiva local, além de alterar a drenagem linfática, podendo ocasionar doença linfonodal em sítios atípicos, fora da região inter-aorto-caval. A ressecção escrotal deve ser realizada nos casos em que o tumor comprometa a parede da bolsa testicular (Figuras 1A e 1B).

***Figura 1**. A) Tumor testicular com invasão do escroto. B) Orquiectomia radical com ressecção escrotal em bloco.*



Cuidados pré-operatórios

Indicada a orquiectomia radical, seus riscos devem ser expostos e o paciente deve assinar termo de consentimento informado, conforme modelo oferecido *on-line* pela Sociedade Brasileira de Urologia.[20]

Apesar de o câncer de testículo acometer indivíduos jovens, por se tratar de doença neoplásica, sugere-se que se faça profilaxia medicamentosa para tromboembolismo venoso, com enoxaparina 40 mg subcutânea 1 vez ao dia ou heparina não fracionada 5.000 UI subcutânea de 8 em 8 horas.[21]

Como a orquiectomia é uma cirurgia limpa, deve-se realizar antibioticoprofilaxia com cefazolina ou cefalotina, iniciado-a até 1 hora antes da incisão e mantendo-a por até 48 horas após o ato cirúrgico.[22]

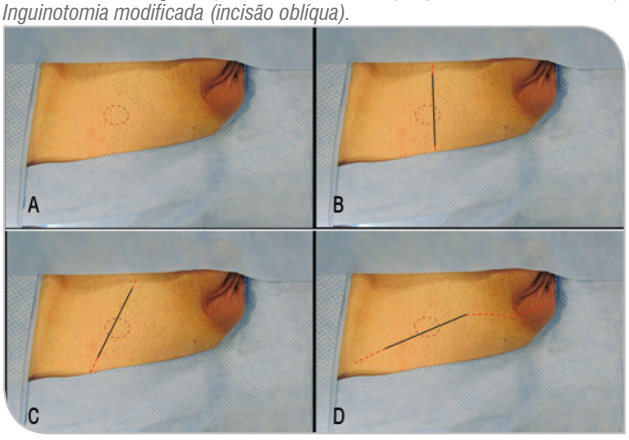
O procedimento pode ser realizado tanto com bloqueio raquianestésico quanto com anestesia geral, ou com uma combinação de ambas as técnicas. Em situações muito selecionadas até mesmo a anestesia local pode ser empregada.

O paciente então é posicionado em decúbito dorsal horizontal, realiza-se a tricotomia, degermação, antissepsia e colocação de campos esterilizados.

Incisão

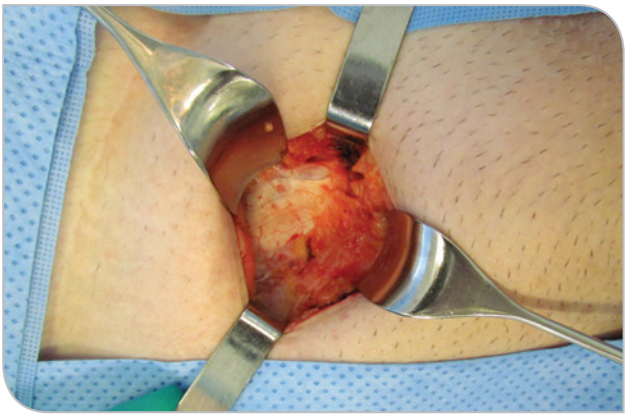
Classicamente, a incisão para a orquiectomia radical é a inguinotomia ipsilateral ao testículo acometido pela neoplasia (Figura 2A). Realiza-se incisão na pele, com extensão de 5 a 7 cm, paralelamente ao ligamento inguinal até aproximadamente 2 cm do tubérculo púbico, assim como na herniorrafia inguinal, respeitando as linhas de força de Langerhans (Figura 2C). Entretanto, uma opção bastante utilizada é a incisão transversa (Figura 2B), que apesar de apresentar melhor aspecto cosmético, torna a exposição do testículo mais trabalhosa. Uma variação interessante para os casos em que a massa tumoral é muito volumosa é a incisão oblíqua (Figura 2D), que pode ser ampliada até o escroto para facilitar a retirada da gônada. Em crianças, a incisão deve seguir a prega de pele.

Figura 2. A) Topografia do anel inguinal externo (círculo pontilhado), avaliado pela palpação.; B) Incisão transversa C) Inguinotomia clássica.; D) Inguinotomia modificada (incisão oblíqua).



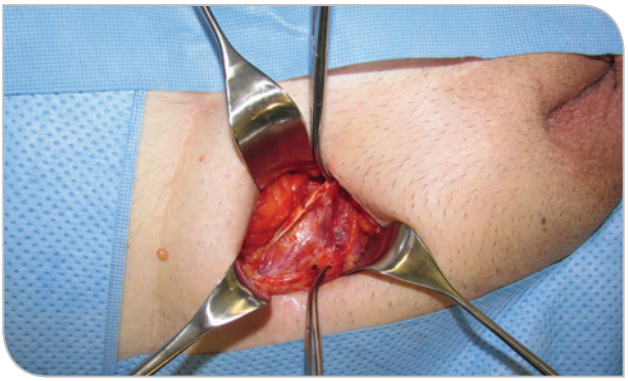
Em seguida, procede-se a abertura do tecido celular subcutâneo, incisando-se as fáscias de Camper e Scarpa até a aponeurose do músculo oblíquo externo (Figura 3).

Figura 3. Exposição da aponeurose do músculo oblíquo externo.



Após identificação do anel inguinal externo, abre-se a aponeurose de acordo com a orientação das fibras, tomando-se cuidado com o nervo ilioinguinal que corre logo abaixo desta e que deve ser preservado (Figura 4).

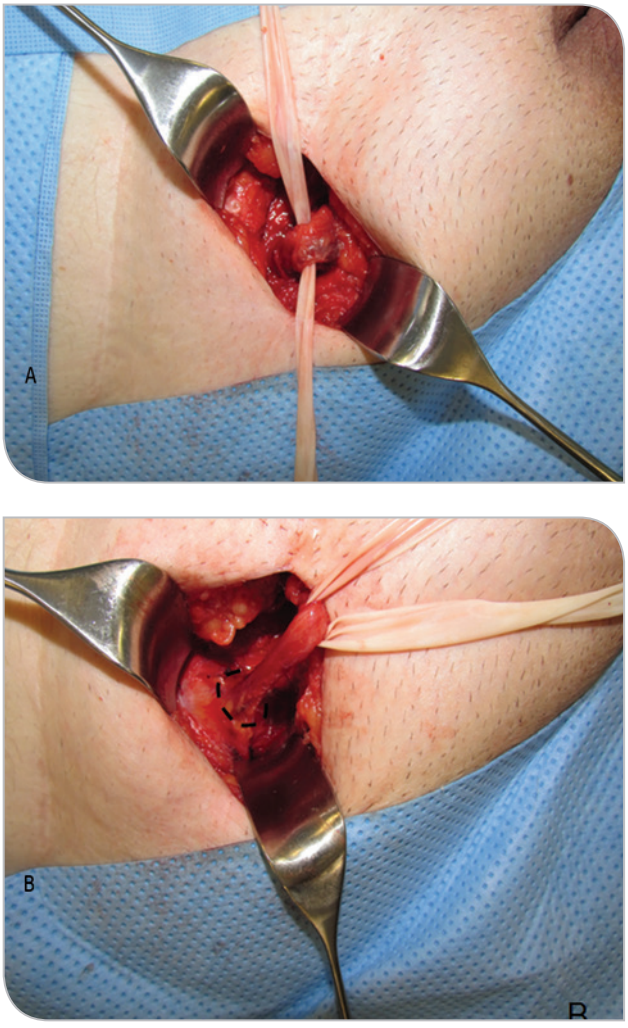
Figura 4. Abertura da aponeurose do músculo oblíquo externo e exposição do cordão espermático.



Dissecção do cordão espermático

Elevam-se as bordas medial e lateral da aponeurose, afastando-as. Realiza-se a dissecção romba (digital ou com "pipoca") do cordão espermático, tanto lateral quanto medialmente, isolando-se o cordão com todas as suas estruturas, desde o tubérculo púbico até o anel inguinal interno (Figura 5A). Um dreno de Penrose, passado por debaixo do cordão, deve ser utilizado para manipulá-lo (Figura 5B). Em alguns casos observa-se a presença de uma veia cremastérica perfurante, posterior ao cordão, que deve ser ligada.

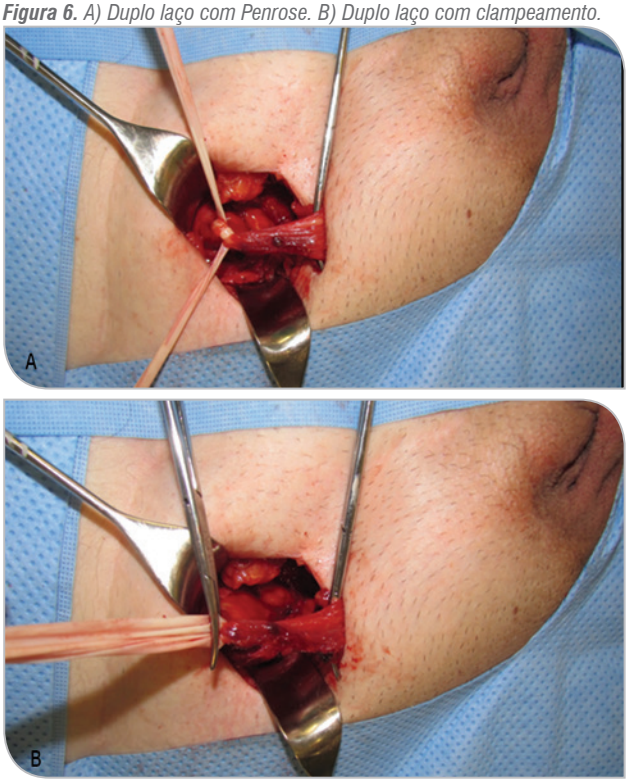
Figura 5. A) Isolamento do cordão espermático. B) Dissecção do cordão espermático até o anel inguinal interno (linha pontilhada).



Clampeamento do cordão e exposição do testículo

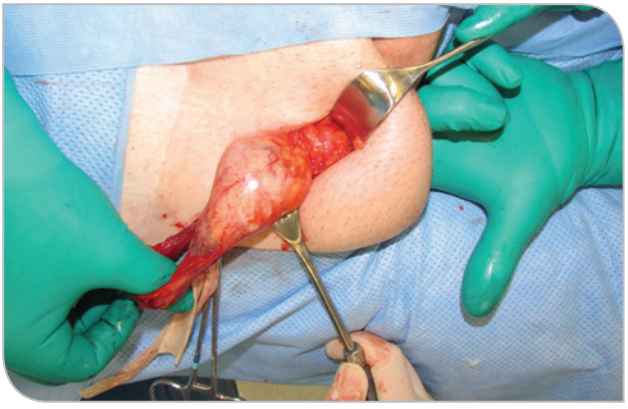
O clampeamento temporário do cordão deve ser realizado o mais precocemente possível, a fim de se evitar que células neoplásicas se espalhem com a manipulação do tumor.[23] Para tanto, usa-se o dreno de Penrose como um torniquete, por meio de dupla laçada, no nível do anel inguinal interno (Figura 6).

Figura 6. A) Duplo laço com Penrose. B) Duplo laço com clampeamento.



A exposição da gônada dá-se tracionando o testículo pelo cordão e empurrando-o através do escroto, com o objetivo de retirá-lo da bolsa sem que a cápsula seja rompida (Figura 7). Em alguns casos é preciso ampliar a incisão na fáscia de Scarpa ou até mesmo na pele. O gubernáculo deve ser ligado e seccionado.

Figura 7. Exteriorização do testículo através da incisão.



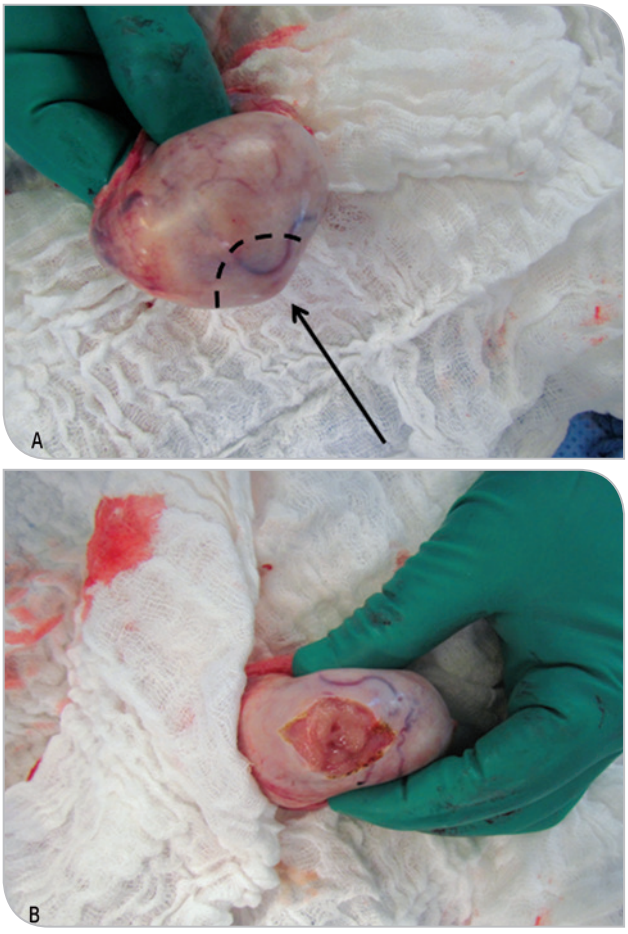
Biópsia testicular intraoperatória

Nos casos em que se planeja a realização de biópsia intraoperatória faz-se necessária a colocação do testículo sobre compressas limpas antes da abertura da túnica vaginal, com o objetivo de proteger os tecidos não acometidos pelo tumor do contato com células neoplásicas (Figura 8A).

Com o testículo devidamente isolado do restante do campo cirúrgico incisa-se a túnica albugínea que recobre a área suspeita.

A biópsia de congelação é uma técnica que pode fornecer diagnóstico intraoperatório confiável para os nódulos testiculares de etiologia incerta.[24,25] Nos casos de massas testiculares pequenas, com no máximo 5 cm no maior diâmetro, em homens que não tenham marcadores tumorais séricos elevados ou metástase a distância, a congelação pode exercer importante papel para determinar quais testículos devem ser totalmente ressecados e quais podem eventualmente ser poupados. Se a lesão for pequena, idealmente procede-se a biópsia excisional. Caso a lesão tenha mais do que 2 cm, normalmente a biópsia é incisional (Figura 8B).

Figura 8. A) Exposição do testículo sobre compressas limpas após abertura da túnica vaginal, com delimitação da área tumoral (pontilhado e seta); B) Biópsia incisional.



Se o relato do patologista for inconclusivo, suspeito para malignidade ou positivo para neoplasia maligna, continua-se a cirurgia e realiza-se a orquiectomia radical, com o testículo envolto na compressa.

Nos casos de tumor benigno na congelação, a albugínea é fechada, o cordão desclampeado e o testículo recolocado no escroto. Fecha-se a aponeurose, subcutâneo e pele

e aguarda-se o laudo final da parafina. Caso haja resultado falso-negativo, deve-se indicar a orquiectomia radical em um segundo tempo.

A biópsia de congelação possui sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de 96%, 89%, 94% e 92%, respectivamente.[24]

Ligadura e secção do cordão

Confirmada a presença de tumor maligno e a necessidade de orquiectomia radical, o cordão espermático deverá ser definitivamente clampeado com uma pinça logo acima do anel inguinal interno (Figura 9A); dividido (para que não fique muito grosso), preferencialmente separando-se as estruturas vasculares do duto deferente; ligado com ponto transfixante e/ou ligadura dupla de fio inabsorvível 2-0 ou 3-0; e seccionado na região entre o torniquete e o clamp definitivo, para evitar que no tecido remanescente haja eventual presença de células tumorais que tenham migrado para o cordão durante a manipulação do testículo (Figura 9B).

Figura 9. *A) Clampeamento do cordão o mais proximalmente possível do anel inguinal interno; B) Ligadura do cordão espermático e deferente separadamente e sua secção.*

O fio utilizado na ligadura do cordão espermático deve ser cortado mantendo-se um coto longo, de modo que seja possível identificá-lo como referência em caso de necessidade de linfadenectomia retroperitoneal.

Após secção e desclampeamento, idealmente o cordão deverá retrair-se e acomodar-se no retroperitônio, imediatamente abaixo do anel inguinal interno. Então, lava-se a ferida operatória com soro fisiológico 0,9% morno e revisa-se a hemostasia da região inguinal. Caso se identifique foco de sangramento no coto proximal do cordão por perda da ligadura, incisam-se os músculos oblíquo externo e interno, com apreensão e nova ligadura. Em seguida, deve-se everter o escroto através da incisão inguinal para realização de adequada hemostasia da parede interna da bolsa testicular. Nesse momento pode-se realizar o implante de uma prótese testicular.

Fechamento

Para evitar implantes neoplásicos nos tecidos livres de doença, todos os integrantes da equipe cirúrgica devem trocar de luvas e, com novos instrumentais, realizar a síntese da aponeurose do músculo oblíquo externo com sutura contínua de fio absorvível 2-0 ou 3-0, seguida de aproximação do tecido celular subcutâneo e fechamento da pele com pontos simples inabsorvíveis ou sutura intradérmica contínua com fio absorvível. Na grande maioria dos casos não é necessária e colocação de drenos.

Pós-operatório

Após a orquiectomia radical o paciente geralmente permanece internado em observação por mais 12 a 24 horas.

As complicações da orquiectomia radical são raras. A mais frequente é o sangramento, que eventualmente pode ser de grande monta, resultando em importantes hematomas locais e retroperitoniais. Esse evento geralmente está relacionado à ligadura inapropriada do cordão espermático.

Na vigência de hematomas em expansão ou caso haja evidência de sangramento retroperitoneal deve-se indicar revisão cirúrgica com ampliação da incisão prévia, identificação e controle do foco de sangramento.

Prótese testicular

Pacientes submetidos a orquiectomia radical podem sofrer importante impacto psicológico causado pela perda da gônada, evoluindo com vergonha, mal-estar e, em última instância, piora significativa da qualidade de vida.[26,27] Logo, próteses testiculares devem ser oferecidas para esses pacientes, visando preservar a autoimagem corporal. Os indivíduos a quem a prótese não foi oferecida, em geral, referem grande frustração no pós-operatório.

Até um terço dos homens recusa a prótese, pois não querem ter nenhuma massa no escroto. Daqueles que optam por ela, aproximadamente 75% sentem-se satisfeitos. Idealmente, o candidato a receber o implante deveria ter a oportunidade de examinar os diversos tipos de prótese antes da cirurgia e participar da decisão sobre tamanho, forma e peso, diminuindo o risco de insatisfação.[28] Caso isto não seja possível, a equipe cirúrgica seleciona no intraoperatório a prótese mais conveniente, baseando-se nas características do testículo contralateral.

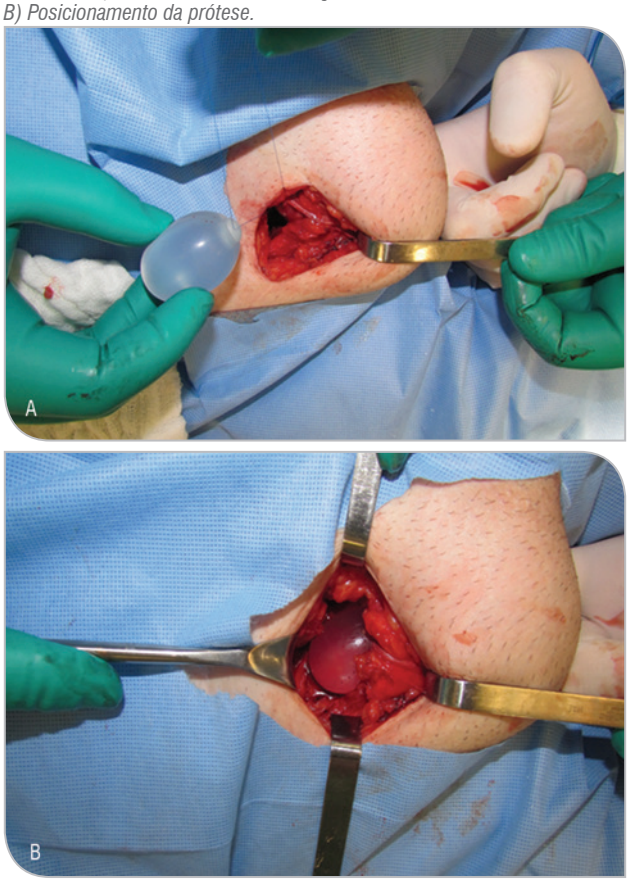
Apesar de raras, as principais complicações do implante de prótese testicular são infecção e dor. Já o principal

motivo de insatisfação é a posição da prótese, que pode ficar alta no escroto, próxima à transição peno-escrotal ou à região inguinal.

Medidas importantes para diminuir o risco de infecção incluem abertura da prótese imediatamente antes de sua implantação banhando-a em solução com antibiótico, que pode ser a vancomicina (1 g em 250 mL de soro fisiológico) ou a garamicina (160 mg em 250 mL de soro fisiológico).

Para que a prótese seja posicionada em local adequado, não interferindo em atividades esportivas e na relação sexual, everte-se o escroto através da inguinotomia e fixa-se a prótese na porção mais distal da bolsa com ponto inabsorvível (Figura 10A). Em seguida retorna-se o escroto junto com a prótese a sua posição habitual e checa-se se o ponto não transfixou a pele (Figura 10B).[29]

Figura 10. *A) Eversão do escroto e fixação da prótese com fio inabsorvível; B) Posicionamento da prótese.*



Situações de exceção

Orquiectomia parcial

Estudos recentes têm demonstrado que, ao contrário dos tumores palpáveis, cuja probabilidade de doença maligna ultrapassa os 90%[30], lesões benignas perfazem até 80% dos casos de tumor não palpável.[31-34]

Com isso, objetivando a preservação da imagem corporal, função sexual e endócrina, a orquiectomia parcial vem ganhando espaço em casos selecionados[35], mas sua indicação ainda é extremamente controversa.[36-38]

De acordo com as recomendações da Associação Europeia de Urologia, a orquiectomia parcial pode ser considerada em casos de TCGT bilateral sincrônico, tumor contralateral metacrônico ou tumor em testículo único. Esse procedimento só deve ser considerado quando o volume tumoral for inferior a 30% do volume testicular e os níveis séricos pré-operatórios de testosterona forem normais.[39-41]

Quando se planeja uma orquiectomia parcial deve-se atentar para o fato de que o duto deferente deve ser isolado e apenas o restante do cordão inguinal deve ser clampeado. Alguns centros de referência até abondonaram o clampeamento do cordão, a fim de preservar ao máximo a perfusão testicular e consequentemente a função gonadal.[42]

Após exteriorização do testículo por via inguinal e secção do gubernáculo, pode-se ou não realizar o resfriamento do testículo[42-44], com benefícios e malefícios ainda bastante questionáveis. Quando se opta por realizar isquemia fria, deve-se colocar o testículo em solução gelada por 10 minutos (deixando a temperatura da gônada ente 15 e 19° C).[45]

Abre-se a túnica vaginal e inspeciona-se o testículo. Com utilização de ultrassonografia localiza-se o tumor. Com lupa, ou preferencialmente microscópio, abre-se a túnica albugínea e, após visualização do tumor, realiza-se a enucleação, enviando-se a peça para congelação. Se o laudo histopatológico for compatível com doença benigna, procede-se o desclampamento do cordão, limpeza do parênquima com soro fisiológico e, após revisão da hemostasia, sutura contínua da túnica albugínea. Em caso de malignidade, ao se optar por preservação de parênquima, o que atualmente é algo ainda bastante questionável, deve-se realizar múltiplas biópsias para se excluir tumor sincrônico ou neoplasia intraepitelial.[44]

A maior série de casos relatados na literatura provém de um grupo alemão, com 101 pacientes com diagnóstico de TCGT bilateral ou em testículo único, tratados com orquiectomia parcial. Desses, 85 pacientes tinham neoplasia intraepitelial associada e foram submetidos a radioterapia testicular adjuvante. Após seguimento de 80 meses, o controle oncológico foi bastante satisfatório, havendo apenas uma morte e 6 recidivas locais.[34]

Além do questionável controle local da doença, outra preocupação ao se realizar a preservação testicular relaciona-se à manutenção da viabilidade do parênquima remanescente, ocorrendo atrofia testicular em até 5 % dos casos, além da ação deletéria de uma eventual radioterapia, que pode causar impacto definitivo na espermatogênese.[46]

Violação escrotal

A escrototomia para tratamento de pacientes com TCGT pode alterar a drenagem linfática do testículo e não permite a ressecção da porção inguinal do cordão espermático, aumentando o risco de recidiva local e de

metástase em linfonodos inguinais e pélvicos. Inicialmente, muitos pacientes nos quais se abordou o testículo por escrototomia foram subsequentemente submetidos a cirurgia local extensa, com ampla ressecção da bolsa e/ou tratamento adjuvante para prevenir recidiva local.[47]

Entretanto, uma metanálise publicada em 1995[48] analisou 206 casos de homens com violação escrotal para tratamento de TCGT e encontrou uma taxa de recorrência local de 2,9% comparada a 0,4% em pacientes submetidos à inguinotomia, mas sem diferença na recidiva sistêmica ou na sobrevida. Outros autores também reportaram esse aumento da recidiva local após violação do escroto.[49]

Assim, em casos de violação do escroto parece ser prudente a seguinte recomendação: Em homens com seminoma, a radioterapia deve se estender para a região inguinal e escrotal ipsilateral[50]; em pacientes com TCGT não seminomatoso, no momento da linfadenectomia retroperitoneal, a cicatriz escrotal deve ser amplamente ressecada, bem como o remanescente do cordão espermático. Esses pacientes não são bons candidatos a observação, mesmo no estádio I. Nos pacientes tratados com quimioterapia à base de platina deve-se realizar a ressecção do cordão espermático remanescente no momento da linfadenectomia retroperitoneal. Escrotectomia e dissecção inguinal extensa são desnecessárias em função dos baixos índices de recidiva local após tratamento sistêmico.

Considerações finais

O câncer de testículo apresenta, na maior parte dos casos, altas taxas de sobrevida quando abordado de forma multidisciplinar. O primeiro passo para atingir esse resultado favorável é a realização da orquiectomia radical com ligadura do cordão espermático no nível do anel inguinal interno, seguindo rigorosamente seus princípios técnicos.

Referências

1. Network NCC. NCCN guidelines version 1.2012 Testicular Cancer. 2012 [cited 2013 fevereiro]; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf.
2. Caballero Mora FJ, Munoz Calvo MT, Garcia Ros M, Rodriguez de Alarcon J, Fernandez Perez ML, Casco F, et al. Testicular and paratesticular tumors during childhood and adolescence. An Pediatr (Barc). 2013;78(1):6-13.
3. Wang X, Xu S, Tang D, Li M, Wu D, Huang Y. Prepubertal testicular and paratesticular tumors in China: a single-center experience over a 10-year period. J Pediatr Surg. 2012;47(8):1576-80.
4. Powell TM, Tarter TH. Management of nonpalpable incidental testicular masses. J Urol. 2006;176(1):4.
5. Korkes F, Castro MG, Romero FR, Godoy G, Amary MF, Fernandes RC, et al. Paratesticular sarcomas in Brazil. Urol Int. 2009;82(4):448-52.
6. Siegel R, Naishadham DA, Jemal A. Cancer Statistics. 2012 [cited 2013 january 20]; Available from: http://dx.doi.org/10.3322/caac.20138.
7. Richardson LC, Neri AJ, Tai E, Glenn JD. Testicular cancer: a narrative review of the role of socioeconomic position from risk to survivorship. Urol Oncol. 2012;30(1):95-101.
8. Howlader N, Noone AM, KrapchoM, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review. 2012 [cited 2013 janeiro 2013]; Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09.
9. Câncer iNd. Câncer de Testículo. 2012 [cited 2012 January 20]; Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/testiculo.
10. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J Urol. 2003;170(1):5-11.
11. De Padova S, Rosti G, Scarpi E, Salvioni R, Amadori D, De Giorgi U. Expectations of survivors, caregivers and healthcare providers for testicular cancer survivorship and quality of life. Tumori. 2011;97(3):367-73.
12. Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H, Gietema JA, Brydoy M, Oldenburg J, et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. J Clin Oncol. 2012;30(30):3752-63.
13. Rexer H, Krege S. 3rd European Consensus Meeting for testicular cancer. Urologe A. 2011;50(7):852.
14. Krege S. What is new in 2011 regarding testicular cancer. Urologe A. 2011;50 Suppl 1:187-91.
15. Williams D, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, Pisters LL, Lipshultz LI. Pretreatment semen parameters in men with cancer. J Urol. 2009;181(2):736-40.
16. Bokemeyer C. Late damage of curative oncologic therapy. Results of a patient sample with Hodgkin's disease and testicular tumors at the Hannover Medical School. Med Klin (Munich). 1996;91 Suppl 3:60-7.
17. Fossa SD, Opjordsmoen S, Haug E. Androgen replacement and quality of life in patients treated for bilateral testicular cancer. Eur J Cancer. 1999;35(8):1220-5.
18. Buchli C, Martling A, Arver S, Holm T. Testicular function after radiotherapy for rectal cancer--a review. J Sex Med. 2011;8(11):3220-6.
19. Toner GC, Panicek PM, Heelan RT, Geller NL, Lin SY, Bajorin D, et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cells tumors: recommendations for patients selection. J Clin Oncol. 1990;8:12.
20. Urologia SBU. Consentimento informado. 2012 [cited 2013 fevereiro]; Available from: http://www.sbu.org.br/?consentimentos-informados.
21. Associação Médica Brasileira. Projeto Diretrizes. 2011 [cited 2013 January 20]; Available from: http://www.projetodiretrizes.org.br/novas_diretrizes_sociedades.php.
22. Hospital Israelita Albert Einstein. Parametros para profilaxia cirúrgica. 2012 [cited 2013 Janeiro 2013]; Available from: http://medicalsuite.einstein.br/diretrizes/cuidados_perioperatorios/png_07.pdf.
23. Rodriguez D, Olumi AF. Management of spermatic cord tumors: a rare urologic malignancy. Ther Adv Urol. 2012;4(6):325-34.
24. Connolly SS, D'Arcy FT, Bredin HC, Callaghan J, Corcoran MO. Value of frozen section analysis with suspected testicular malignancy. Urology. 2006;67(1):162-5.
25. Leroy X, Rigot JM, Aubert S, Ballereau C, Gosselin B. Value of frozen section examination for the management of nonpalpable incidental testicular tumors. Eur Urol. 2003;44(4):458-60.
26. Skoogh J, Steineck G, Cavallin-Stahl E, Wilderang U, Hakansson UK, Johansson B, et al. Feelings of loss and uneasiness or shame after removal of a testicle by orchidectomy: a population-based long-term follow-up of testicular cancer survivors. Int J Androl. 2011;34(2):183-92.
27. Rossen P, Pedersen AF, Zachariae R, von der Maase H. Sexuality and body image in long-term survivors of testicular cancer. Eur J Cancer. 2012;48(4):571-8.
28. Adshead J, Khoubehi B, Wood J, Rustin G. Testicular implants and patient satisfaction: a questionnaire-based study of men after orchidectomy for testicular cancer. BJU Int. 2001;88(6):559-62.
29. Yossepowitch O, Aviv D, Wainchwaig L, Baniel J. Testicular prostheses for testis cancer survivors: patient perspectives and predictors of long-term satisfaction. J Urol. 2011;186(6):2249-52.

30. Elert A, Olbert P, Hegele A, Barth P, Hofmann R, Heidenreich A. Accuracy of frozen section examination of testicular tumors of uncertain origin. Eur Urol. 2002;41(3):290-3.
31. Shilo Y, Zisman A, Lindner A, Raz O, Strauss S, Siegel YI, et al. The predominance of benign histology in small testicular masses. Urol Oncol. 2012;30(5):719-22.
32. Tarhan H, Divrik RT, Akarken I, Altok M, Zorlu F. Benign intrascrotal lesion: fibrous pseudotumor of testis. Arch Ital Urol Androl. 2011;83(2):105-7.
33. Zuniga A, Lawrentschuk N, Jewett MA. Organ-sparing approaches for testicular masses. Nat Rev Urol. 2010;7(8):454-64.
34. Heidenreich A, Weissbach L, Holtl W, Albers P, Kliesch S, Kohrmann KU, et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. J Urol. 2001;166(6):2161-5.
35. Weissbach K SC. Organ erhaltende Hodentumorchirurgie. Urologe. 2008;47:9.
36. Bujons A, Sfulcini JC, Pascual M, Feu OA, Garat JM, Villavicencio H. Prepubertal testicular tumours and efficacy of testicular preserving surgery. BJU Int. 2011;107(11):1812-6.
37. Bazzi WM, Raheem OA, Stroup SP, Kane CJ, Derweesh IH, Downs TM. Partial orchiectomy and testis intratubular germ cell neoplasia: World literature review. Urol Ann. 2011;3(3):115-8.
38. Giannarini G, Dieckmann KP, Albers P, Heidenreich A, Pizzocaro G. Organ-sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature. Eur Urol. 2010;57(5):780-90.
39. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedemark G, Fizazi F, et al. Guidelines on Testicular Cancer. 2012; Available from: http://www.uroweb.org/gls/pockets/english/10_Testicular_Cancer.pdf
40. Zequi SC, da Costa WH, Santana TB, Favaretto RL, Sacomani CA, Guimaraes GC. Bilateral testicular germ cell tumours: a systematic review. BJU Int. 2012;110(8):1102-9.
41. Oliveira Soares R, Pinto Correia T, Cardoso A, Oliveira e Silva A, Cerqueira M, Carmo Reis F, et al. Synchronous bilateral seminoma. Arch Esp Urol. 2011;64(1):69-73.
42. Albers P. Organ-sparing surgery for testicular lesions. Eur Urol Suppl. 2006;5:3.
43. Hallak J, Cocuzza M, Sarkis AS, Athayde KS, Cerri GG, Srougi M. Organ-sparing microsurgical resection of incidental testicular tumors plus microdissection for sperm extraction and cryopreservation in azoospermic patients: surgical aspects and technical refinaments. Urology. 2009;73:6.
44. Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. Int J Cancer. 1999;83(6):815-22.
45. Gordetsky J, Findeis-Hosey J, Erturk E, Messing EM, Yao JL, Miyamoto H. Role of frozen section analysis of testicular/paratesticular fibrous pseudotumours: a five-case experience. Can Urol Assoc J. 2011;5(4):E47-51.
46. Dieckmann KP, Loy V. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. J Clin Oncol. 1996;14(12):3126-32.
47. Sayegh E, Brooks T, Sacher E, Busch F. Lymphangiography of the retroperitoneal limph nodes through the inguinal route. J Urol. 1966;95(1):102-7.
48. Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, Loughlin KR. A review of scrotal violation in testicular cancer: is adjuvant local therapy necessary? J Urol. 1995;153(3 Pt 2):981-5.
49. Giguere JK, Stablein DM, Spaulding JT, McLeod DG, Paulson DF, Weiss RB. The clinical significance of unconventional orchiectomy approaches in testicular cancer: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. J Urol. 1988;139(6):1225-8.
50. Amelar RD, Dubin L, Hotchkiss RS. Restoration of fertility following unilateral orchiectomy and radiation therapy for testicular tumors. J Urol. 1971;106(5):714-8.

Capítulo 141

Dr. Fábio Martins
Dr. Marcelo Braz

Orquidopexia

Palavras-chave: orquidopexia, criptorquidia, testículo mal descido

Introdução

A orquidopexia é um dos procedimentos cirúrgicos mais comuns na prática da urologia pediátrica. Isto se deve ao fato de a criptorquidia isolada ser a anomalia da genitália masculina mais comum.[1] Neste capítulo, abordaremos principalmente os aspectos anatômicos e cirúrgicos, mas também alguns aspectos clínicos que devem nortear a decisão médica quando diante de um paciente com distopia testicular.

Criptorquidia – aspectos clínicos

O termo criptorquidia refere-se à ausência de testículo no escroto, estando ele em alguma posição no trajeto de descenso normal da gônada (Figura 1). Não deve ser utilizado como sinônimo de distopia testicular ou testículo mal descido, termos gerais que englobam outros espectros das anomalias do processo de migração testicular (testículo ascendido, testículo retrátil, testículo ausente – *"vanishing testis"*, e testículo ectópico). Sua incidência aumenta de 3 a 5% em recém-nascidos a termo até 30% em prematuros.[1]

Figura 1. *Hemibolsa escrotal direita aparentemente vazia.*

A etiologia não está esclarecida e, atualmente, admite-se que seja uma condição de origem multifatorial, secundária a distúrbios hormonais, genéticos, anatômicos e mecânicos. Os principais fatores de risco são: obesidade materna, parto cesáreo, baixo peso ao nascer e prematuridade. Apresenta forte agregação familiar, sendo 14% dos meninos com criptorquidia membros de famílias com outros indivíduos afetados.[2-4]

Os testículos criptorquídicos podem ser classificados em palpáveis (80% dos casos) e não palpáveis (20% dos casos), sendo a sua localização fundamental para o tratamento. Aproximadamente 50 a 60% dos não palpáveis são intra-abdominais, canaliculares ou "*peeping*" (na altura do anel inguinal interno), 20% ausentes e 30% atrofiados ou rudimentares. Ocorrem de forma unilateral em 2/3 dos casos e bilateral em 1/3 dos casos (68% x 32%, respectivamente).[1,2,5]

O diagnóstico é feito por meio de exame físico. Este deve ser realizado em ambiente aquecido, com o paciente relaxado, começando pela inspeção da bolsa escrotal (Figura 1). Não raramente, ambos os testículos estarão na bolsa, configurando avaliação inicial equivocada e o diagnóstico de retratilidade. A palpação deverá ser feita por mãos aquecidas, deslizando-se suavemente os dedos pelo canal inguinal até o tubérculo púbico. A bolsa escrotal não deve ser manipulada no início do exame. Convém, com uma mão ocluir o orifício inguinal interno, inibindo o reflexo cremastérico, e com a outra mão pesquisar a presença do testículo. Por vezes, o exame com paciente em posição sentada ou agachada e bolsa escrotal pendente, poderá revelar um testículo anteriormente não palpável. Se o testículo for impalpável após essas manobras, dever-se-á pesquisar a presença de testículo ectópico (Figura 2). O espessamento do cordão espermático poderá ser indicativo de persistência do conduto peritônio-vaginal e hérnia inguinal.

Figura 2. Testículo ectópico.

Nos casos de dúvida entre testículo retrátil e criptorquídico, uma segunda avaliação deverá ser feita. O relato dos pais de testículo previamente na bolsa, em algum momento passado, e o achado de testículo que, quando tracionado, consegue ser levado à bolsa e nela permanece cessada a tração fecha o diagnóstico de retratilidade, ao contrário de criptorquidia verdadeira, quando o testículo reascenderia ao final da tração (Figuras 3 e 4).

Figura 3. Criptorquidia – Trajeto de descida normal ao escroto.

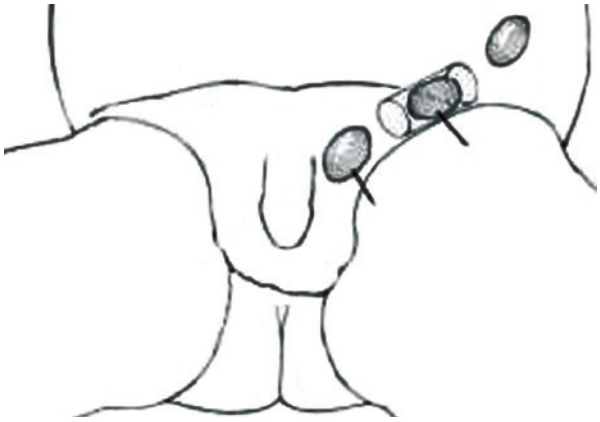
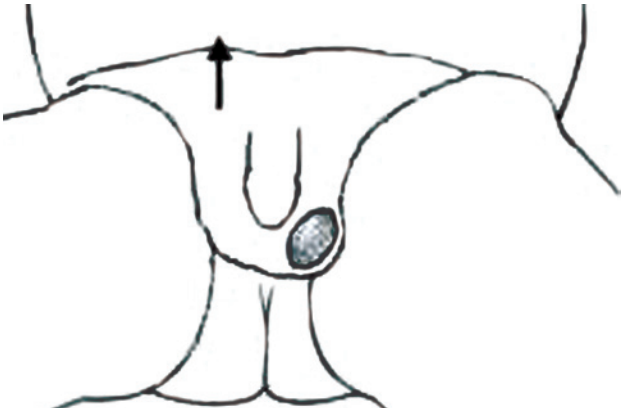


Figura 4. Testículo retrátil – ascende à região inguinal ao estímulo tátil e térmico.



O testículo contralateral deve ser examinado e, quando hipertrofiado, na presença de testículo impalpável sugere que este pode estar ausente, apesar de este achado não evitar a necessidade de exploração cirúrgica.[6,7] Deve-se estar atento para a suspeita de distúrbios de diferenciação sexual, principalmente na presença de criptorquidia uni ou bilateral associada à hipospádia proximal.[8]

Frequentemente, os pacientes com criptorquidia são referenciados com exames de imagem já realizados. Porém, não há espaço para estes no diagnóstico da criptorquidia. Elder e cols. encontraram que 66% das ultrassonografias foram realizadas desnecessariamente, pois os testículos foram palpados durante exame físico adequado.[1] Além disso, nenhum método de imagem pode determinar com certeza a presença ou ausência de um testículo. Portanto, em pacientes com criptorquidia e exames de imagem negativos para a presença de testículo, a conduta deverá ser sempre cirúrgica.[9-13] Entretanto, em algumas circunstâncias, os exames de imagem podem ser úteis: na criança obesa com testículo no canal inguinal que não se consegue palpar e no acompanhamento de pacientes com criptorquidia não candidatos a cirurgia em função de comorbidades.

A diminuição da fertilidade e o risco de malignidade são as principais consequências e temores relacionados à criptorquidia. Nesse contexto, a cirurgia poderia diminuir a chance dessas ocorrências, apesar de achados controversos entre alguns estudos. Ainda que se questione o papel protetor contra malignização, a orquidopexia é benéfica no sentido de facilitar o exame físico, permitindo o autoexame e o diagnóstico precoce.[14-16]

Criptorquidia – tratamento cirúrgico

Considerações gerais

É o tratamento padrão, sendo as indicações mais comuns: reduzir o risco de infertilidade, reduzir ou facilitar o diagnóstico de malignidade, presença de hérnia inguinal associada, risco de torção testicular e risco de trauma. Em aproximadamente 90% dos casos de criptorquidia encontra-se persistência do conduto peritônio-vaginal, sendo o reparo desta, tempo cirúrgico da orquidopexia.

Considerando-se a baixa probabilidade de descida testicular após o período de 3 a 6 meses de vida e a maior chance de alterações histológicas progressivas a partir dos 12 a 18 meses de vida, há consenso de que a cirurgia deve ser realizada entre os 6 e 12 meses de idade.[17] Após o primeiro ano de vida, a decisão em relação ao tratamento cirúrgico deve ser baseada no benefício do testículo para o indivíduo. Apesar de uma fertilidade comprometida, a função hormonal deve ser considerada, especialmente em casos de testículo solitário. O tratamento do testículo criptorquídico unilateral após a puberdade, depende do tamanho e da localização do

testículo e das comorbidades do paciente. Segundo alguns estudos, a orquiectomia deve ser considerada em pacientes com criptorquidia unilateral entre os 12 e 50 anos de idade, em função de a relação entre os riscos da cirurgia e o risco de malignização serem favoráveis ao procedimento.[14]

A cirurgia pode ser realizada, na maioria das vezes, em sistema de curta internação e não requer qualquer preparo especial. Após a anestesia, o paciente deverá ser reexaminado, pois, por vezes, um testículo retrátil é diagnosticado ou um testículo não palpável torna-se palpável, levando a modificação da abordagem cirúrgica. Habitualmente utiliza-se antibioticoprofilaxia (cefazolina 25 mg/kg) e anestesia geral associada a bloqueio caudal e recomenda-se o uso de lupas cirúrgicas.

Independentemente da via de acesso utilizada, os princípios gerais da orquidopexia permanecem os originalmente propostos por Bevan, em 1899: adequada mobilização do testículo e do cordão espermático, reparo da hérnia inguinal ou persistência do conduto peritônio-vaginal e fixação da gônada na bolsa escrotal.[1] A via de acesso é determinada pela posição do testículo e, por isso, os procedimentos serão descritos separadamente para os testículos palpáveis e impalpáveis.

Técnicas cirúrgicas

Testículo palpável

Várias técnicas e modificações foram propostas ao longo dos anos, alterando a incisão cutânea (pré-escrotal – técnica de Bianchi-Square, escrotal, inguinal, abdominal – Pfannenstiel ou incisão mediana) e o modo de fixação do testículo.

Acesso inguinal

É a mais frequentemente utilizada. Com o paciente em decúbito dorsal e coxas e joelhos afastados, realiza-se incisão arqueada na prega abdominal inferior de 3 a 4 cm, dissecção por planos e abertura da fáscia de Scarpa, atingindo o aspecto anterior do canal inguinal (Figura 5). A seguir, procede-se a abertura do canal inguinal, através do anel inguinal externo, tendo cuidado para não lesar o nervo ilioinguinal e os elementos do cordão espermático. Se o testículo e as estruturas do cordão espermático não forem identificados, deve-se pesquisar junto ao anel inguinal interno, realizando-se pressão abdominal e retração deste, o que frequentemente revela o testículo. Se, ainda assim, o testículo não for identificado, deve-se abrir o peritônio e pesquisar. Vasos espermáticos terminando em fundo cego devem ser visualizados para confirmar ausência de testículo, o que leva ao término da exploração. A presença de duto deferente terminando em fundo cego não confirma ausência de testículo.

Figura 5. *Incisão na prega abdominal inferior.*

Após a identificação do testículo e sua respectiva tração, visualiza-se e secciona-se o gubernáculo (Figura 6). A elevação do cordão espermático permite sua dissecção e liberação da fáscia cremastérica até o anel inguinal interno (Figura 7). Disseca-se o conduto peritônio-vaginal (saco herniário) das estruturas do cordão espermático e realiza-se ligadura alta do mesmo, junto ao orifício inguinal interno. Deve-se ter bastante cuidado durante esse tempo para não lesar estruturas do cordão espermático (Figuras 8, 9 e 10). Comumente, essa dissecção proporciona um alongamento suficiente do cordão, permitindo que o testículo desça ao escroto sem tensão. Se necessário for, deve-se estender a dissecção pelo retroperitônio, manobra facilitada pela colocação de afastadores no anel inguinal interno ou sua abertura, e realizar a secção da fáscia espermática lateral.

Figura 6. *Gubernáculo.*

Figura 7. *Mobilização do cordão espermático até o anel inguinal interno.*

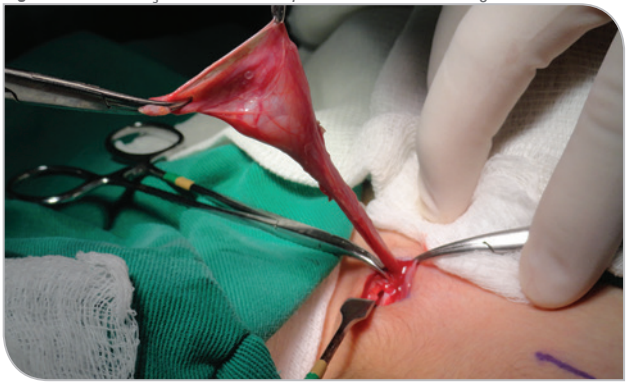


Figura 8. Abertura do conduto peritônio-vaginal.

Figura 9. Liberação do folheto posterior do conduto peritônio-vaginal junto ao cordão espermático.

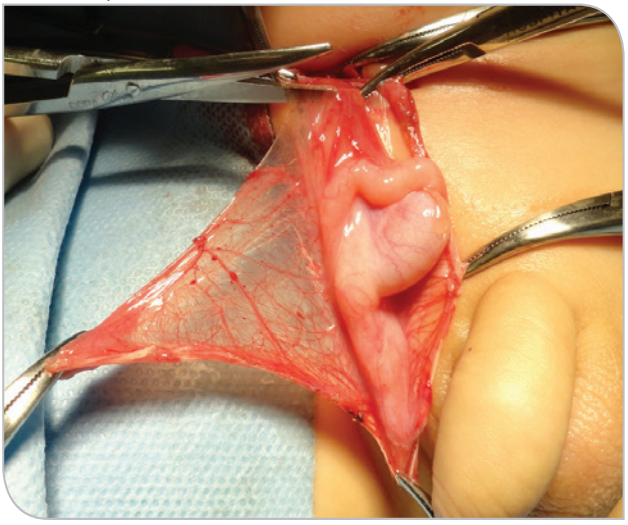
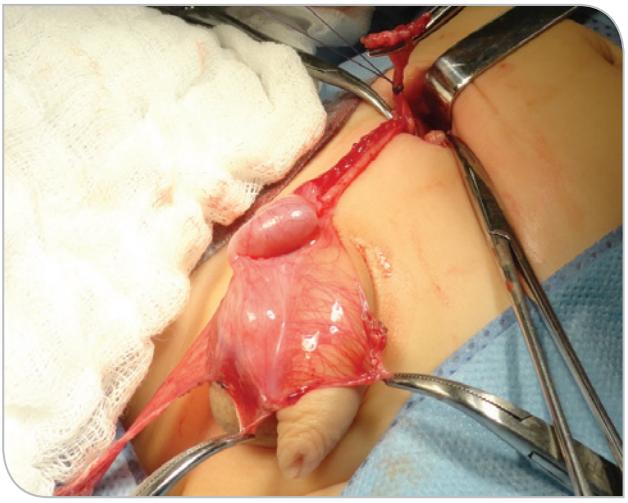


Figura 10. Ligadura do conduto peritônio-vaginal na altura do anel inguinal interno.



Múltiplos métodos de fixação do testículo ao escroto foram descritos. Nossa preferência é pela fixação em bolsa subdartos. Após a completa mobilização do testículo, cria-se um trajeto para sua transferência à bolsa escrotal por dissecção digital (Figura 11). Realiza-se incisão transversa na bolsa escrotal e cria-se um plano entre a pele e o dartos, formando uma neobolsa que acomodará o testículo (Figura 12). A seguir, é passada uma pinça da bolsa à região inguinal, perfurando-se o dartos e transferindo-se o testículo pelo polo inferior até a neobolsa, como um "botão de camisa" (Figuras 13, 14 e 15). O testículo é, então, fixado na neobolsa por dois pontos laterais, um de cada lado, com fio absorvível, transversos através de sua túnica albugínea (Figura 16). É importante atentar para o posicionamento anatômico adequado do testículo e das estruturas do cordão, evitando-se a torção dos mesmos. A incisão escrotal é fechada com fio absorvível e a inguinal respeitando-se os planos anatômicos (Figura 17).

Figura 11. Confecção de trajeto inguinoescrotal.

Figura 12. Confecção de neobolsa subdartos.

Figuras 13. Transferência do testículo à bolsa escrotal, em posição anatômica.

Figura 14. Transferência do testículo à bolsa escrotal, em posição anatômica.

Figura 15. Transferência do testículo à bolsa escrotal, em posição anatômica.

Figura 16. Fixação testicular.

Figura 17. Aspecto final (criptorquidia bilateral – marcação da incisão contralateral).

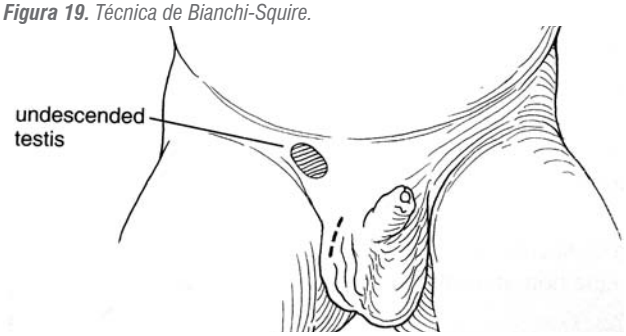
Acesso escrotal

As dificuldades relacionadas ao tratamento do conduto peritônio-vaginal e ao adequado alongamento e liberação do cordão espermático limitam sua utilização. Bianchi e Squire foram os primeiros a relatar o acesso pré-escrotal para tratamento de testículos canaliculares distais e retráteis (Figuras 18 e 19). Outros autores confirmaram sua aplicabilidade e relataram bons resultados.[18-21]

Uma alternativa, também para testículos palpáveis distais, consiste em abordagem escrotal baixa e estudo do conduto peritônio-vaginal. Se este estiver fechado, realiza-se a fixação do testículo. Se for patente, realiza-se abordagem combinada pela região inguinal. Em ambas as situações, os passos cirúrgicos são os mesmos descritos anteriormente.

Figura 18. Testículo na raiz da bolsa – indicação das vias pré-escrotal e escrotal.

Figura 19. Técnica de Bianchi-Squire.



Testículo impalpável

A abordagem dos testículos impalpáveis é mais complexa. Deve-se ter atenção especial à via de acesso em função de um número significativo de pacientes com testículos ausentes ou rudimentares. Em testículos criptorquídicos bilaterais, 2/3 deles apresentarão localização anatômica bastante simétrica, levando a abordagens técnicas similares em 90% dos casos. Este achado é importante para o aconselhamento dos pais, podendo o cirurgião predizer uma abordagem idêntica para ambos os testículos quando somente um deles é palpável.[22]

Atualmente, a laparoscopia parece ser o melhor método para a avaliação dos testículos impalpáveis, podendo ser também terapêutica.[22,23]

Laparoscopia diagnóstica

Realizada sob anestesia geral com posicionamento de sondas nasogástrica e vesical. Preferimos o acesso por técnica aberta (Hasson) no umbigo, por ser mais segura. Com o paciente em posição de Trendelenburg, inspecionamos ambos os anéis inguinais internos, sendo os achados possíveis:

a. Vasos espermáticos e duto deferente penetrando o anel inguinal interno (40%);
b. Testículo canalicular ou "*peeping*" (11,2%);
c. Vasos espermáticos terminando em fundo cego (9,8%);
d. Testículo intra-abdominal viável (40%).

A maioria dos testículos abdominais está a menos de 1 cm do anel inguinal interno (Figura 20). Se o duto deferente e os vasos espermáticos penetram o anel inguinal interno, faz-se uma pressão no canal inguinal na tentativa de devolver o testículo ao abdômen ("*peeping*"). Se o testículo não retornar, procede-se a exploração inguinal.

A observação de vasos terminando em fundo cego é condição *sine qua non* de ausência testicular. Nesses casos, não é necessário prosseguir a exploração, embora El-Gohary et al. tenham encontrado 8 testículos situados em posição abdominal alta, próximos ao polo inferior do rim ipsilateral, na presença de vasos espermáticos terminando em fundo cego, junto ao orifício inguinal interno.[24] Quando não são visualizados testículos nem vasos espermáticos, deve-se investigar ao longo da goteira parietocólica até o polo inferior do rim ipsilateral.

Frente a um testículo intra-abdominal, sua aparência e localização devem ser avaliadas. Testículos localizados a mais de 2 cm do anel inguinal frequentemente necessitarão de técnica com ligadura dos vasos espermáticos (Fowler-Stephens) para atingir o escroto. Os testículos anormais e com alterações importantes do epidídimo e do duto deferente podem ser removidos como forma de tratamento primário, dependendo da situação clínica e da expectativa dos pais.

Figura 20. *Testículos abdominais – aspecto laparoscópico.*

Laparoscopia terapêutica

Originalmente descrita por Jordan, em 1992, a orquidopexia laparoscópica apresenta algumas vantagens.[25,26]

a. Possibilidade de dissecção e mobilização extensa dos vasos espermáticos;
b. Dissecção extensa dos vasos sem afetar o peritônio entre o duto deferente e o cordão espermático, preservando a opção de um Fowler-Stephens, se necessário;
c. Magnificação (15x) e melhor visualização dos vasos durante a mobilização;
d. Possibilidade de criação de novo orifício inguinal interno, medial aos vasos epigástricos inferiores, atingindo um trajeto mais direto ao escroto;
e. Baixa morbidade em crianças maiores e adolescentes.

Apesar disso, existe controvérsia em relação à indicação da laparoscopia em casos unilaterais. Alguns autores reservam esta técnica apenas para casos bilaterais.[27-32]

Há 3 procedimentos laparoscópicos frequentemente utilizados para tratamento de testículos abdominais:

a. Orquidopexia primária em estágio único com preservação dos vasos espermáticos;
b. Orquiectomia;
c. Ligadura dos vasos espermáticos como primeiro tempo de uma cirurgia de Fowler-Stephens em dois tempos (o segundo tempo também pode ser realizado por via laparoscópica).

Para a sua realização, são utilizados, em geral, 3 portais: câmera no umbigo (5 mm) e dois portais laterais (3 mm), abaixo do nível do umbigo na linha hemiclavicular (Figuras 21 e 22). Deve-se incisar o peritônio lateralmente aos vasos espermáticos e distalmente ao duto deferente. O triângulo peritoneal entre os dois deve ser preservado para melhorar a circulação colateral e permitir a realização da técnica de Fowler-Stephens, se necessário. Por tração no testículo, visualiza-se e secciona-se o gubernáculo e cria-se um plano de dissecção por trás do cordão espermático. O testículo é

tracionado medialmente, permitindo uma extensa liberação dos vasos. Se uma dissecção maior for necessária, pode-se seccionar o peritônio anterior aos vasos e dissecá-los mais acima. O testículo deve ser levado contra o anel inguinal interno contralateral, sendo esta manobra um indicador de mobilização adequada, que possibilitará sua descida ao escroto.

***Figura 21**. Acesso laparoscópico (A = 5 mm e B, C = 3 mm).*

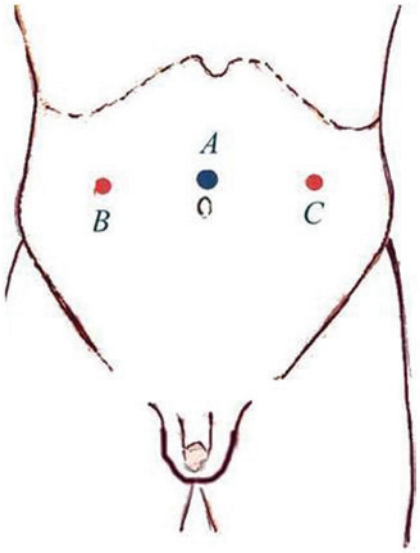
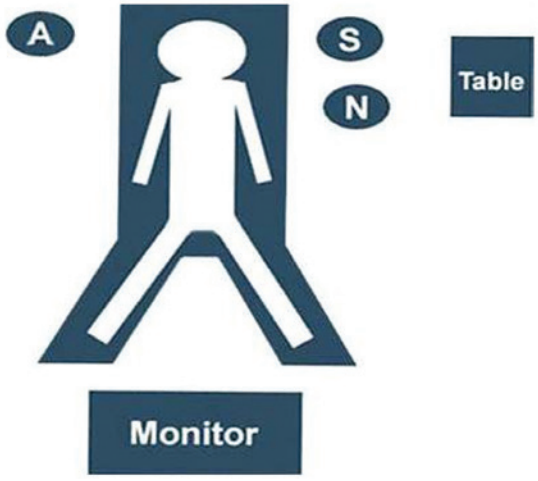


Figura 22. *Preparo da sala cirúrgica. S = cirurgião; A = Auxiliar; N = Instrumentadora.*



Após a mobilização testicular, passamos uma pinça Grasper pelo trocarte ipsilateral, sobre o púbis, através do canal inguinal em direção ao escroto, já previamente preparado com uma bolsa subdartos. Sobre este Grasper, veste-se uma cânula laparoscópica e, com uma pinça Allis, pelo acesso escrotal, apreende-se o testículo dirigindo-o ao escroto, realizando-se sua fixação na neobolsa (Figuras 23, 24 e 25).

***Figuras 23.** Transferência do testículo abdominal à bolsa escrotal.*

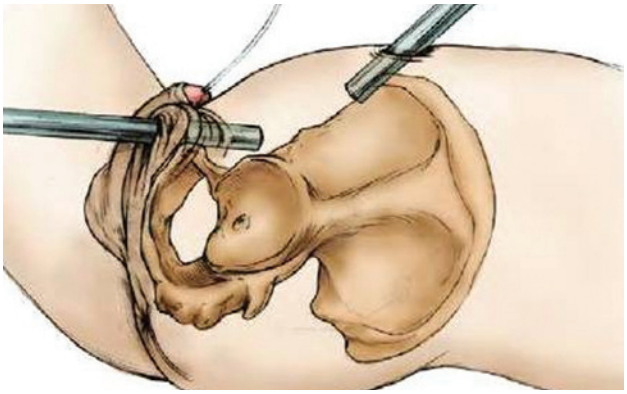
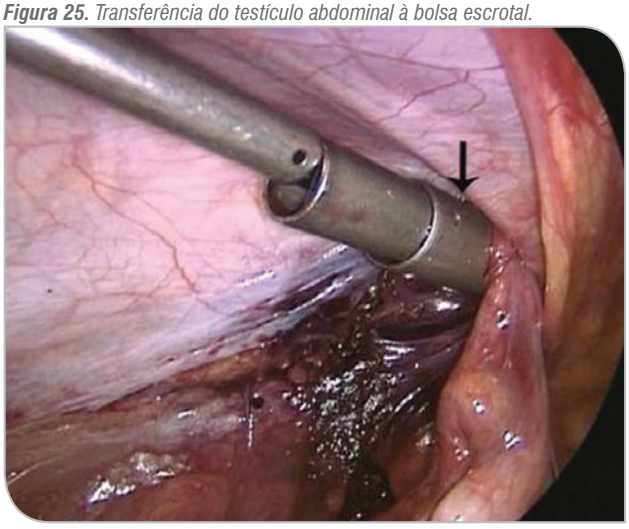


***Figura 24.** Transferência do testículo abdominal à bolsa escrotal.*

***Figura 25.** Transferência do testículo abdominal à bolsa escrotal.*



O gás intra-abdominal é removido e os portais são fechados. Os cuidados pós-operatórios são os mesmos de quando da realização de técnica aberta e o paciente poderá receber alta hospitalar em 12 a 24 horas.

Se indicada, a orquiectomia laparoscópica é semelhante à orquidopexia, exceto por, após mobilização do testículo, os vasos espermáticos e o duto deferente se-

rem ligados e o testículo removido por um dos portais.

A secção dos vasos espermáticos como parte de um procedimento em dois tempos é uma opção quando julgamos os vasos espermáticos muito curtos. O procedimento de Fowler-Stephens pode facilmente ser realizado também por via laparoscópica.[33] Após pelo menos 6 meses, o segundo tempo poderá ser realizado também por via laparoscópica, com atenção especial à preservação da circulação colateral do testículo.

Apesar da crença comum, em nível populacional, o tratamento laparoscópico tem se mostrado custo-efetivo em relação à abordagem tradicional (inguinal e escrotal) quando utilizados materiais permanentes, descartáveis de baixo custo e equipe cirúrgica experiente.[34]

Cirurgia aberta

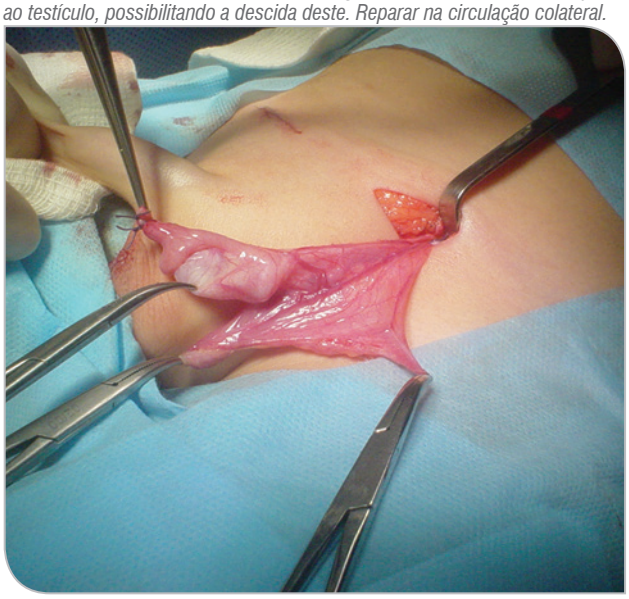
Pode ser utilizada primariamente, após uma laparoscopia diagnóstica e/ou como segundo tempo de uma cirurgia estagiada (Fowler-Stephens) em que o primeiro tempo tenha sido realizado por via laparoscópica. Habitualmente utiliza-se a via inguinal clássica, descrita anteriormente. A abordagem de Jones é uma alternativa, com incisão transversa mais alta, estendendo-se da espinha ilíaca anterossuperior em sentido medial, com acesso ao retroperitônio através dos planos musculares.[35] Ao encontrar-se o testículo, a orquidopexia é realizada de maneira habitual. A via transperitoneal é uma alternativa em casos bilaterais, por incisão mediana infraumbilical ou transversa (Pfannestiel).

Na presença de vasos espermáticos curtos e alça deferencial longa, a técnica de Fowler-Stephens encontra a sua aplicação. Os vasos espermáticos são ligados e a circulação testicular passa a depender das colaterais, as artérias deferencial e a cremastérica. Pode ser realizada por via aberta ou laparoscópica, em 1 ou 2 tempos.[33,36]

Na cirurgia aberta, a necessidade de utilização desta técnica deve ser definida no início, antes da esqueletização do cordão espermático. A oclusão temporária dos vasos espermáticos e incisões na albugínea podem ser utilizadas para verificar-se a qualidade da circulação colateral (teste de Fowler-Stephens), apesar da baixa correlação com atrofia testicular pós-operatória. Tradicionalmente realizada próximo à sua origem, a secção dos vasos espermáticos pode ser realizada proximamente ao testículo, conforme descrito recentemente por Koff e Sethi, numa tentativa de preservar o fluxo sanguíneo para a artéria deferencial através das colaterais proximais.[37] Em nosso serviço damos preferência a esta última manobra (Figura 26). Essa técnica deve ser realizada de forma meticulosa. A atrofia testicular pode ocorrer em até 20 a 50% dos casos.[38,39]

Se o cordão espermático for adequadamente dissecado e seu comprimento mostrar-se insuficiente para o posicionamento do testículo no escroto, as opções serão a orquiectomia ou a orquidopexia estagiada.

Figura 26. *Técnica de Fowler-Stephens – Ligadura dos vasos testiculares junto ao testículo, possibilitando a descida deste. Reparar na circulação colateral.*



Em casos de testículo único com vasos extremamente curtos, o autotransplante microvascular deverá ser considerado. Este é um procedimento de exceção, tecnicamente desafiador, com taxas de atrofia elevadas, apesar de resultar em algumas séries com bons resultados. Portanto, deve ser considerado um excesso quando na presença de testículo contralateral normal e em posição escrotal. Requer anastomose dos vasos espermáticos com os vasos epigástricos inferiores, que devem ser preparados antes da ligadura dos vasos espermáticos. Esta deve ser feita em posição mais proximal possível, após dissecção semelhante à realizada para um Fowler -Stephens. A laparoscopia pode auxiliar na identificação de casos que necessitarão desta abordagem.[40,41]

A cirurgia após uma falha de orquidopexia ou testículo ascendido após correção de hérnia inguinal, pode ser especialmente desafiadora. Os pais devem estar informados sobre o risco de orquiectomia.

Cuidados pós-operatórios e complicações

No pós-operatório imediato, a dor pode facilmente ser controlada com o uso de analgésicos orais. Estimulamos o uso, em crianças maiores, de cueca ou sunga que permitam melhor sustentação do escroto. Orientamos não realizar atividades que imponham risco de trauma no local por um período de 30 dias.

O acompanhamento ambulatorial deve ser prolongado. Orientamos os responsáveis para a necessidade de autoexame na vida adulta e estimulamos a realização de espermograma ao iniciar a vida sexual.

As complicações são relativamente incomuns. A retração é a mais comum e usualmente está relacionada a uma dissecção inadequada do cordão espermático e sua tensão.

É possível que, em alguns casos, ocorra por deslocamento do testículo do escroto. Para prevenir tal possibilidade, recomenda-se evitar brinquedos em que a criança fique em posição de cavaleiro por 4 semanas após a cirurgia.

O manuseio (dissecção, tensão, torção e secção – Fowler-Stephens) dos vasos testiculares pode resultar em injúria isquêmica e levar a atrofia. Esta é a complicação mais importante, ocorrendo em 1 a 2% das orquidopexias. Outras complicações incluem ascensão testicular com necessidade de reoperação, infecção, sangramento, lesão no nervo ilioinguinal e lesão do duto deferente.

Resultados

O sucesso terapêutico, definido como testículo viável posicionado no escroto, depende da localização anatômica pré-operatória. As taxas de sucesso são de 74% para testículos intra-abdominais, 87% para canaliculares e 92% para aqueles localizados abaixo do anel inguinal externo. As taxas de sucesso das várias técnicas cirúrgicas sugerem uma vantagem para aquelas em que se consegue preservar os vasos espermáticos intactos (Tabelas 1 e 2). As taxas de paternidade são de 65%, 90% e 93%, em homens com criptorquidia bilateral, criptorquidia unilateral e com ambos os testículos descidos, respectivamente.[38,42]

Tabela 2. Comparação entre os resultados das técnicas aberta e laparoscópica.[43]

	Primary Orchiopexy		One-Stage F-S		Two-Stage F-S	
	n	%	*n*	%	*n*	%
Open	80	81.3	321	66.7	56	76.8
Laparoscopic	178	97.2	27	74.1	58	87.9

Conclusão

A etiologia da criptorquidia permanece incerta, apesar de avanços recentes no campo da biologia molecular. Deve ser tratada precocemente, entre 6 e 12 meses de vida, para prevenir a redução da fertilidade e permitir o diagnóstico precoce de malignidade. A orquidopexia é o "padrão ouro" de tratamento da criptorquidia, sendo a abordagem inguinal habitualmente utilizada para os testículos palpáveis. Os testículos não palpáveis são normalmente abordados por via laparoscópica, apesar da controvérsia relacionada aos casos unilaterais. No futuro, um conhecimento melhor sobre a biologia do processo de descida testicular poderá permitir tratamentos não cirúrgicos mais específicos ou diminuir a necessidade de cirurgia.

Tabela 1. Resultados da orquidopexia de acordo com a posição anatômica dos testículos e os procedimentos.[39]

	Preoperative position of tests				Type of orchiopexy N° sucesses/total n° (%)					
	Abdominal	Peeping	Canalicular	Distal	Inguinal	Fowler Stephens	Staged Fower Stephens	Trans-abdominal	Two stage	Microvascular
Overall	623/842 (74.0)	242/294 (82.3)	593/681 (87.1)	624/674 (92,6)	1388/1566 (88.6)	214/321 (66.7)		65/80 (81.3)	180/248 (72.6)	72/86 (83.7)
After 6 months	420/564 (74.5)	229/279 (82.1)	397/473 (83.9)	603/653 (92.3)	1110/1285 (86.4)	109/174 (62.6)	43/56 (76.8)	44/57 (77.2)	106/149 (71.1)	71/85 (83.5)
To age 6 years	148/211 (70.1)	7/7 (100)	245/257 (95.3) $p<0.05$	Not availble	535/588 (91.0) $p<0.05$	9/19 (47.4)	43/56 (76.8) 32/43 (74.4)	11/15 (73.3)	67/84 (79.8) $p<0.05$	35/43(81.4)
Older than 6 years	107/166 (64.5)	229/279 (82.1)	143/199 (71.9)	159/197 (80.7)	364/428 (85.0)	31/58 (53.4)	9/11 (81.8)	33/42 (78.6)	43/69 (62.3)	37/43(86.0)
Through 1985	239/345 (69.4) $p<0,05$	235/287 (81.9)	263/336 (78.3) $p<0.05$	605/655 (92.4)	811/889 (91.2)	138/210 (65.7)	Not avaiable	44/57 (77.2)	138/183 (75.4)	23/25 (91.7) $p<0.05$
After 1985	384/497 (77.3)	7/7 (100)	330/345 (96.7)	19/19 (100)	577/677 (85.3)	76/11 (68.5)	43/56 (76.8)	21/23 (91.3)	42/65 (64.6)	49/61(80.3)

Referências

1. Bargu B, Baker LA, Docimo SG. Cryptorchidism. In: Gearhart JP, Rink RC, Mouriqand PDE. Pediatric Urology, 2nd Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. p. 563 – 576.
2. Barthold JS. Abnormalities of the Testis and Scrotum and Their Surgical ManagementIn: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia: Saunders, 2012. p. 3557 - 3596.
3. Buermann B, Henriksen H, Villumsen AL, West A, Zachau-Christiansen B. Incidence of undescended testis in the newborn. Acta Chir Scand Suppl 1961;283:289-93.
4. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman
5. IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. Pediatrics 1993 ;92:44-9.
6. Madden NP. Testis, hydrocele and varicocele. In: Thomas DFM, Duffy PG, Rickwood AMK. Essentials of pediatric urology, 2nd Ed. Informa Healthcare, 2008. p. 247 – 263.
7. Koff SA. Does compensatory testicular enlargement predict monorchidism. J Urol 1991; 146:632–4.
8. Hurwitz RS, Kaptein JS. How well does contralateral testis hypertrophy predict the absence of the nonpalpable testis? J Urol 2001; 165:588–92.
9. Kaefer M, Diamond DW, Hendren H et al. The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: stratification based on gonadal palpability and meatal position. J Urol 1999; 162:1003–7.
10. Cain MP, Garra B, Gibbons MD. Scrotal-inguinal ultrasonography: a technique for identifying the nonpalpable inguinal testis without laparoscopy. J Urol 1996; 33:791–4.
11. Malone PS, Quiney EJ. A comparison between ultrasonography and laparoscopy in localizing the impalpable undescended testis. Br J Urol 1985; 57:185–6.
12. Tripathi RP, Jena AN, Gulati P et al. Undescended testis: evaluation by magnetic resonance imaging. Indian Pediatr 1992; 29:433–8.
13. Sarihan H, Sari A, Abes M, Dinc H. The nonpalpable undescended testis. Value of magnetic resonance imaging. Minerva Urol Nefrol 1998; 29:233–6.
14. Lam WW, Tam PK, Ai VH et al. Gadolinium-infusion magnetic resonance angiogram: a new, noninvasive, and accurate method of preoperative localization of impalpable undescended testis. J Pediatr Surg 1998; 33:123–6.
15. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and Testicular Câncer: Separating Fact from Fiction. J Urol 2009;181:452 -61.
16. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ et al. Paternity after unilateral cryptorchidism: a controlled study. Pediatrics 1996; 98:676–9.
17. Lee PA, Coughlin MT, Bellinger MF. Paternity and hormone levels after unilateral cryptorchidism: association with pretreatment testicular location. J Urol 2000; 164:1697–701.
18. Wenzler DL, Bloom DA, Park JM. What is the rate of spontaneous testicular descent in infants with cryptorchidism? J Urol 2004; 171(2):849–51.
19. Bianchi A, Squire BR. Transscrotal orchidopexy: orchidopexy revised. Pediatr J Surg Int, 1989; 4: 189 – 192.
20. Samuel DG, Izziden AY. Bianchi high scrotal approach revisited. Pediatr Surg Int, 2008; 24(6): 741 – 744.
21. Russinko PJ, Siddiq FM, Tackett LD, Caldamone AA. Prescrotal Orchiopexy: An Alternative Surgical Approach for the Palpable Undescended Testis. J of Urol 2003;170:2436-8.
22. Bassel YS, Scherz HC, Kirsch AJ. Scrotal Incision Orchiopexy for Undescended Testes With or Without a Patent Processus Vaginalis. J of Urol 2007;177:1516-8.
23. Franco I, Palmer LS, Kolligian M et al. Is laparoscopy the ideal means of evaluating the child with an impalpable testis. J Soc Laparoendosc Surg 2000; 4(4):338.
24. Lindgren BW, Darby EC, Faiella L et al. Laparoscopic orchidopexy: procedure of choice for the nonpalpable testis? J Urol 1998; 159:2132–5.
25. El-Gohary MA. The role of laparoscopy in the management of impalpable testis. Pediatr Surg Int 1979; 33:463–5.
26. Chang B, Palmer LS, Franco I. Laparoscopic orchidopexy: a review of a large clinical series. BJU Int 2001; 87:490–3.
27. Samadi AA, Palmer LS, Franco I. Laparoscopic orchiopexy: report of 203 cases with review of diagnosis, operative technique, and lessons learned. J Endourol 2003; 17:365–8.
28. Snodgrass W, Chen K, Harrison C. Initial scrotal incision for unilateral nonpalpable testis. J Urol 2004; 172:1742–5.
29. Plotzker ED, Rushton HG, Belman AB, Skoog SJ. Laparoscopy for nonpalpable testis in childhood: is inguinal exploration also necessary when vas and vessels exit the internal ring? J Urol 1992; 148:635–7, discussion 638.
30. Humphrey GM, Najmaldin AS, Thomas DF. Laparoscopy in the management of the impalpable undescended testis. Br J Surg 1998; 60:983–5.
31. Gulanikar AC, Anderson PA, Schwarz R, Giacomantonio M. Impact of diagnostic laparoscopy in the management of unilateral impalpable testis. Br J Urol 1996; 77:455–7.
32. Barqawi AZ, Blyth B, Jordan G, Ehrlich RM, Koyle MA. Role of laparoscopy in patients with previous negative exploration for impalpable testis. Urology 2003; 61:1234–7, discussion 1237.
33. Lakhoo K, Thomas DF, Najmaldin AS. Is inguinal exploration for impalpable testis an outdated operation? Br J Urol 1996; 77:452–4.
34. Lindgren BW, Franco I, Brick S et al. Laparoscopic Fowler–Stephens orchidopexy for the high abdominal testis. J Urol 1999; 162:990–4.
35. Lorenzo AJ, Samuelson ML, Docimo SG, Baker LA, Lotan Y. Cost analysis of laparoscopic versus open orchiopexy in the management of unilateral nonpalpable testicles. J Urol 2004; 172:712–16.
36. Jones PF, Bagley FH. An abdominal extraperitoneal 1326 Clinical pediatric urology approach for the difficult orchidopexy. Br J Surg 1979; 56:14–18.
37. Fowler R, Stephens FO. The role of testicular vascular anatomy in the high undescended testes. Aust N Z J Surg 1959; 29:92.
38. Koff FA, Seth PS. Treatment of high undescended testes by lower spermatic vessel ligation: an alternative to the Fowler–Stephens technique. J Urol 1996; 156:799–803.
39. Docimo SG. The results of surgical therapy for cryptorchidism; a literature review and analysis. J Urol 1995; 154:1148–52.
40. Kogan SJ, Houman BZ, Reda EF, Levitt SB. Orchidopexy of the high undescended testis by division of the spermatic vessels: a critical review of 38 selected transections. J Urol 1989; 141:1416–19.
41. Silber SJ, Kelly J. Successful autotransplantation of an intraabdominal testis to the scrotum by microvascular technique. J Urol 1976; 115:452–4.
42. Bukowski TP, Wacksman FJ, Billmire DA et al. Testicular autotransplantation: a seventeen year review of an effective approach to the management of the intraabdominal testes. J Urol 1995; 154:558–61.
43. Baker LA, Lorenzo A, Jordan GH, Docimo SG. Laparoscopy and Cryptorchidism. Minimally Invasive Approaches to Pediatric Urology. London: Taylor & Francis; 2005:161-176.

Capítulo 142

Dr. Sérgio Ximenes
Dr. Julio Geminiani

Uretroplastia no adulto

Palavras-chave: estenose de uretra, uretroplastia, uretra, corpo esponjoso, uretrotomia interna stent uretral, enxerto, mucosa oral, abordagem ventral, abordagem dorsal, anastomótica, uretroplastia posterior, fratura de bacia

Introdução

A estenose de uretra é um problema antigo. As primeiras descrições remontam os Egípcios, há 4000 anos e seu tratamento tem desafiado a medicina a partir de então. Relatos de artigos históricos exemplificam os desafios enfrentados por aqueles que se dedicavam a ele:

"Esses casos geram grande desconforto, sofrimento e angústia para o paciente e um grande problema e ansiedade para o cirurgião"[1]

"Estenose de uretra é uma das condições cirúrgicas mais difíceis de tratar, talvez porque muito pouco foi feito para modernizar o seu tratamento"[2]

"Nos últimos 3000 anos o homem tem lidado com suas estenoses por meio de dilatações, uma vez estenose, sempre estenose"[3]

Sua incidência depende da faixa etária. Acomete um a cada dez mil homens aos 25 anos e um a cada mil aos 65 anos.[4]

A etiologia da estenose de uretra pode ser dividida entre idiopática, iatrogênica, traumática, infecciosa, inflamatória e outras que variam geograficamente, sendo idiopática e iatrogênica mais frequentes nos países desenvolvidos e a infecciosa e traumática mais frequentes nos subdesenvolvidos.[5]

Anatomia

A uretra masculina mede cerca de 16 a 18 cm. É dividida em dois grandes segmentos: uretra anterior e uretra posterior. A uretra posterior estende-se do colo vesical ao diafragma urogenital e compreende a uretra prostática e membranosa revestida por epitélio transicional. A uretra anterior inclui a uretra bulbar, que se estende até o ligamento suspensor do pênis, esta circundada pelo bulbo do corpo esponjoso e uretra peniana ou pendular que se estende até a fossa navicular ou uretra glandular. A uretra anterior possui epitélio colunar estratificado ou pseudoestratificado e a uretra glandular possui epitélio escamoso estratificado.[6]

A estenose de uretra pode atingir qualquer segmento da uretra, do meato uretral externo ao colo vesical, e apesar da simplificação de uma terminologia única, "estenose de uretra", é na verdade, uma doença complexa, de múltiplas apresentações, que exigem diferentes abordagens, o que está relacionado diretamente aos resultados. Novas terminologias têm tentado individualizar essas diferentes patologias como a proposta por Barbagli que utiliza os termos (A) "estenose de uretra", para estreitamentos inferiores a 2 cm; (B) "doença estenótica da uretra", para estreitamentos mais longos; (C) "doença panestenótica da uretra", quando todaa uretra anterior está acometida, além de (D) "distúrbio imunológico complexo" para os acometidos por doença inflamatória da pele e uretra como o líquen esclerótico e (E) "doença congênita complexa", para os com hipospádia recidivada.[7]

Quadro clínico

A apresentação clínica é variável e está relacionada com a magnitude do estreitamento. A diminuição progressiva do jato urinário, seguida de sensação de mau esvaziamento vesical são as queixas mais frequentes. Infecção urinária de repetição e hematúria também são achados comuns.[1] Durante a evolução pode ocorrer episódio de re-

tenção urinária aguda, que muitas vezes leva o paciente ao médico pela primeira vez e somente nesse momento é realizado o diagnóstico de estenose de uretra. Nos casos decorrentes de trauma, a queixa obviamente depende da magnitude da lesão, muitas vezes com obstrução completa e cistostomia.

Diagnóstico

A uretrocistografia ainda é o padrão ouro para o diagnóstico da estenose de uretra. Deve-se realizar sempre as duas fases, retrógrada e miccional (Figura 1). A retrógrada é realizada por meio da introdução cuidadosa de contraste iodado pelo meato uretral externo e as imagens radiográficas são captadas com o paciente em posição oblíqua. A fase miccional é realizada a seguir, após enchimento vesical. As imagens são captadas com o paciente em posição oblíqua de 20-30º e com o pênis estendido em direção à coxa.[8]

A fluxometria livre apresenta uma curva achatada com valores abaixo de 10 mL/s (Figura 2).

Figura 1. *Uretrocistografia retrógrada e miccional.*

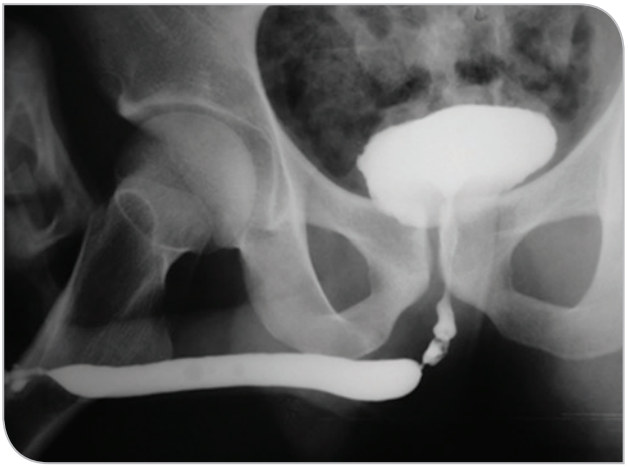
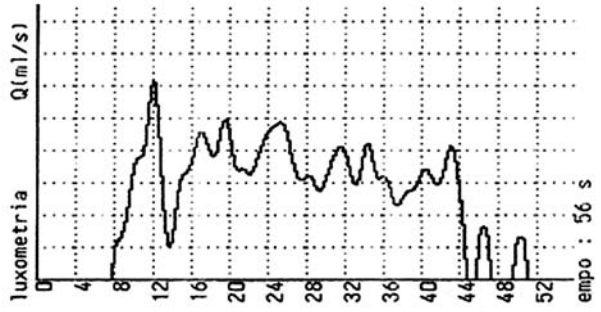
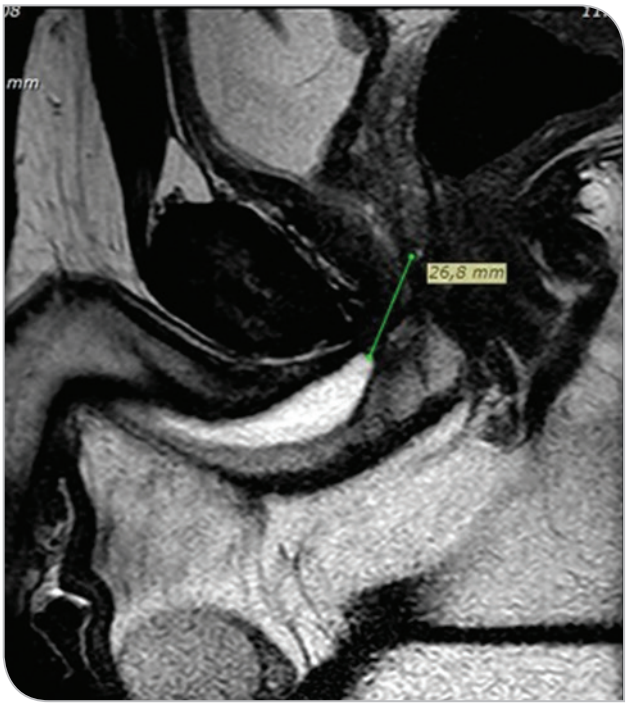


Figura 2*. Fluxometria livre.*



A ultrassonografia, apesar de não ser prática de rotina, apresenta grande acurácia na avaliação da estenose, principalmente no que diz respeito à extensão e ao diâmetro.[9] A ressonância magnética tem sua aplicação principalmente nas lesões de uretra posterior[8] (Figura 3).

Figura 3. *RM.*



Tratamento

O tratamento da estenose de uretra visa o restabelecimento do fluxo urinário, que pode ser obtido por meio de dilatações programadas, uretrotomias endoscópicas ou cirurgia aberta com suas diversas técnicas. A decisão final depende da doença e do doente. Sabe-se que dilatações e uretrotomias são consideradas tratamentos paliativos, mas têm seu papel no arsenal terapêutico. São os tratamentos mais antigos. A uretrotomia é realizada globalmente desde meados do século 19[10], mas foi descrita, como realizamos hoje, na década de 70.[11]

A uretroplastia é considerada um tratamento definitivo e é dividida em anastomótica e de substituição. A técnica anastomótica como fazemos hoje, foi descrita por Russel e Macgowan na década de 20[12], e tem como princípio a remoção completa do tecido cicatricial e reconstrução do trajeto por anastomose das extremidades saudáveis da uretra. Mais recentemente alguns autores têm defendido a não ressecção uretral nas técnicas anastomóticas.[13,14]

As técnicas de substituição são mais recentes. Johanson descreveu sua técnica de reconstrução estagiada com pele peniana na década de 50 e deu início ao tratamento das estenoses longas.[15]

Orandi, na década de 60, iniciou a utilização de retalho livre de pele com pedículo de Dartos para reconstrução em tempo único.[16] Seguiram-se outras técnicas derivadas desta, com os mesmos princípios, o que acabou difundindo a utilização dos retalhos na reconstrução uretral.[17-19]

O primeiro relato da utilização de enxerto de mucosa bucal foi dado por Humby e Higgins em 1941[20], mas o gran-

de avanço para a sua utilização na reconstrução uretral foi a partir da década de 90 com os primeiros trabalhos alemães.[21]

A partir de então, inúmeras técnicas têm sido publicadas, como reconstruções estagiadas da uretra peniana[22], uretroplastia anterior com posicionamento dorsal[23,24], ventral[25] ou ventral e dorsal[26] do enxerto de mucosa bucal.

Com a segurança adquirida com o manuseio do enxerto de mucosa bucal, ampliou-se sua aplicação para cirurgias que combinam técnicas anastomóticas com enxerto livre.[27]

A área doadora de enxerto na cavidade oral pode ser a região jugal bilateralmente[28], labial e lingual.[29]

Descreveremos agora na prática os tratamentos mais realizados para a estenose de uretra.

Tratamento endoscópico

Uretrotomia interna

Apesar das várias técnicas para tratamento da estenose de uretra, a uretrotomia interna é a cirurgia mais utilizada para o tratamento da estenose de uretra. Isso se deve ao fato de ser uma técnica relativamente fácil de ser realizada. Outro motivo, é que nem todo urologista está familiarizado com técnicas abertas, e isto significa que, muitas vezes, a uretrotomia interna é indicada em casos que se beneficiariam com outras técnicas.

A indicação precisa é em estenoses curtas, até 1 cm em uretra peniana e até 1,5 cm em uretra bulbar, em pacientes que nunca receberam nenhum tratamento prévio. Realizar o procedimento em estenoses maiores ou realizar múltiplas uretrotomias diminui consideravelmente a taxa de sucesso.

Descrita inicialmente por Sachse em 1974[11] tornou-se a primeira opção de escolha. A técnica consiste em incisar o anel estenótico com a faca de Sachse, a frio. Pelas características anatômicas da uretra, o ideal é realizar a incisão às 12h na uretra bulbar e às 5h e 7h na uretra peniana. Isso evita lesões na vascularização do tecido esponjoso ou abertura do corpo cavernoso. É de suma importância evitar lesar a mucosa uretral normal próxima à lesão, manobra que pode aumentar a área de espongiofibrose e dificultar uma futura uretroplastia. Após o procedimento, moldar a uretra com sonda de Foley não muito grossa (16 ou 18 F) por sete a catorze dias, dependendo da extensão da incisão.

Estudos recentes mostram uma taxa de sucesso de longo prazo de 8% para o primeiro procedimento, e, para procedimentos repetidos, a taxa de recorrência chega a 100%.[30,31] A única situação em que os resultados da uretrotomia se aproximam da uretroplastia (77% x 95%) é na estenose bulbar menor do que 1 cm[32], que a rigor deveria ser a única indicação.

Não se sabe ao certo quais pacientes se beneficiarão do tratamento endoscópico. Os pacientes que não apresentarem recorrência aos 6 meses, apresentam melhor taxa de sucesso a longo prazo. A recorrência após um primeiro procedimento ou recorrência precoce (inferior a 6 meses) indica uma má resposta do paciente ao procedimento, indicando a necessidade de técnica aberta.[33, 34]

Stent uretral

Dilatador permanente (*stent*) é um dispositivo implantável de material não absorvível, desenvolvido em 1988.[35] Inicialmente houve um grande entusiasmo e suas indicações se expandiram rapidamente. Contudo, após seguimento tardio, o *stent* uretral passou a ter indicações restritas, em função das baixas taxas de sucesso, que variam entre 33 e 45%.[36,37]

Os pacientes que se beneficiam do uso do *stent* são aqueles acima de 50 anos e sem condições clínicas para realizar cirurgia. O mesmo deve ser aplicado apenas em estenoses bulbares, e não devem ser utilizados em pacientes com espongiofibrose intensa, estenoses penianas, estenoses traumáticas ou pós-tratamento com enxertos, em função da reação inflamatória exacerbada no local do implante (contraindicações formais).

As principais complicações são: dor perineal, migração do implante, incrustação por espongiofibrose e disfunção sexual, sendo que em muitos casos há a necessidade de retirada do *stent* para tratamento dessas complicações.[38] Nesses casos, as cirurgias são complexas, e estenoses simples podem se transformar em estenoses complexas, com necessidade de tratamento com enxerto ou cirurgias estagiadas.

Cirurgia aberta

Durante muitos anos, a cirurgia aberta da estenose de uretra era postergada ao máximo, e só indicada após inúmeros insucessos com a cirurgia endoscópica, talvez por desconhecimento das técnicas ou por descrença nos resultados. Esse cenário tem mudado mais recentemente com a popularização dos enxertos.

O cirurgião que se propõe a atuar nessa área, deve estar preparado para realizar todas as técnicas disponíveis. A decisão sobre a melhor opção para cada caso só é tomada no intraoperatório. Não raramente, temos que utilizar enxertos ou retalhos em casos que pareciam ser solucionáveis com uma simples técnica anastomótica, pelos exames pré-operatórios.

Descreveremos a seguir todas as técnicas mais realizadas para o tratamento da estenose de uretra, que podem ser divididas em dois grandes grupos; as anastomóticas e de substituição.

Uretroplastia anastomótica

A uretroplastia anastomótica é a melhor opção para o tratamento da estenose de uretra. Consiste basicamente na remoção completa do tecido doente e reconstrução das extremidades saudáveis da uretra. A taxa de sucesso desta técnica supera os 90%.[39] Obviamente sua aplicação apresenta limites, pois a anastomose tem que ser realizada sem tensão e sem causar curvatura peniana.

A. Uretra peniana

As características anatômicas da uretra peniana não permitem grande mobilização. Estabelecemos como limite para esse segmento uretral 1 a 1,5 cm, dependendo de caso.

O acesso à uretra pode ser longitudinal ventral ou por circuncisão e desenluvamento peniano. A mobilização da uretra deve ser delicada, evitando o uso exagerado de ele-

trocautério, o uso de aparelho bipolar é uma boa alternativa. O local exato da estenose pode ser identificado com uma sonda uretral de médio calibre. Antes de ressecar a lesão certifique-se de que a anastomose será sem tensão, caso contrário, opte por enxertar a lesão.

Resseque completamente a estenose, até obter um tecido saudável, espatule os cotos e realize a anastomose com fio absorvível 3 ou 4-0. Preferimos o fio Polidioxanona (PDSII®) ou Poliglactina (Vicryl®), 6 a 8 pontos separados em plano único. Deixamos o paciente com sonda de Foley 14 ou 16, por 2 a 3 semanas.

B. Uretra bulbar

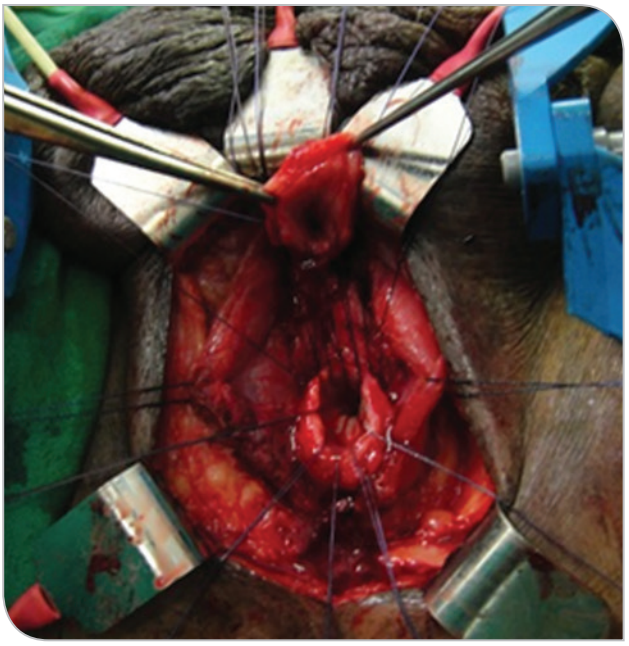
Nesse segmento uretral é possível maior manipulação, pois a uretra bulbar é mais elástica, podendo ser liberada proximal e distalmente. Lesões de até 2,5 cm podem ser tratadas com segurança, sendo descritas lesões de até 5,0 cm.[40] A incisão pode ser longitudinal, e nas lesões mais proximais realizamos o Y invertido. Abertura por planos e do músculo bulboesponjoso, com isolamento da uretra bulbar.

Muito cuidado ao tentar localizar o ponto exato da lesão com sonda uretral antes de abrir o paciente. Essas manobras podem provocar um falso trajeto, o que dificultará a reconstrução. Abra o paciente com base na uretrocistografia e depois de dissecar a uretra, localize a estenose a ser ressecada.

A mobilização da uretra bulbar deve ser realizada proximal e distalmente; aliás, a liberação proximal é a mais importante e com menor prejuízo para o paciente, pois diminui a chance de curvatura do pênis.

Após ressecar completamente a lesão, a uretra deve ser espatulada. Utilizamos cerca de 8 pontos de fio de Poliglactina 3 ou 4-0. Sendo plano único dorsalmente e dois planos ventralmente (Figura 4). Locar sonda de Foley 16 ou 18 por 2 a 3 semanas.

Figura 4. *Uretroplastia anastomótica.*



C. Uretra posterior

Aproximadamente 10% das fraturas de bacia levam a lesão de uretra posterior e a quase totalidade desses casos acarreta obstrução total da uretra, o que conceitualmente não é considerado estenose de uretra, mas uma disjunção da uretra, pois não existe tecido uretral ou esponjoso na região do estreitamento (Figura 5).

Figura 5. *Lesão de uretra por fratura de bacia.*

Atualmente, em quase todos os casos optamos pelo acesso perineal. Incisão em Y invertido, abertura do músculo bulboesponjoso e liberação do bulbo uretral do tendão central do períneo. A uretra deve ser liberada completamente até a obstrução, onde deverá ser ressecada.

A identificação do coto proximal, geralmente na região do ápice prostático, é realizada por meio da passagem de Beniques pela cistostomia, com manobras delicadas para evitar o falso trajeto. A cistostomia posicionada mediamente facilita muito essas manobras. Lembre-se disso ao locar uma cistostomia na urgência.

O coto proximal deve ser lapidado, com ressecção completa de todo tecido fibrótico, até que seja exposta a mucosa saudável. Pode-se everter a mucosa para facilitar a anastomose.

Nesse momento, já com os dois cotos preparados, deve-se checar se é possível uma anastomose sem tensão e em caso negativo, realizam-se manobras de aproximação, sequenciais até que não haja dificuldade para a reconstrução.

Pode-se realizar 4 manobras: liberação da uretra até o nível do ligamento suspensor do pênis; abertura dos

corpos cavernosos; pubectomia inferior; transposição dos corpos cavernosos.

A anastomose é realizada com 8 pontos de fio de Poliglactina 3 ou 4-0. Sonda de Foley 18 por 3 a 4 semanas.

Alguns casos mais complexos exigem a abordagem combinada, abdominoperineal. A fase perineal é realizada conforme já descrito e o acesso abdominal e semelhante ao da prostatectomia retropúbica, o que facilita a identificação do coto proximal, principalmente nos traumas por esmagamento laterolateral da bacia.

Uretroplastia de substituição

O termo uretroplastia de substituição engloba as correções uretrais que exigem a utilização de tecidos extras, como retalhos ou enxertos. Está reservada para lesões mais longas que não permitem a simples ressecção e anastomose primária, assim como na hipospádia recidivada ou líquen esclerótico.

Diversas técnicas e suas modificações foram publicadas nos últimos anos. A análise dos resultados no longo prazo nos trazem algumas mensagens sobre a utilização desses tecidos. Não se recomenda, por exemplo, a utilização de retalhos ou enxertos tubulares, deixando as técnicas "*onlay*" como as de melhores resultados.[41]

As técnicas que utilizam retalhos pediculados ficaram restritas à uretra peniana, quando há prepúcio disponível, porém não é recomendado em lesões inflamatórias como líquen esclerótico.

Enxerto de mucosa oral

A utilização da mucosa oral ampliou as possibilidades de reconstrução uretral porsua versatilidade e resultados. A mucosa oral é de fácil obtenção, geralmente em quantidade suficiente, apresenta inosculação precoce, cerca de 96 horas, está acostumada a ambiente úmido e resistência a infecção.

Pode ser obtida da região labial, jugal ou lingual (Figura 6). O enxerto da região labial é mais delicado do que o da jugal.

***Figura 6**. Retirada do enxerto de mucosa oral.*

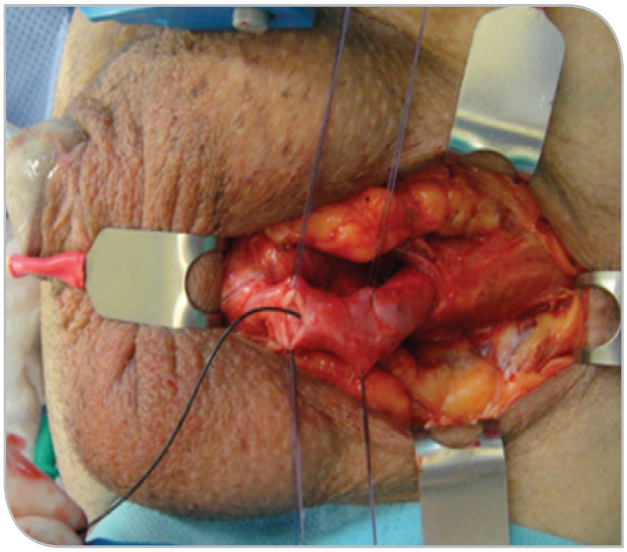
A retirada do enxerto deve ser realizada sob anestesia geral, não necessariamente com intubação nasal. Após a dissecção da uretra e mensuração do tamanho necessário do enxerto, procedemos a demarcação na cavidade oral. Cuidado com o ducto parotídeo. Infiltra-se sob a mucosa solução de adrenalina diluída 1 mL em 100 mL de soro fisiológico, ou solução de xilocaína com vasoconstrictor. A dissecção deve ser delicada, tentando deixar tecido gorduroso no leito. Não há necessidade de suturar a área doadora.[42]

O enxerto pode ser posicionado em qualquer lado da uretra: dorsal, ventral ou lateral. Na uretra bulbar distal e uretra peniana, prefere-se o posicionamento dorsal, por carência de tecido esponjoso ventral para sustentação e nutrição do enxerto. Na uretra bulbar proximal, não há diferença entre o ventral e dorsal.

Abordagem ventral – Técnica

Corar a mucosa uretral com cerca de 10 mL de azul de metileno antes de iniciar o procedimento auxilia muito no momento do posicionamento do enxerto. Nas estenoses muito estreitas e longas, a passagem endoscópica de um fio-guia (Figura 7), facilita a abertura da uretra.

***Figura 7**. Uso do fio-guia para auxiliar a uretrotomia externa.*



Abordar a uretra bulbar através da incisão mediana. Não há necessidade de mobilização uretral completa, somente da face ventral.[43] Passar uma sonda uretral de grosso calibre para determinação da extremidade distal da estenose. A seguir, realiza-se a uretrotomia longitudinal ventral guiada por uma sonda fina ou pelo fio-guia locado no início do procedimento. A abertura deve ser realizada até que se encontre novamente uma mucosa saudável proximalmente (Figura 8).

O enxerto deve ser posicionado e anastomosado nas bordas laterais da mucosa uretral com fio polidioxanona ou poliglactina 5-0, fechando o corpo esponjoso sobre o enxerto (Figuras 9 e 10). Deixar locado uma sonda de Foley 14 ou 16 por 3 semanas.

Figura 8. Abertura ventral da uretra bulbar.

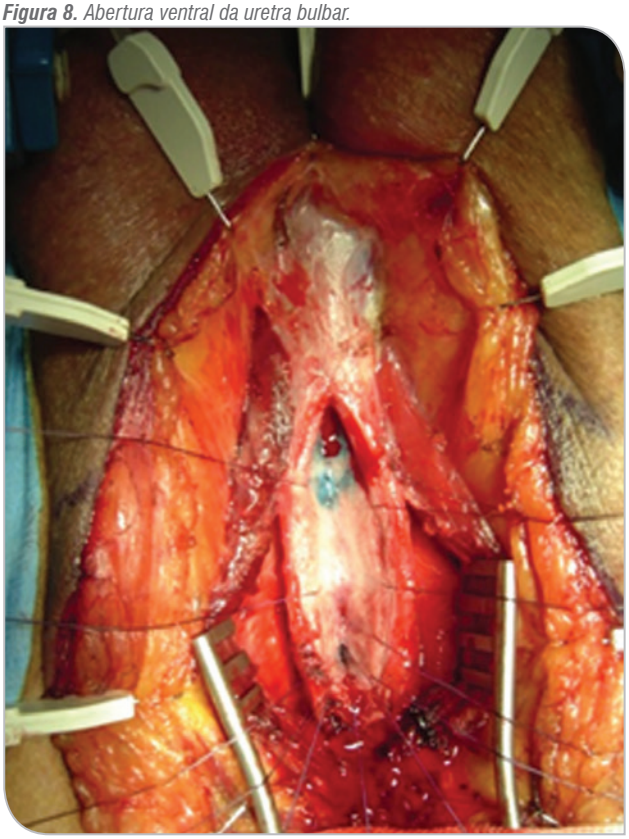


Figura 9. Posicionamento ventral do enxerto de mucosa oral.

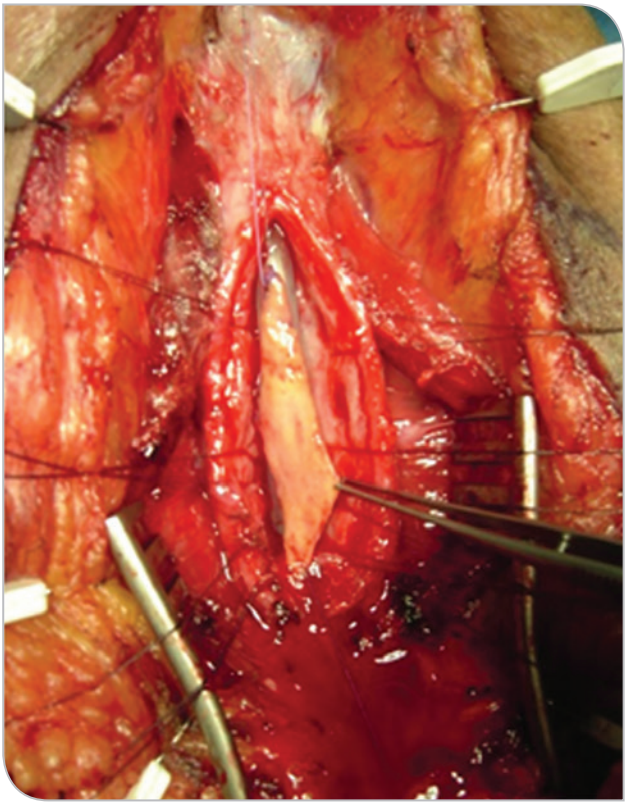
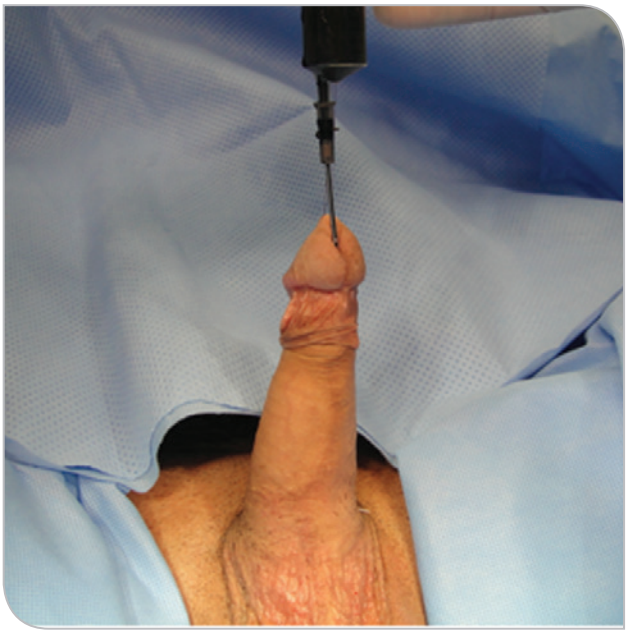


Figura 10. Uso de azul de metileno para corar a mucosa uretral.



Abordagem dorsal

Seguem-se os passos iniciais do enxerto ventral, porém a uretra deve ser mobilizada completamente, rodada 180 graus para realização da uretrotomia dorsal, também sob orientação de um fio-guia ou sonda uretral de fino calibre. O enxerto e fixado na túnica albugínea e as bordas laterais da uretra suturadas sobre o enxerto, moldando com sonda Foley 14 ou 16 (Figura 11).

Existe uma variação interessante nesta técnica[44], que consiste em liberação de apenas um lado da uretra, mantendo a irrigação lateral da uretra (Figura 12), mantendo o posicionamento dorsal do enxerto.

Esta é a minha técnica preferida na uretra peniana, pela possibilidade de uma boa irrigação na região enxertada.

Figura 11. Posicionamento dorsal do enxerto.

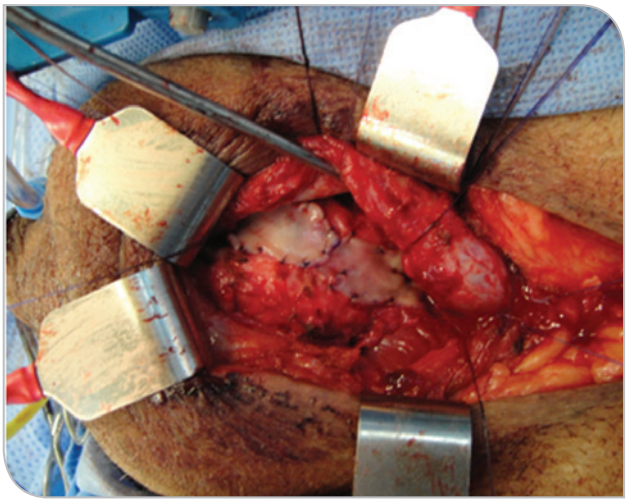
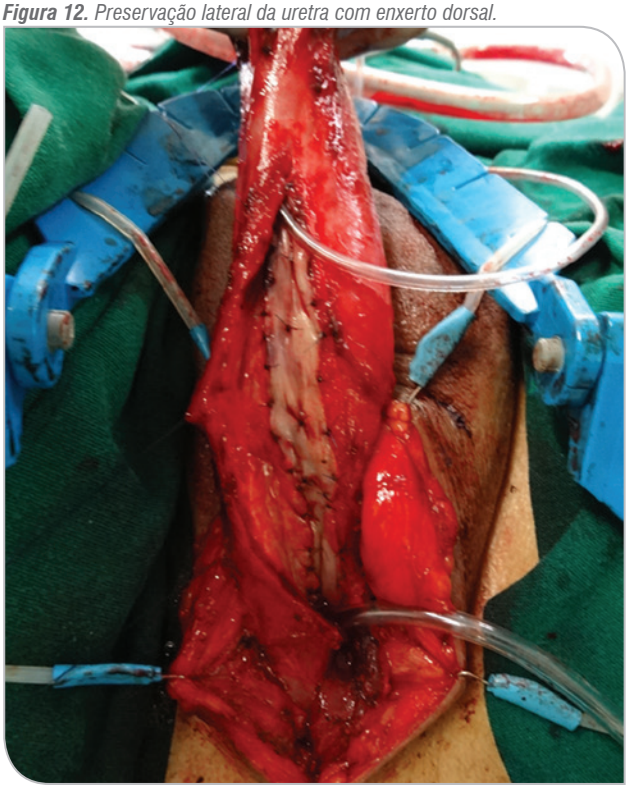


Figura 12. Preservação lateral da uretra com enxerto dorsal.



Variações técnicas

Outra possibilidade, nos casos em que há uma espongiofibrose importante, é a abordagem dupla, locando-se um enxerto dorsal por via transuretral e outro ventral[26] (Figura 13).

A uretroplastia anastomótica estendida, associa a utilização de enxerto dorsal com ressecção de um segmento uretral e anastomose ventral.

As estenoses muito extensas, que acometem a uretra peniana e bulbar, podem ser abordadas por meio da luxação perineal do pênis, onde pela incisão longitudinal do períneo, exteriorizamos o pênis desenluvado, o que facilita muito a cirurgia (Figura 14).

Figura 13. Utilização de duplo enxerto, ventral e dorsal.

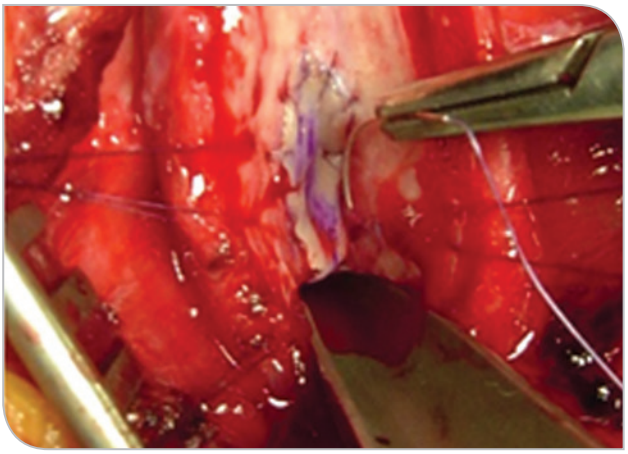
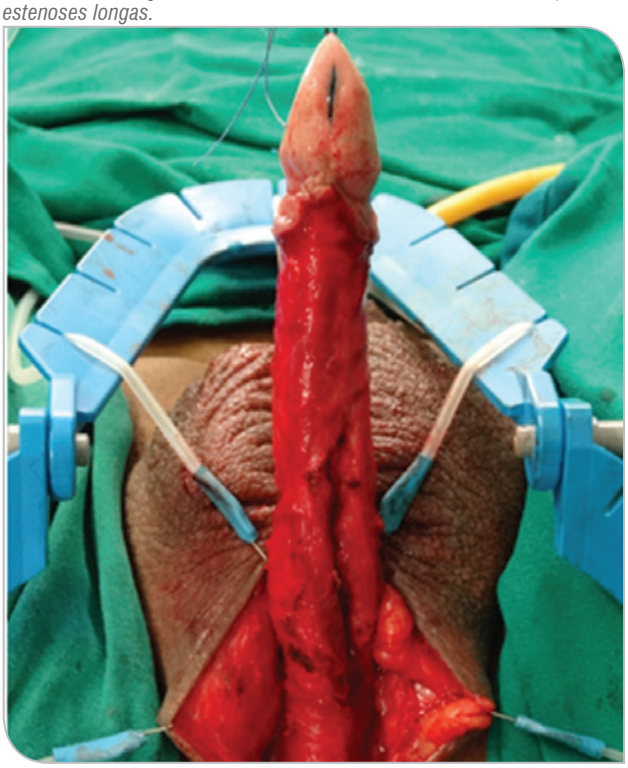


Figura 14. Luxação perineal do pênis para facilitar a abordagem de estenoses longas.



Outros enxertos

Diversos outros enxertos já foram testados com resultados intermediários e muitas vezes não reproduzíveis. Entre os enxertos autólogos, a túnica vaginal[45,46] parece bem atraente, está disponível em grande quantidade e pode ser obtida facilmente pela própria incisão perineal.[47,48] Porém, os resultados não são consistentes no longo prazo.

Enxertos heterólogos, como o SIS®, também não têm demonstrado resultados convincentes para a sua utilização na prática diária.[49]

O tratamento da estenose de uretra ainda é um desafio na prática urológica atual. Vimos nos últimos anos um enorme salto tecnológico na rotina do urologista, que hoje pode contar com o auxílio de robôs para a sua atuação, mas mesmo num país como os Estados Unidos, há carência de profissionais que a ele se dedicam.[50,51]

Referências

1. Browne B. The treatment of so-called impassable urethral stricture.Br Med J, 1892 Nov 26;2(1665)1165-1167.
2. Giuseppi pl. The treatment of urethral stricture.Br Med J 1921 May 14;1(3150)702.
3. Attwater Hl.Discussion on the surgery of urethral stricture.Proc R SocMed 1948 Dec;41(12)837-44.
4. Mundy Ar. Management ofurethralstrictures. Post GradMed J 2006; 82:489-493.
5. Lumen N et al. Etiology of urethral stricture disease in 21st century. JUrol 2009;182(3):983-7.
6. Angermeier K. Surgical Anatomy of the Penis in Novik at al: Operative Urology at the CleavelandClinic. Humana Press IncTotowa, NJ, 2006 p. 377-383.

7. Barbagli G e Lazzeri M. Can reconstructive urethral surgery proceed without randomised controlled trials.EurUrol2008;54:709-711.
8. Pavlica P, Barozzi e Menchi I. Imagingof male urethra. EurRadiol2003;13:1583-1596.
9. Nash Pa, Mcaninch Jw, Bruce Je e Hanks Dk. Sono-urethrography in theevaluationof anterior urethralstrictures. JUrol 1995;154(1):72-76.
10. Harrison R. Treatment of urethral stricture by combining internal and external urethrotomy. Br Med J 1885 Jul18;2(1281):91-93.
11. Sachse H. Treatment of urethral stricture: transurethral slit in view using sharp section. Fortschi Med 1974;92:12-15.
12. Kidd F. Discussion on the treatment of urethral stricture and fistulæ by excision. Proc R Soc Med 1928 Jul; 21(9)1635-54.
13. Jordan Gh, Eltahawy Ea e Virasoro R. The technique of vessel sparing excision and primary anastomosis for proximal bulbous urethral reconstruction. J Urol 2007;177:1799-1802.
14. Andrich De e Mundy Ar. Non-transecting anastomotic bulbar urethroplasty:a preliminary report. BJU Int 2012;109(7):1090-1094.
15. Johanson B. Reconstruction of the male urethra in strictures:application of the buried intact apithelium technic. ActaChirurgicaScandinavica 1953;Suppl.176:1-103.
16. Orandi A. One-stage urethroplasty. Br J Urol 1968;40(6):717-719.
17. Quartey Jkm. One-stagepenile/prepucial cutaneous island. Flap urethroplasty for urethralstrictures:apreliminar report. JUrol 1983;129:284-7.
18. Mcaninch Jw. Reconstruction of extensive urethral strictures:circularfasciocutaneouspenile flap. J Urol1993;149:488-91.
19. Morey Af,Tranlk e Zinman Lm. Q-Flap reconstruction of panurethralstricture. BJU Int2000;86:1039-1042.
20. Humby and higgins. A one-stagedoperation for hypospadias.Br J Surg 1941;29:84.
21. Burger Ra, Muller Sc, El-Damanhoury et al. The buccalmucosalgraft for urethralreconstruction: a prelimiary report. J Urol 1992; 147:662-4.
22. Bracka A. Hypospadiasrepair: thetwo-stagedalternative. BJU Int1995;76:31.
23. Barbagli G, Selli C, Tostoa, Palminteri E. Dorsal freegrafturethroplasty. J Urol 1996; 155:123-26.
24. Asopa H, Garg M, Singhal G et al. Dorsal freegrafturethroplasty for urethralstrictureby ventral sagitalurethrotomy approach. Urology2001;58(5):657-659.
25. Morey Af, Mcaninch Jw. When and how to use buccalmucosalgrafts in adult bulbar urethroplasty.Urology1996;48(2):194-198.
26. Palminteri E, Mangoni G, Berdondini E et al. Combined dorsal plus ventral doublebuccalgraft in bulbar urethralreconstruction. EurUrol2008;53(1): 81-90.
27. Guralnick, Ml and Webster,G. The augmented anastomotic urethroplasty: indications and outcome in 29 patients. J Urol2001;165(5):1496-1501.
28. Fabbroni G. el al. Buccalmucosalgrafts for urethroplasty: surgical technique and morbidity. British J of Oral and Maxillofacial Surgery 2005;43:320-323.
29. Simonato A et al. Lingual mucosalgrafturethoplasty for anterior urethralreconstruction. EurUrol2008;54:79-87.
30. Santucci R and Eisenberg L. Urethrotomyhas a muchlowersuccess rate thanpreviouslyreported. J Urol2010;183:1859-1862.
31. Pensadoro V and Emiliozzi P. Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: long-term followup. J Urol 1996; 156: 73.
32. Wright J et al. What is the most cost effective treatment for 1 to 2 cm bulbar urethral strictures: societal approach using decision analysis. Urology;67:889-893, 2006.
33. Barbagli G et al. Long term outcome of urethroplasty after failed urethrotomy versus primary repair. J Urol, 165: 1918-1919, 2001.
34. Heyns Cf, Steenkamp Jw, De Kock Ml et al: Treatment of male urethral strictures: is repeated dilation or internal urethrotomy useful? J Urol 1998; 160: 356.
35. Milroy Ej, Chapple Cr, Cooper Je, et al. A new treatment for urethral strictures. Lancet 1988;1:1424–7.
36. Hussain M, Greenwell Tj, Shah J, Mundy A. Long-term results of a self-expanding wallstent in the treatment of urethral stricture. BJU Int 2004;94:1037–9.
37. Shah D, Paul Em, Badlani Gh. 11-year outcome analysis of endo- urethral prosthesis for the treatment of recurrent bulbar urethral stricture.J Urol2003;170:1255–8.
38. Palminteri E, Gacci M, Berdondini E et al. Management of Urethral Stent Failure for Recurrent Anterior Urethral Strictures. European Urology 2010;57:615–621.
39. Eltahawy Ea, Virasoro R, Schlossberg Sm et al. Long-term followup for excision and primary anastomosis for anterior urethral strictures. J Urol 2007;177:1803-1806.
40. Morey Af and Kizer Ws. Proximal bulbar urethroplasty via extendedanastomotic approach-what are thelimits?JUrol2006;175(6):2145-2149.
41. Mangera A, Patterson Jm and Chapple Cr. A systematic review of graft augmentation urethroplastytechniques for thetreatmentof anterior urethralstrictures.EurUrol2011;59:797-814.
42. Wood Dn, Allen Se, Andrich De et al. The morbidity of buccal mucosal graft harvest for urethroplasty and the effect of nonclosure of the graft harvest site onposoperativepain. J Urol2004;172(2):580-583.
43. Patterson Jm and Chapple Cr. Surgicaltechniques in substitutionurethroplasty using buccal mucosa for thetreatmentof anterior urethralstricture. EurUrol2008;53:1162-1171.
44. Kulkarni S, Barbagli G, Sansalone S and Lazzeri M. Onesize anterior urethroplasty: a new dorsal onlaygrafttechnique. BJU Int2009;104:1150-1155.
45. Foinquinos Rc, Calado A, Macedo Jr. A, Ortiz V. The túnica vaginalis dorsal grafturethroplasty: Initialexperience. IntBraz J Urol 2007; 33(4): 523-531.
46. Snow Bw and Cartwright Pc. Tunicavaginalisurethroplasty. Urology1992;40(5):442-445.
47. Talja M, Kivisaari L, Mäkinen J, Lehtonen T. Free túnicavaginalis patch in urethroplasty. An experimental study. EurUrol1987;13(4):259-63.
48. Calado Aa, Macedo Jrr. A, Delcelo r et al. The túnicavaginalis dorsal grafturethroplasty: experimental study in rabbits. J Urol2005;174:765-770.
49. Palminteri E, Berdondini E, Ferdinando Fusco et al. Long-term results of small intestinal submucosa graft in bulbar urethralreconstruction. Urology2012;79(3):695-701.
50. Bullock Tl and Brandes Sb. Adult anterior urethralstrictures: a national practice patterns survey of board certified urologists in the United States. J Urol2007;177(2):685-690.
51. Burks Fn, Salmon Sa, Smith Ac and Santucci Ra. Urethroplasty: A geographicdisparity in care. J Urol2012;187:2124-2127.

Capítulo 143

Dr. Marcelo Pereira Braz
Dr. Fábio Martins

Hipospádia

Palavras-chave: hipospádia, uretroplastia, meatoplastia, malformação uretral, *chordee*

"A diferença entre um artífice e um mestre-artesão, é que o artífice sabe como fazer as coisas muito bem. O mestre-artesão, por outro lado, sabe não somente como fazer as coisas muito bem, como conhece as razões porque as coisas são feitas" - Aristóteles

"Nós somos o que fazemos repetidamente. Excelência, portanto, não é um ato, mas um hábito" - Aristóteles

Introdução

Hipospádia é uma anomalia congênita da genitália masculina, caracterizada por um meato uretral ectópico associado a curvatura da haste peniana (*"chordee" ou corda)* e malformação do prepúcio caracterizando o capucho dorsal. O meato uretral poderá situar-se desde a porção infraglandar na região ventral da haste peniana até a região perineal.

Estudos de duas entidades americanas (*Births Defecting Monitoring Program* – BDMP e *Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program*-MACDP – 1997) sugerem que a incidência de hipospádia praticamente dobrou se comparada com a década precedente.[1] A incidência de todos os tipos de hipospádia aumentou de 20,2 para 39,7 em 10.000 nascidos do sexo masculino durante o período de 1970-1993, isto é, ocorrendo em 1 de cada 250 meninos nascidos vivos. Crianças prematuras e pequenos para a idade gestacional, meninos de baixo peso e filhos de mães acima de 35 anos, têm uma incidência aumentada dessa anomalia genital.[2-4]

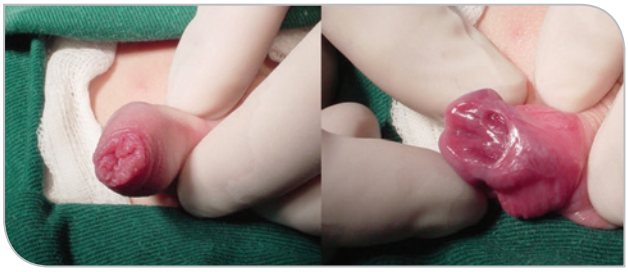
A hipospádia é decorrente da fusão incompleta das pregas uretrais que não se fecham distalmente. Quanto maior for a extensão desse defeito de fusão das pregas uretrais, tanto mais proximal será a localização do meato uretral.

A etiologia da hipospádia resulta de múltiplos fatores, principalmente endócrinos (produção anormal de andrógenos pelo testículo fetal, sensibilidade androgênica limitada dos tecidos-alvo na genitália em desenvolvimento), fatores genéticos (supressão do gene CYP17 ou alteração do gene FGF-10).[5,6] Existem evidências que comprovam a interferência de fatores ambientais como responsáveis pelo aumento da incidência de hipospádia.[7]

De acordo com a localização do meato uretral, podemos classificar as hipospádias em distais, médio-penianas e proximais[8] (Figura 1). Em 6% das hipospádias distais poderemos ter uma variante chamada megameato, quadro em que existe desenvolvimento normal do prepúcio, associado a um meato uretral malformado (Figura 2).

***Figura 1**. Classificação de hipospádia.*

Figura 2. Megameato.



Em função da tríade que compõe o quadro de hipospádia (meato ectópico, curvatura da haste e defeito do prepúcio-capucho dorsal), toda correção cirúrgica visa três objetivos principais: retificação da haste peniana, meato uretral no topo da glande e plástica prepucial.

Abordagem inicial: exame físico, momento da cirurgia, estimulação hormonal

Atualmente a procura inicial para avaliação urológica dá-se já no período neonatal. Nessa fase, identificamos o tipo de hipospádia (distal, médio-peniana e proximal) e avaliamos com atenção a presença das gônadas. Criptorquidia associada a hipospádia sempre deverá nos alertar para a possibilidade de distúrbios da diferenciação sexual concomitante. Em casos de criptorquidia bilateral, a pesquisa de cariótipo deverá constar da avaliação inicial.

É consenso que a correção de hipospádia deverá ter início o mais precocemente possível. Alguns autores já preconizam a correção a partir de 3 meses, mas mais comumente a correção tem início por volta dos 6 meses de vida.[9] Na verdade, quanto mais precoce for a correção, maior a facilidade de condução pós-operatória pelos pais no que se refere a cuidados com os curativos. Além disso, havendo a necessidade de um segundo tempo cirúrgico, normalmente ele deverá ocorrer de 8 a 10 meses do primeiro procedimento. Assim, mesmo que sejam necessários 2 tempos cirúrgicos, a correção completa já estará alcançada no momento em que a criança começar a ter uma vida de relacionamento com seus pares na creche/escola por volta dos 2 anos. Estudos demonstram que aspectos psicossexuais e emocionais podem ficar alterados quanto mais tarde a criança tem o seu quadro completamente corrigido.[10]

O uso de estímulo hormonal está na dependência das características da haste peniana no momento da intervenção. A presença de uma haste peniana com curvatura importante, glande de aspecto pequeno, podem ser indicações de estímulo hormonal. Netto e colaboradores demonstraram que o estímulo com testosterona além de aumentar a haste peniana, produz um aumento significativo da vascularização dos tecidos, o que é muito desejável para uma cirurgia que depende de tecidos viáveis para sua confecção.[11] Snodgrass indica uso testosterona se o diâmetro da glande é menor ou igual a 14 mm.[12] O estímulo hormonal poderá ser instituído por meio do uso de enantato de testosterona (2 mg/kg) IM na 6ª e 3ª semanas pré-operatórias ou uso de propionato de testosterona creme a 2% nos 30 dias que antecedem a cirurgia (uma aplicação noturna diária). Aumento da haste peniana e aparecimento de pelos pubianos são temporários, regredindo após o uso da medicação. Estudos não evidenciaram consequências adversas no que se refere a crescimento linear ou idade óssea.[13]

Preparo para a cirurgia

Visita pré-operatória e critérios para a definição da técnica cirúrgica

A cirurgia de hipospádia começa na primeira consulta quando realizamos o exame físico na visita pré-operatória, após o uso de estímulo hormonal (quando este for utilizado).

É necessário que o cirurgião tenha em mente um "*check-list*" na avaliação do pênis da criança: localização e aspecto do meato, amplitude do sulco glandar, presença de trave posterior (que deflete o jato urinário), aspecto da glande (cônica ou plana), aspecto da placa uretral, existência de uretra hipoplásica associada, grau de curvatura, déficit de pele ventral, características do prepúcio (capucho) dorsal (principalmente no que concerne a sua vascularização), rotação da haste peniana e implantação anômala da rafe. Todos esses pontos são importantes para delineamento da técnica cirúrgica mais adequada a cada caso.

Deve-se ressaltar a necessidade de uma avaliação mais extensa quando diante de criptorquidia associada a hipospádia (pesquisa de cariótipo) e em quadros graves, como hipospádia perineal, a avaliação ultrassonográfica do aparelho urinário e da genitália interna é aconselhável.

Anestesia e analgesia pós-operatória

O procedimento cirúrgico é realizado sob anestesia geral e deverá sempre ser associado a um bloqueio peridural caudal. Além de reduzir a necessidade de anestésico inalatório, propicia analgesia pós-operatória, que é importantíssima nas primeiras 24 horas, evitando-se períodos de agitação que podem comprometer o sucesso cirúrgico. Essa analgesia é completada nas primeiras 24 horas com uso de dipirona 30mg/kg a cada 6 horas associada a cetorolaco (Toradol®).

Instrumental cirúrgico

Antes de definirmos sobre a escolha da técnica, se a correção será realizada em tempo único ou mais tempos cirúrgicos, é importante ressaltar que a cirurgia de hipospádia se define nos detalhes.

De fundamental importância é dispor de todo o material cirúrgico adequado, que envolve:

- Magnificação óptica - uso de lupas (mínimo de 2,5 X)
- Tesouras delicadas
- Bisturi lâmina 15 ou oftálmico
- Pinças dente-de-rato de 1mm
- Porta-agulha delicado ou mesmo do tipo Castroviejo
- Eletrocautério (preferência bipolar)

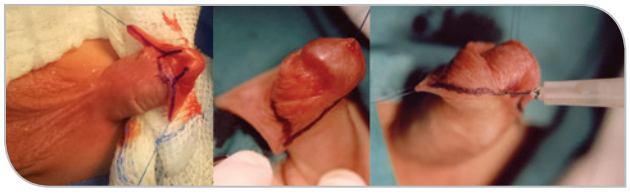
- Régua milimetrada, compasso ou paquímetro
- Caneta dermográfica
- Kit para ereção artificial: elástico, seringa de 10 mL e scalp 23
- Solução de adrenalina 1:100000 (2 mL) em seringa de insulina
- Cateter de silicone puro 6Fr e 8Fr
- Fios: PDS 60, PDS 70 ou Vicryl; Prolene 50
- Antibioticoprofilaxia com cefalosporina (habitualmente)

Aspectos gerais da cirurgia de hipospádia

Qualquer que seja o grau de hipospádia a ser corrigida, os passos básicos a seguir deverão ser realizados:

- Pontos de reparo com prolene na glande e extremidades do capucho dorsal de maneira equidistante;
- Demarcação das linhas de incisão ao redor da placa uretral, meato, prepúcio e mucosa balânica dorsal;
- A hemostasia poderá ser controlada por meio de garroteamento da haste peniana ou com infiltração de solução de adrenalina nas linhas de incisão (Figura 3);

Figura 3. *Demarcação das linhas de incisão e infiltração com solução de adrenalina.*



- Após incisão, procede-se o desenluvamento da haste peniana. Avalia-se a uretra e o déficit de pele ventral. A uretra quando hipoplásica deverá ser aberta longitudinalmente até que se encontre uretra bem-formada circundada por corpo esponjoso (Figura 4);
- Avaliação da curvatura com ereção artificial, utilizando-se soro fisiológico em seringa de 10 cc, acoplada a um *scalp* 23. Preferencialmente deve-se puncionar o corpo cavernoso através da glande, evitando-se extravasamento quando se punciona diretamente o corpo cavernoso na porção média da haste peniana (Figura 5).

Figura 4. *Uretra hipoplásica e extenso defeito de pele ventral.*

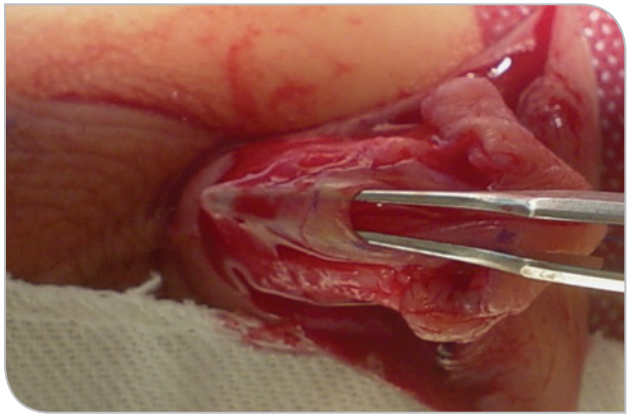


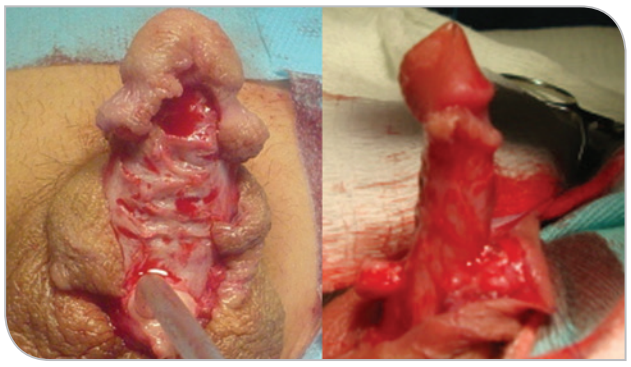
Figura 5. *Punção do corpo cavernoso para realização da ereção artificial.*

Correção da curvatura

A curvatura ou "*chordee*" pode ser decorrente dos seguintes fatores:

- Déficit de corpo esponjoso ao redor da uretra distal, promovendo aderência do tecido subcutâneo e pele, contribuindo para a curvatura. Quando o *chordee* é somente cutâneo, após o desenluvamento observamos a retificação da haste peniana;
- Curvatura decorrente da desproporção ventrodorsal dos corpos cavernosos, contribuindo para uma curvatura persistente mesmo após total liberação da haste peniana,sendo por vezes necessário em casos extremos, seccionar a placa uretral e realizar corporotomias ou enxertia em sua face ventral (Figura 6).

Figura 6. *Corporotomias transversais para retificação da haste peniana.*



Baskin em 1998[14], após estudos anatômicos, definiu que curvaturas residuais poderiam ser corrigidas com plicaturas na porção média da região do dorso dos corpos cavernosos, conseguindo-se a retificação da haste peniana.

O fechamento do defeito de pele ao término da correção da hipospádia poderá ser realizado habitualmente de 3 maneiras: com ressecção do prepúcio excedente, desde

que haja pele ventral suficiente (Figura 7.1), fechamento a Byars, com "*flaps*" a partir do desdobramento do capucho dorsal, quando o déficit de pele ventral é importante (Figura 7.2) e zetaplastia para permitir fechamento anterior sem produzir retração cicatricial futura, comprometendo a retificação da haste (Figura 7.3).

Figura 7.1 *Fechamento da pele ventralmente com ressecção do prepúcio excedente e preservação de colar mucoso.*

Figura 7.2 *Fechamento da pele a Byars.*

Figura 7.3 *Fechamento da pele com zetaplastia.*

Curativo

Apesar de haver debate sobre o melhor curativo e isto ser sempre uma preferência de cada cirurgião, indiscutível é que o curativo deverá manter o pênis imobilizado e contido, o que diminuirá o sangramento e o edema. Evidentemente, será a dissecção cuidadosa e o controle da hemostasia peroperatória que definirão a capacidade do curativo de conter o sangramento.

As opções de curativo vão desde o envolvimento do pênis com película adesiva plástica bio-oclusiva (Tegaderm™) até curativo com o uso de bandagem elástica (por exemplo, Coban®) (Figura 8).

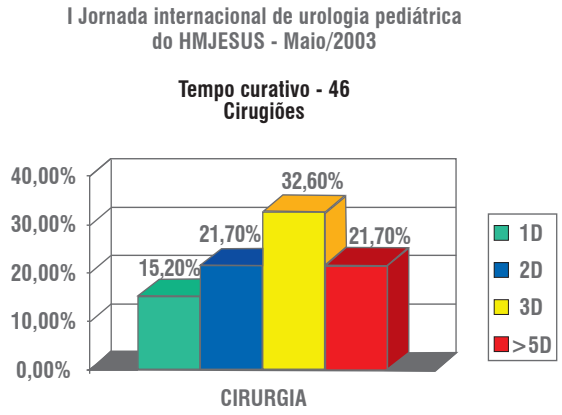
Figura 8. *Curativo cirúrgico e drenagem EM dupla fralda.*

O tempo de permanência do curativo deverá ser acima de 3 dias (para a maioria dos cirurgiões questionados sobre o assunto) (Figura 9).

Anterior à confecção do curativo, a sonda de silicone puro (6Fr) é fixada à glande, geralmente na porção interna do neomeato,por meio de um ponto de Prolene 50.

O curativo é parte do tempo cirúrgico e portanto, o anestesista deverá ser avisado de que o paciente somente deverá ser acordado após a finalização do curativo.

Figura 9. Mais da metade dos cirurgiões pesquisados mantêm o curativo intacto por mais de 3 dias.



Drenagem urinária

A drenagem da sonda deverá ser realizada preferencialmente com sistema de dupla-fralda, ou fralda coletora suprapúbica. Não é recomendado o uso de sonda de foley (mesmo de silicone puro) como drenagem em cirurgias de hipospádia, pois o balão em sua extremidade induz com frequência espasmos vesicais, levando a agitação da criança o que pode comprometer a integridade do curativo.

Técnicas cirúrgicas atuais para correção de hipospádia

A história da correção da hipospádia tem seu conceito radicalmente mudado quando a partir de 1980 John Duckett desenvolve técnicas em que a placa uretral é preservada.[15,16] Anteriormente era considerada um tecido fibroso e normalmente ressecada nas técnicas precedentes. Em 2000, Snodgrass demonstra por meio de estudos histológicos que a placa uretral não se trata de tecido fibroso, mas sim, de tecido conectivo bem vascularizado sem qualquer fibrose.[17]

A partir desses estudos, com as técnicas atuais, muito raramente é necessário seccionar a placa uretral quando da reconstrução da uretra na cirurgia de hipospádia (Figura 10 e Figura 11).

Atualmente privilegia-se a reconstrução da hipospádia em tempo único; e a reconstrução em 2 tempos ainda encontra seu espaço em hipospádias mais graves ou naquelas em que não se obteve resultados adequados com intervenções anteriores (*hipospadia cripple*).

Figura 10. Opções de técnicas para hipospádias distais e médio-penianas.

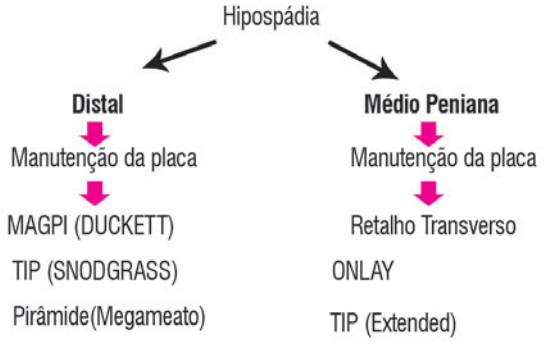
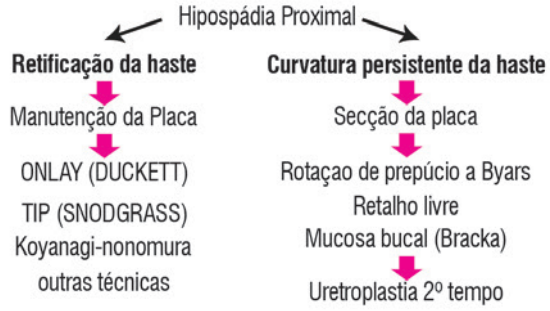


Figura 11. Opções de técnicas para hispospádias proximais.



Técnica MAGPI para hipospádias distais

Publicada em 1981 por Duckett[18], consiste no avanço do meato uretral e reconfiguração da glande, utilizando-se sua face ventral como suporte para a nova localização do meato. Não realiza uretroplastia distal. A seleção do caso é crítica para o resultado pós-operatório. A glande deve ter um sulco uretral pronunciado, com meato localizado em seu terço médio ou inferior, com tecido perimeatal mais grosso e de grande flexibilidade. A presença de uma uretra hipoplásica torna a técnica imprópria para o caso. Se o meato for muito largo e abaixo do sulco coronal, a técnica não oferecerá os melhores resultados.

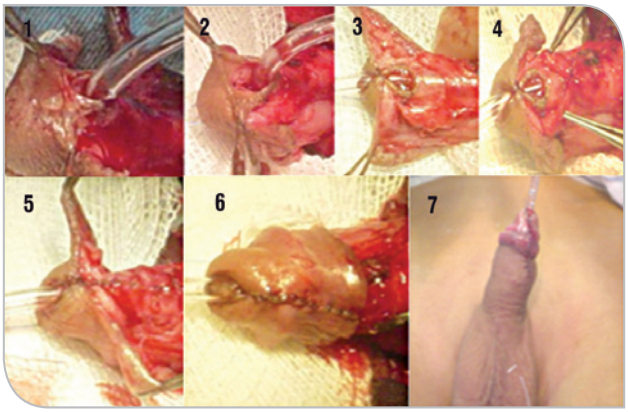
A partir da introdução da técnica de Snodgrass em 1994[19], com a tubularização de placa uretral incisada, a técnica MAGPI de Duckett teve sua indicação reduzida na correção das hipospádias distais.

Técnica de SNODGRASS – Tubularização da placa uretral incisada

Idealizada por Warren Snodgrass em 1994[19] (Figuras 12), é atualmente a técnica mais difundida e aplicada para a correção de hipospádias distais. Após desenluva-

mento e correção da curvatura da haste peniana, a porção dorsal da placa uretral (Figura 12.1) é individualizada e incisada longitudinalmente (Figura 12.2), tal maneira que uma sonda 6 Fré perfeitamente envolvida pela placa uretral a ser tubularizada (Figura 12.3). A dissecção da glande lateralmente à placa uretral é fundamental para que se obtenha tecido glandar para recobrir a neouretra. O primeiro ponto é colocado na área imediata ao meio da glande, de maneira que o meato tenha uma configuração oval e não circular. A sutura contínua da uretra com pontos subcuticulares com poliglactina (PDS) 7-0 em 2 planos finalizam a uretroplastia. A esponjoplastia (dissecção do corpo esponjoso) (Figura 12.4) é realizada para reconstrução completa da neouretra. A reconstrução da glande se faz em 2 planos com PDS 6-0 (Figuras 12.5 e 12.6). Não é necessário fixar a glande à uretra subadjacente (Figura 12.7). Com esta técnica obtém-se um meato em fenda e uma glande cônica.

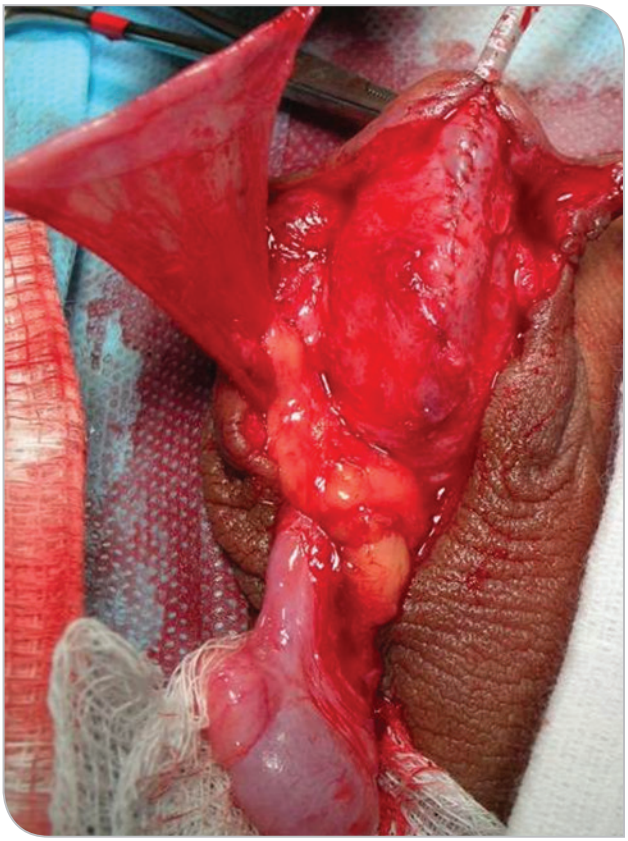
Figura 12. *Técnica de SNODGRASS passo a passo – ver descrição no texto*



Esta técnica também tem sido utilizada em uretroplastias proximais, na qual uma incisão em U ao redor da placa é realizada seguida de incisão longitudinal por toda a placa. A uretroplastia é realizada conforme exposto anteriormente.

Segundo Snodgrass, não faz diferença se a placa uretral apresentar um diâmetro menor do que 8 mm, ou se ela for plana, sem sulco. O mais importante segundo ele, é realizar uma incisão longitudinal adequadamente profunda, superficial aos corpos cavernosos. O índice de estenose do meato nas séries avaliadas é de 3% e Snodgrass relaciona isto com a inobservância de que o início da uretroplastia deverá ser na porção média da glande, descasada do local onde começa o fechamento da glande. Nas hipospádias distais o índice de fístulas foi de 0,5% e nas proximais a incidência de fístula variou entre 10% e 21%. Nas hipospádias proximais, a utilização de coberturas com dartos ou "*flaps*" pediculados de túnica vaginal diminuem a chance de fístula (Figura 13).

Figura 13. *Retalho pediculado da túnica vaginal para cobertura da neouretra.*



Tratamento da hipospádia médio-peniana e proximal com retalhos pediculados

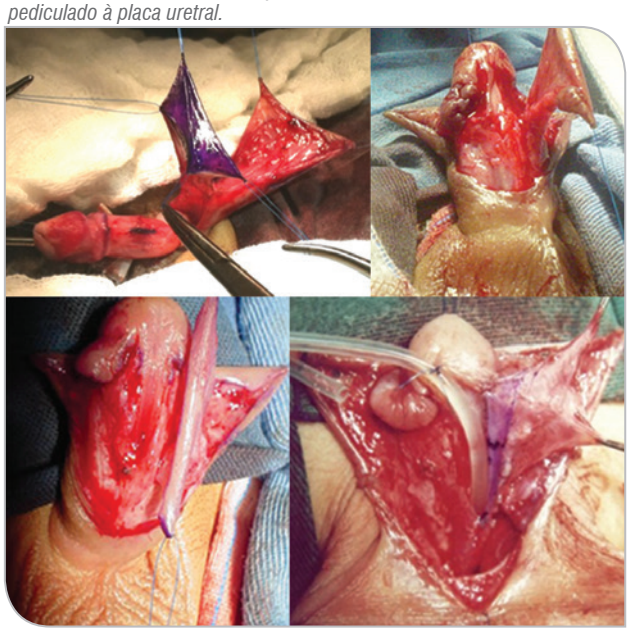
A partir de 1980 Duckett popularizou os retalhos pediculados de prepúcio.[20] A partir das técnicas desenvolvidas por Hodgson, Duckett propôs uma modificação utilizando uma ilha de prepúcio interno transversa, pediculada, que é anastomosada latero lateralmente à placa uretral preservada (Figura 14). Nessa técnica em que a placa uretral é preservada, delimita-se no prepúcio interno uma faixa de tecido compatível com a extensão da placa uretral. Essa área delimitada do prepúcio interno é dissecada preservando-se sua vascularização. Em seguida ela é transposta para a face ventral do pênis e suturada à placa uretral. Nos casos em que existe hipoplasia da uretra, esta deverá ser aberta longitudinalmente até que se encontre uretra saudável circundada por corpo esponjoso. É possível também transpor o retalho através de uma abertura no mesentério que o nutre ("*buttonhole*"), com isso evitando torções da haste peniana.

Desde o final dos anos 50, Devine e Horton utilizaram enxertos livres oriundos do prepúcio interno que eram tubularizados e confecionados como neouretras naquelas hipospádias severas em que as placas uretrais eram desprezadas. Seus bons resultados não foram reproduzidos por outros autores, mas por 25 anos a técni-

ca foi utilizada por eles. Autores como Hodgson, Asopa e Standoli utilizaram o princípio da tubularização, mas com manutenção da vascularização do segmento tubularizado *in situ*. A partir de 1980, Duckett propôs a técnica da neouretra tubularizada em ilha transversa pediculada do prepúcio.

Séries posteriores evidenciaram maior incidência de complicações como fístulas, estenoses, formação de divertículos quando se usava retalhos tubularizados (em torno de 32-42%).[21,22] A partir de então, os melhores resultados são obtidos com o uso da técnica "*onlay*" na qual se mantém a placa uretral intacta, após retificação da haste peniana.[23]

Figura 14. *Foto da técnica onlay de Duckett mostrando a sutura do retalho pediculado à placa uretral.*



Tratamento das hipospádias sem preservação da placa uretral

Nas situações em que após liberação da haste peniana ainda encontramos curvaturas maiores do que 30 graus da haste peniana, pode haver a necessidade de a placa uretral ser seccionada com o intuito de obtenção da retificação da haste peniana.

Como anteriormente descrito, a técnica do retalho ilhado tubularizado pediculado de Duckett pode ser uma opção, mas em função do alto índice de complicações, a opção de se realizar a correção em dois tempos foi proposta por Bracka.[24,25]

A correção passa por dois momentos distintos. Na primeira etapa normalmente em função de uma curvatura importante, após o desenluvamento da haste peniana, secciona-se a placa uretral de tal forma que o meato uretral primitivo fica situado na base da haste peniana (Figura 15.1). Nesse momento realiza-se as incisões transversas na face ventral da albugínea dos corpos cavernosos, no local de maior flexão dos corpos (Figura 15.2), obtendo-se assim, a retificação da haste peniana. Por vezes, é necessário associar a plicatura dorsal de Baskin para obter a retificação completa. Procede-se a captação de segmento de mucosa bucal, retirada normalmente da face interna do lábio inferior ou da mucosa jugal (Figura 15.3). A infiltração do local da área de mucosa a ser retirada com solução de adrenalina 1:100000 diminui o sangramento durante esta etapa. Após a retirada do segmento de mucosa oral, realiza-se a ressecção da gordura a ela aderida, manobra que exige extremo cuidado para não lesar a mucosa propriamente dita. Uma vez preparado o enxerto, esse tecido é fixado à haste peniana com PDS 7-0 ou Vicryl 7-0, tomando cuidado para que não reste área solta sem um contato mais firme com a albugínea dos corpos cavernosos (Figura 15.4). O curativo é realizado com a aposição de gaze untada com pomada de neomicina/bacitracina sobre a área de enxertia, fixada com pontos de prolene 30 à haste peniana (Figura 15.5). Todo esse conjunto é envolvido por uma segunda camada de gaze e bandagem elástica (Coban®). O curativo deverá manter-se fixo por 6 a 7 dias, quando após esse período deverá ser trocado. Ocorrendo a nutrição do enxerto e sua permanência como leito da futura neouretra, (Figuras 15.6 e 15.7) em 6/8 meses a uretroplastia é realizada (Figura 16).

Em 2004, Macedo e col. publicaram a reconstrução em um único tempo cirúrgico para hipospádias complexas. A Técnica "3 em 1", após secção da placa uretral, utiliza distalmente a mucosa bucal como leito da futura neouretra, associada a retalho pediculado do prepúcio para confecção da face ventral da neouretra e a cobertura da neouretra com túnica vaginal. Com esta técnica o autor alcançou a reconstrução em um só tempo em 60/70% dos pacientes operados.[26,27]

Figura 15. *Técnica de Bracka – Enxerto de Mucosa Bucal 1º Tempo.*

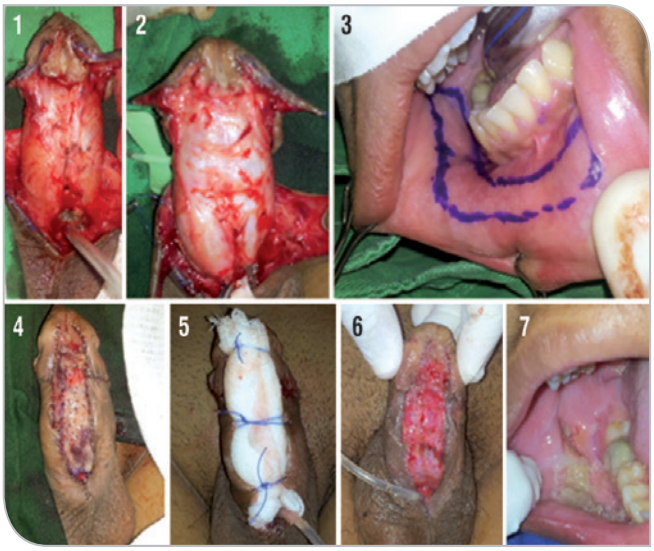


Figura 16. *Técnica de Bracka – 2º Tempo Uretroplastia.*

Complicações

"Não há dúvida de que a cirurgia de hipospádia exteriorizará todas as fraquezas e aumentará a humildade mesmo do melhor dos cirurgiões."
Gough&Ransley

- **Grandes problemas – evitar pequenas soluções** (são mais atrativas, mas menos eficazes)
- **Fístulas persistentes = estenoses constantes**
- **Deiscências persistentes = pele doente** (biópsia para diagnosticar balanite xerótica)
- **Presença de folículo piloso = sempre complicação, presente ou futura**
- **Primeira preocupação = > avaliar uretra existente**

As fístulas são a complicação mais frequente da cirurgia de hipospádia. Na gênese desta complicação podemos citar:

- Linhas de sutura superpostas entre a neouretra e a pele;
- Estreitamento da uretra ou do meato distal ao local da fístula;
- Fluxo urinário irregular, com turbilhonamento, como o que ocorre em divertículos;
- Vascularização comprometida dos *flaps*;

O trajeto fistuloso pode ocorrer precocemente, mas também eventualmente após anos da cirurgia. A correção das fístulas primordialmente se baseia na integridade da uretra distalmente a ela e na ressecção do trajeto fistuloso, com sutura e interposição de barreiras que dificultariam sua recidiva como por exemplo, *flaps* cutâneos desepitelizados, dartos, suturas descasadas e até mesmo flaps de túnica vaginal.[7]

No rigor da execução da dissecção dos tecidos, na delicadeza de sua manipulação, e na sutura subcuticular com material adequado, residem a prevenção da maior parte das complicações. Familiaridade com as técnicas e exposição frequente a casos de hipospádia, são fatores que diminuem muito as complicações pós-operatórias.

Referências

1. Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ. Hyposbpadias trends in two US surveillance systems. Pediatrics 1997;100:831.
2. Gatti JM, Kirsch AJ, Troyer WA et al. Increased incidence of hypospadias in small-for-gestational age infants in a neonatal intensive-care unit. BJU Int 2001; 87:548.
3. Fredell L, Kockum I, Hansson E et al. Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight. J Urol 2002; 167:1423.
4. Fisch H, Golden RJ, Libersen GL et al. Maternal age as a risk factor for hypospadias. J Urol 2001; 165:934.
5. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe P. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone.with diagnostic and possible therapeutic applications. Endocr Rev 2001; 22:657.
6. Baskin LS. Hypospadias and urethral development. J Urol 2000; 163:951.
7. SnodgrassWT,Shukla AR, Canning DA – Hypospadia, chapter 71, The Kelalis-King-Belman Textbook of clinical Pediatric Urology, pg1205-1238,2007.
8. Duckett JW. Hypospadias. In: Walsh C, Retik AB, Vaughan D, Wein AJ, eds. Campbell's Urology, 7th edn, Vol 2. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 2094–6.
9. Schultz JR, Klykylo WM, Wacksman J. Timing of elective hypospadias repair in children. Pediatrics 1983;71:342.
10. Psychosexual Adjustment of children and adolescents after different types of hypospadias surgery: a norm-related study –MureaU – Journal of Urology vol 154,1902-1907 – nov 1995.
11. Bastos AN, Oliveira LRS, Ferrarez CEPF, Figueiredo AA, Favorito LA, Netto JMB.Structural Study of Prepuce in Hypospadias—Does Topical Treatment With Testosterone Produce Alterations inPrepuce Vascularization?-J Urol 2011185,2474-2478.
12. Warren Snodgrass – Curso sobre Hipospádia– AUA 2012.
13. Tsur H, Shafir R, Shachar J et al. Microphallic hypospadias: testosterone therapy prior to surgical repair. Br J PlastSurg 1983; 36:398.
14. Baskin LS, Erol A, Li YW et al. Anatomical studies of hypospadias. J Urol 1998; 160:1108.
15. Duckett JW, Baskin LS.Hypospadias. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME, eds. Adult and Pediatric Urology, 3rd edn. St. Louis: Mosby, 1996.
16. Duckett JW. Hypospadias. In: Walsh C, Retik AB, Vaughan D, Wein AJ, eds. Campbell's Urology, 7th edn, Vol 2. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 2094–6.
17. Snodgrass W, Patterson K, Plaire JC et al. Histology of the urethral plate: implications for hypospadias repair. J Urol 2000; 164:988.
18. Duckett JW. MAGPI (meatoplasty and glanuloplasty): a procedure for subcoronal hypospadias. UrolClin North Am 1981; 8:513.
19. Snodgrass W. Tubularized, incised plate urethroplasty for distalhypospadias. J Urol 1994; 151:464.
20. Duckett JW. Hypospadias. In: Walsh C, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA, eds. Campbell's Urology, 5th edn, Vol 2. Philadelphia: WB Saunders, 1986: 1969-99.
21. Wiener JS, Sutherland RW, Roth DR et al. Comparison Hypospadias 1237 ofonlay and tubularized island flaps of inner preputial skin for the repair of proximal hypospadias. J Urol 1997; 158:1172.
22. Elbakry A. Complications of the preputial island flap-tube urethroplasty. BJU Int 1999; 84:89.
23. Hollowell JG, Keating MA, Snyder HM,Duckett JW. Preservation of the urethral plate in hypospadias repair: extended applications and further experience with the onlay island flap urethroplasty. J Urol 1990; 143:98-101.
24. Bracka A. A versatile two-stage hypospadias repair. Br J PlastSurg 1995; 48:345.
25. Bracka A. Hypospadia repair: the two stage alternative. B J Urol 1995,76,Suppl.3,31-41.
26. Macedo A Jr, Srougi M: Onlayurethroplasty after sectioning of the urethral plate: early clinical experience with a new approach - the 'three-in-one' technique. BJU Int, 93(7): 1107-9, 2004.
27. Macedo A Jr. Re: Combined buccal mucosa graft and local flap for urethral reconstruction in various forms of hypospadias. J Urol, 2006 May; 175(5):1966.

Capítulo 144

Dr. Jorge Hallak

Microcirurgia dos dutos deferentes

Palavras-chave: espermatozoides, reversão de vasectomia, vasovasoanastomose, vasoepididimoanastomose, microcirurgia

Introdução

As reconstruções microcirúrgicas do trato reprodutivo masculino tiveram, nos últimos 100 anos, progressos enormes, com resultados cada vez mais surpreendentes. Particularmente foram difundidas e tornadas mais acessíveis a um número cada vez maior de urologistas nos últimos 20 anos e constituem um tipo de abordagem com alto índice de sucesso e que mais satisfação traz ao casal e ao uroandrologista.

A obstrução dos dutos que conduzem o produto dos testículos e dos epidídimos é uma causa muito comum de infertilidade masculina potencialmente reversível com excelentes resultados custo-benefício e sem riscos à prole e à mãe. A obstrução dos dutos que transportam o fluido proveniente dos testículos e dos epidídimos atinge ao redor de 7,5% dos homens e pode ocorrer em qualquer local ao longo dos dutos que conduzem o fluido seminal. As etiologias da obstrução são didaticamente divididas de acordo com sua natureza e causa direta entre: congênitas, inflamatórias/infecciosas, traumáticas, iatrogênicas e idiopáticas. Geralmente quando se pressupõe que a causa é idiopática, hoje sabemos poder se tratar de casos nos quais está envolvido um gene da fibrose cística (ex.: duto deferente presente, mas virtual, malformações dos dutos deferentes, epidídimos, vesícula seminal, duto ejaculatório intraprostático, etc.) e é de difícil diagnóstico caso o profissional não esteja focado que a possibilidade é real e concreta. As causas incluem agenesia congênita, ausência segmentar ou hipoplasia do sistema dutal de um ou dos dois deferentes, estenose dos dutos deferentes posteriores a quadro infeccioso, obstrução funcional, iatrogenias e pós-vasectomia.

Os dutos podem ser congenitamente ausentes. Esse quadro pode ou não ser acompanhado de hipoplasia ou menos comumente aplasia das vesículas seminais, ampola do duto deferente somado ou não a hipoplasia, ausência segmentar ou agenesia dos epidídimos. Malformações do sistema reprodutivo no qual estejam combinações de anormalidades devem ser pensadas nos pacientes inférteis com azoospermia, mesmo naqueles que ao exame físico sejam palpados um ou até mesmo os dois dutos deferentes em todo o trajeto escrotal.

Atenção especial pelo urologista e/ou andrologista deve ser dada ao exame físico inicial do conteúdo escrotal de um paciente que se apresente com azoospermia e com volume baixo do ejaculado (< 1,5 mL). Na fibrose cística em que há ausência das vesículas seminais; o sêmen não coagula e pode ter ausência de frutose. Portanto, nas análises seminais iniciais (mínimo de duas em pacientes inférteis) feitas em Laboratório de Andrologia Especializado, já podem trazer indicativos importantes que orientem o especialista a já fazer o diagnóstico dessa patologia. Deve ser lembrado que pelo menos dois terços dos pacientes com agenesia bilateral dos dutos deferentes têm pelo menos uma mutação genética que existe na população com fibrose cística – FC (do inglês: "CFTR – *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Gene*"). A grande maioria desses pacientes não apresenta o fenótipo esperado e manifestações clínicas da FC, sendo a agenesia dos dutos deferentes e/ou outras malformações do trato reprodutivo a manifestação mínima da doença.

A história e o exame físico podem sugerir fortemente a causa da azoospermia e o exame físico tem início com a palpação cuidadosa de todo o conteúdo escrotal e em particular do duto deferente, desde a cauda do epidídimo até

o momento em que ele deixa de ser palpável quase saindo do escroto em direção ao anel inguinal externo. Importante que se fixe uma das mãos e com a outra se palpe cada centímetro do duto deferente para que sejam identificadas ausências segmentares, obstruções, estenoses, etc. Depois procede-se a palpação de todo o epidídimo e do testículo. O toque retal deve ser sempre realizado em pacientes nos quais haja suspeita de qualquer possibilidade de anormalidades das vesículas seminais e próstata. Agenesia renal unilateral deve ser um indicativo de alguma alteração nessa linha de raciocínio. A agenesia congênita dos dutos deferentes é a manifestação mínima da fibrose cística, doença autossômica recessiva com potenciais graves e consequências para o feto se não for diagnosticada e em especial se este paciente prosseguir a reprodução assistida sem diagnóstico (Fluxograma 1 – tabelas 1 e 2).

Fluxograma 1. *Azoospermia - Fluxograma de Conduta.*

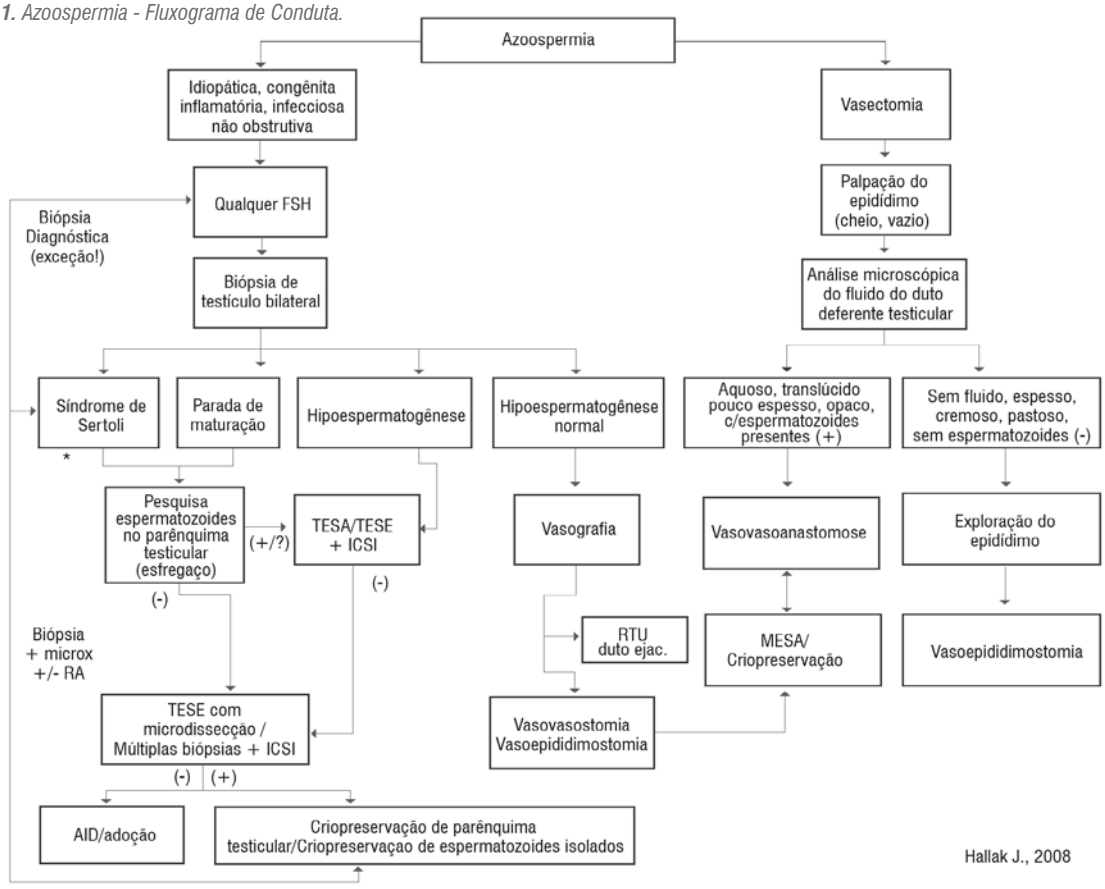


Tabela 1. *Alguns fios de sutura para VV ou VE.*

Fabricante	Cód. da Agulha	Espessura do fio	Nº do catálogo	Ponta da agulha	Comprim. agulha (mm)	Diâmetro do fio (micra)	Curvatura da agulha	1 ou 2 agulhas	Comprim. do fio (cm)
Polysuture	CC6,5	9-0**	NPM6590	Cilíndrica	6,5	150	160º	1	13
Polysuture	CC5	10-0**	NPM7010	Cilíndrica	5,0	150	160º	1	13
Polysuture	CE6,5	9-0*	NP6590	Espátula	6,5	150	160º	2	30
Polysuture	CE6,5	10-0**	NP5510	Espátula	6,5	150	160º	2	30
Ethicon	CS-160-6	9-0*	9011G*	Espátula	5,5	150	160º	2	30
Ethicon	TG-160-4	9-0*	7723*	Espátula	4,3	100	160º	2	20
Ethicon	VAS-100-4	9-0*	2890G*	Espátula	5,1	100	135º	2	15
Ethicon	TG-160-4	10-0**	7011**	Espátula	4,3	100	160º	2	20
Ethicon	VAS-100-3	10-0**	2879G**	Espátula	4,3	100	160º	2	15
Sharpoint	DRM5	9-0*	AA-2544	Espátula	5,0	100	135º	2	13
Sharpoint	DRM4	10-0**	AA-2507	Espátula	4,0	70	135º	2	13
Sharpoint	BRM-5	10-0***	AA-2492	Espátula	4,8	70	Bicurva	2	2,5
Davis-Geck	1851-38**	10-0*	TE-100	Espátula	5,0	100	135º	1	8

** Camada seromuscular durante a VV e VE; **Camada mucosa durante a VV (2 planos) e VE; ***Camada mucosa durante a VE*

Tabela 2. *Parâmetros a serem considerados como diferencial de azoospermias.*

	Hipogonadismo		Eugonadismo	
	Hipergonadotrófico (Falência testicular primária)	Hipogonadotrófico (Doença hipotalâmica - hipofisária)	Falência na espermatogênese	Obstrução
Volume testicular (mL)	↓↓	↓	nl/↓	nl
FSH (ng/mL)	↑↑	↓	nl/↑ (grande variação)	nl
LH (ng/mL)	↑↑	↓	nl/↑	nl
Testosterona (ng/mL)	↓	↓↓	nl	nl
PRL (ng/mL)	(nl↑)	↓	nl	nl
Inibina B (pg/mL)	↑↑ (marcador + precoce)	↓	nl	nl
Volume do ejaculado (mL)	(nl↓)	nl	nl	↓
Frutose seminal (mg %)	nl	nl	nl	↓

Acrescente-se ao exposto acima que a agenesia congênita dos dutos deferentes não é restrita a homens com fibrose cística, devendo ser suspeita em todos os homens saudáveis também. Como dito, a avaliação genética demonstra que eles podem ter alterações em pelo menos um gene associado a fibrose cística. Nesses casos, a parceira deve ser obrigatoriamente testada para alterações genéticas também e se ela for portadora, o casal deverá procurar aconselhamento genético antes de qualquer tentativa reprodutiva.

A infecção do trato reprodutivo por agentes bacterianos agudos ou crônicos pode levar, mais comumente do que o imaginado, a quadros obstrutivos ou com estenose parcial dos dutos deferentes e dutos ejaculatórios intraprostáticos. Importante citar que essas estenoses pós-infecciosas podem ser resolvidas com o restabelecimento da fertilidade natural por meio de reconstruções microcirúrgicas, não sendo necessário o uso indiscriminado de técnicas de reprodução assistida. No Brasil não se pode esquecer de mencionar a epididimite tuberculosa e as infecções por gonorreia, que progridem para epididimite obstrutiva. Porém, como agente mais comum deve-se colocar as infecções por *Chlamydia trachomatis* e também por *Escherichia coli*.

Quando se fala em obstrução epididimária iatrogênica, deve-se lembrar das correções de hidrocele nas quais a túnica vaginal interna é ressecada e frequentemente a parte restante é fixada envolvendo-se o epidídimo, causando processo inflamatório intenso e consequente obstrução.

A vasectomia bilateral com caráter de esterilização voluntária e método anticoncepcional é a causa que lidera como fator de obstrução dutal nos homens (Figura 1 e 2). Nos Estados Unidos da América (EUA) são realizadas aproximadamente 550.000 vasectomias por ano e estima-se que cerca de 6 a 8% desses homens procurem a reversão microcirúrgica da vasectomia como primeira opção reprodutiva, por ter melhor custo-benefício e não apresentar riscos de gravidez múltipla, parto prematuro, malformações congênitas ou riscos com a indução hormonal na esposa.

Figura 1.

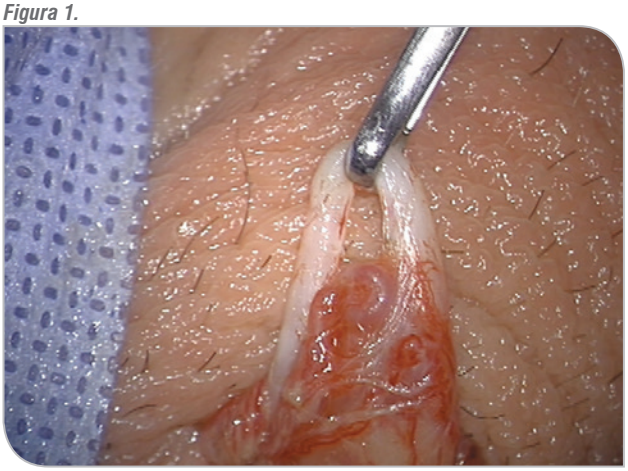
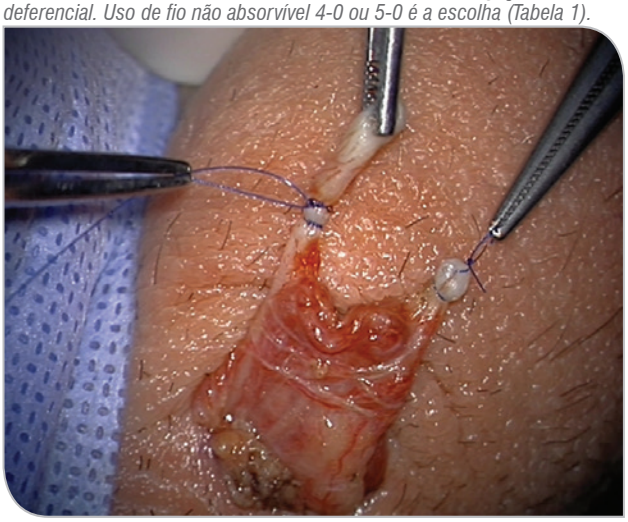


Figura 2. *Detalhes da cirurgia de vasectomia: importante o urologista realizar uma vasectomia preferencialmente com preservação do feixe vasculonervoso. Deve ser realizada a uma distância de pelo menos a 2,5 – 3,0 cm da cauda do epidídimo, preservando a irrigação da artéria deferencial. Uso de fio não absorvível 4-0 ou 5-0 é a escolha (Tabela 1).*



No Brasil, no ano de 2009 foram reportadas ao Ministério da Saúde aproximadamente 35.000 vasectomias feitas pelo SUS (Sistema Único de Saúde), não computadas aí as vasectomias habitualmente feitas em clínicas privadas; sabendo-se que esta prática médica é aceita pela comunidade médica, bem como pela sociedade civil. Considerando-se as diferentes condições em que a vasectomia é realizada, e pela complexidade anatômica e dimensões do trato reprodutivo masculino desde a sua formação embriológica, as microcirurgias para reconstrução do trato reprodutivo pós-vasectomia são procedimentos técnica e potencialmente complexos.

A vasectomia bilateral como procedimento de esterilização voluntária masculina ganhou força no Brasil após a Lei nº 9.263 de 12 de janeiro de 1.996, que trata do planejamento familiar e da paternidade responsável. O Urologista está numa situação confortável como o profissional médico mais requisitado para realizar a vasectomia, em particular após a resolução nº 1.901 de 9 de julho de 2009 do Conselho Federal de Medicina no uso de suas atribuições conferidas pela Lei nº 11.000, de 15 de dezembro de 2004, que diz: *"Art. 4º- O médico que se propõe a realizar um procedimento de esterilização masculina, deve estar habilitado para proceder a sua reversão"*.

Isto coloca o urologista com treinamento microcirúrgico adequado, numa situação privilegiada para realizar ambos os procedimentos.

Dessa forma é imperativo que os urologistas se aperfeiçoem e estabeleçam forte presença junto ao casal infértil por todas as formas disponíveis.

Os urologistas devem ter uma atuação marcante no sentido de orientar os casais sobre os riscos envolvidos ao optar por técnica de reprodução assistida em vez de restabelecer a fertilidade natural por meio da reconstrução do trato genital, lembrando também que uma vez feita a microcirurgia o casal tem chance de expor a parceira a sêmen de boa qualidade por tempo suficiente para não somente uma gestação, mas também por ser melhor em termos de resultados de gravidez, custo por nascimento vivo, taxas de malformação congênita maiores iguais às da população em geral (1,6% *versus* aproximadamente 6,8% ou mais como na reprodução assistida).

Muitas vezes observa-se o simples encaminhamento de um paciente com "azoospermia" *sensu latu* que invariavelmente em nosso país será submetido a uma "punção" dos epidídimos ou dos testículos e prosseguirá a ICSI sem nenhuma investigação a não ser um simplório "espermograma".

Os procedimentos microcirúrgicos se tornaram um componente importante das opções que o urologista moderno deve ter ao seu alcance. O conhecimento sólido de princípios microcirúrgicos, ajuda o urologista na sua atividade cirúrgica diária, seja ela qual for. Por exemplo, o cuidado diferenciado na manipulação dos tecidos e uso adequado do eletrocautério, bem como a correta e precisa colocação das suturas e fios que somente a visão proporcionada pelo microscópio cirúrgico oferece, dá outra perspectiva ao cirurgião nos atos cirúrgicos do dia a dia.

Aprender e utilizar a microcirurgia requer paciência e prática. Detalhes de campo visual e movimento fino motor são diferentes daqueles utilizados em qualquer outro tipo de procedimento cirúrgico (Figura 3 e 4). Não se pode querer aprender microcirurgia sem dedicação e prazer, pois as habilidades necessárias serão obtidas após muito tempo em busca da perfeição. Portanto, aprender de forma correta os princípios básicos é o único caminho para o garantido sucesso futuro. É prioritário que se faça treinamento experimental, antes de "embarcar" em procedimentos complexos das situações reais com pacientes (Figura 5, 6 e 7).

Figura 3. *Material para qualquer microcirurgia do duto deferente.*

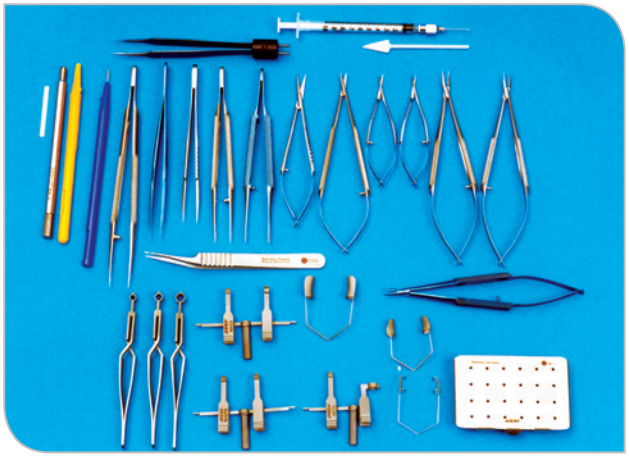


Figura 4. *Exemplos de fios microcirúrgicos com agulhas adequadas.*

Figura 5. *Importante o treinamento prévio em microcirurgia em laboratório experimental adequado.*

Figura 6. *Curso básico de microcirurgia conduzido na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.*

Figura 7. *Detalhes do treinamento em borracha e depois em duto deferente.*

Revisão da anatomia

Para se entender os procedimentos de cirurgia reconstrutiva e/ou desobstrutiva necessárias para restaurar o trato seminal obstruído e/ou interrompido, é importante ter-se o conhecimento da anatomia e fisiologia do sistema de canalização eferente. Espermatozoides maduros são produzidos pelos túbulos seminíferos e liberados no lúmen tubular. Eles são drenados para a "*rete testis*", uma área dentro do mediastino testicular posterior onde uma rede de dutos anastomosados emite os dútulos eferentes. Os dutos eferentes migram até a cabeça do epidídimo para marcar o início do túbulo epididimário. Importante salientar que são de 6 a 11 dútulos eferentes entrando em locais distintos da cabeça do epidídimo para formar o túbulo epididimário que, portanto, tem várias fontes de alimentação na cabeça do epidídimo.

O túbulo epididimário é uma estrutura de paredes finas altamente torcidas que mede aproximadamente 5 a 6 metros de comprimento do começo ao fim, na espécie humana. Grosseiramente, o epidídimo é dividido em 3 regiões: a cabeça, o corpo e a cauda; na verdade possui múltiplas subdivisões com base na função de cada segmento. Na terminação da cauda do epidídimo, o túbulo emerge como "duto deferente". O duto deferente possui algumas circunvoluções marcantes em sua proximidade terminal, mas se torna uma estrutura reta. O duto deferente possui uma parede muscular espessa que é vital para a propulsão do conteúdo do duto através da ampola do duto no ato da ejaculação. O duto deferente viaja para fora do escroto, através dos anéis inguinais, cruza o ureter e passa posteriormente ao ligamento umbilical medial para se insinuar por trás da bexiga onde se torna mais dilatado e forma a ampola do deferente. Um segmento estreito, o duto ejaculatório, entra na próstata e termina na uretra prostática, bilateralmente.

O epidídimo possui múltiplas e sofisticadas funções nos mamíferos placentários com escroto e uma espermatogênese mais diferenciada que os mamíferos mais filogeneticamente primitivos. De maneira simplista e para melhor entendimento, o epidídimo possui quatro funções mais significativas: maturação dos espermatozoides, transporte, concentração e armazenamento. Estudos mostram que o trânsito na porção proximal é fundamental para a maturação espermática. E é neste segmento que ocorre a maturação espermática em que o epidídimo tem importância nos resultados microcirúrgicos.

Ainda há muito desconhecimento, mas ao mesmo tempo tem havido muitos avanços sobre a fisiologia epididimária. A prática microcirúrgica mostra que a anastomose do duto deferente à cabeça do epidídimo confere menor taxa de gravidez do que anastomose nos dois terços mais distais do epidídimo, isto em função de o túbulo epididimário ter menor diâmetro na cabeça do que no corpo e na cauda, mas também em função dos eventos fisiológicos descritos. Portanto, as chances de gravidez e nascimento vivo dependem diretamente da distância percorrida pelos espermatozoides dentro do túbulo epididimário. Isto é verdade para gravidez natural e também para reconstruções microcirúrgicas. A cauda do epidídimo parece não ter um papel tão significativo no desenvolvimento de características de membrana do espermatozoide e mecanismos de reconhecimento espermatozoide-oócito, mas é o local fisiológico de armazenamento antes da emissão e ejaculação.

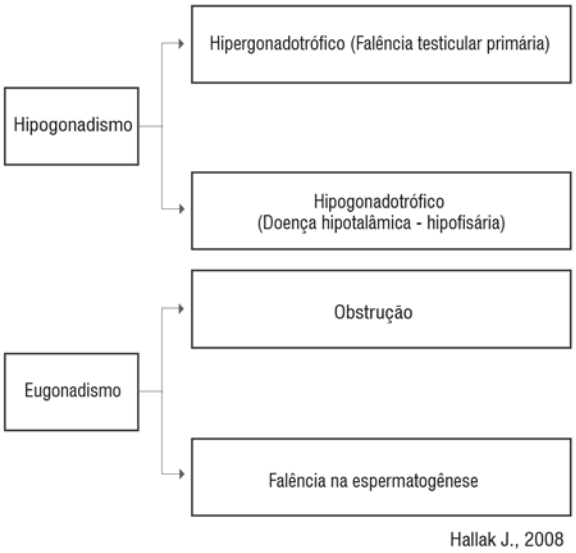
O epidídimo exerce o papel de ser o local onde há um papel combinado entre a fisiologia e a expressão gênica e sua segmentação obedece a segmentos anatomicamente distintos e fisiologicamente relevantes e diferentes, separados por septos de tecido conectivo.[1,2] Macromoléculas liberadas em um segmento podem ser retidas naquele determinado segmento e têm função específica nele próprio. As transcriptomas epididimárias são reguladas numa forma segmentar. O epidídimo do rato e humano podem ser fisiologicamente divididos em até 11 segmentos.[3] Milhares de genes individuais são expressos nos diversos segmentos, num padrão que vai do segmento mais proximal ao mais distal, com funções absolutamen-

te distintas. A inibição da expressão desses genes por algum motivo, pode alterar a maturação espermática, isto pode ser avaliado de forma simples pelo fato de que a motilidade espermática se inicia na cauda do epidídimo.[4] Como exemplo simples, os hormônios esteroides têm um papel importante na função epididimária, e dentre eles a função da prostaglandina e prostaglandina D2 sintetase[5] na expressão da transcriptona no papel do caminho metabólico conhecido como "*sonichedgehog (SHH)*".[6,7] Esta breve introdução tem o objetivo de colocar ao cirurgião a importância da fisiologia do local de sua atuação, sendo relevante este conhecimento para determinar em última análise a estratégia cirúrgica e poder analisar os resultados e dar prognóstico aos pacientes.

Considerações sobre azoospermias obstrutivas

As azoospermias devem ser diferenciadas entre obstrutivas e não obstrutivas. No caso de pacientes com volume e consistência dos testículos normais (volume ao redor de 20 a 21,7 mL) e, portanto, eugonádicos (ver fluxograma abaixo) a diferenciação é entre obstrução ou alterações na espermatogênese. No caso de pacientes com hipogonadismo (volume testicular menor que 18 a 20 mL), consistência amolecida com ou sem elevação do FSH e LH, podem ser inicialmente classificados como hipogonadismo hipergonadotrópico (testicular ou primário) ou hipogonadismo hipogonadotrópico (central, secundário a medicamentos, etc.), conforme fluxograma 2:

Fluxograma 2.

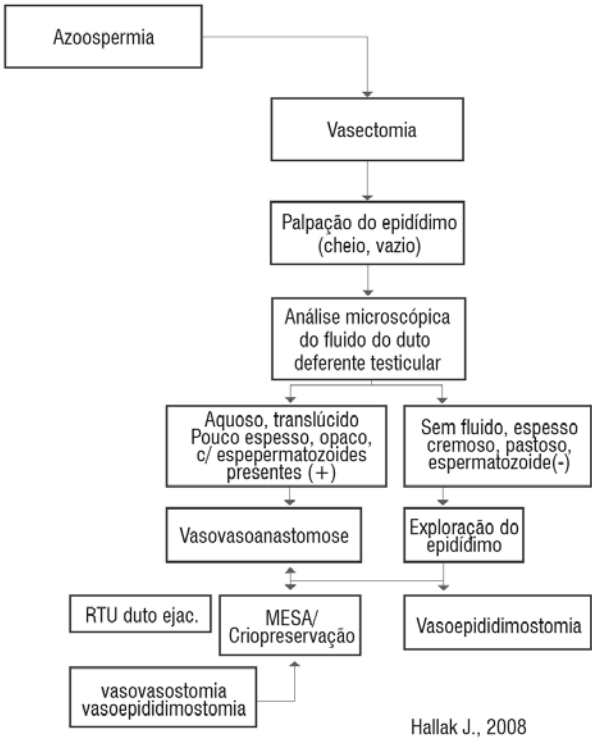


Hallak J., 2008

Na avaliação prévia à obtenção dos espermatozoides antes de se iniciar o tratamento, faz-se necessário observar se a causa da azoospermia é obstrutiva ou não obstrutiva. Também é necessário que se exclua como causa da azoospermia a ejaculação retrógrada e outras anormalidades ejaculatórias. Indivíduos com alterações funcionais podem ser tratados com terapia comportamental, medicamentosa, estimulação vibratória ou eletroestimulação. A presença de testículos de tamanho normal com epidídimos cheios com ou sem áreas endurecidas ou ausência de dutos deferentes podem apontar para a presença de azoospermia obstrutiva.

Azoospermia obstrutiva: Fluxograma de conduta microcirúrgica (Fluxograma 3)

Fluxograma 3.



Hallak J., 2008

Deferentografia

A vasografia permanece como o "padrão ouro" para a localização exata da obstrução dos dutos deferentes e dutos ejaculatórios e pode ser feita somente com soro fisiológico, injetando-se 5 a 10 mL de solução fisiológica com um jelco plástico de calibre 24G inserido delicadamente na luz distal da vasotomia ou do duto deferente seccionado. Este volume de SF é suficiente para fazer a lavagem da luz do duto deferente daquele lado até a passagem pelo duto ejaculatório intraprostático ipsilateral e chegar à uretra prostática. A principal indicação envolve a localização da obstrução; mesmo nos casos em que seja claro o local da vasectomia deve-se sempre, antes de se começar a reconstrução, ter-se a certeza de que não há outra obstrução mais acima. Excluindo-se a região de vasectomia prévia, o local mais comum é o epidídimo.

Além disso, a correção de uma obstrução distal dos dutos ejaculatórios falhará na presença de obstrução no nível do epidídimo. Dessa forma, a presença de fluido seminal na luz do deferente deve ser documentada por meio da aspiração de fluido do sítio proximal da vasotomia, e este fluido deve ser obrigatoriamente analisado quanto a presença de espermatozoides inteiros, somente cabeça ou somente a cauda e quando se utiliza o microscópio na sala de cirurgia. Há várias maneiras de se realizar esse procedimento. Uma delas é a vasotomia aberta na junção das porções reta e convoluta do deferente escrotal, com fechamento microcirúrgico; outra é a punção do deferente com uma agulha de linfangiografia de 30 gauge e injeção de soro fisiológico ou, menos frequentemente, de meio de contraste diluído. Nós preferimos a técnica de punção. A interpretação de uma vasografia formal é fácil, uma vez que se identifica o sítio da obstrução.

Vasovasoanastomose (VV)

Vasovasoanastomose e vasoepididimostomia são procedimentos cirúrgicos designados para correção de uma obstrução no trato genital masculino. A segurança e eficácia da vasectomia para controle de nascimento têm contribuído para uma crescente demanda de reversão de vasectomia; até 6% dos homens solicitarão a restauração da fertilidade em função de mudanças das circunstâncias de vida, tal qual novo casamento, óbito de uma criança ou mudança de planos, geralmente associada a melhoria socioeconômica.

Embora a reversão de vasectomia seja usualmente encarregada de restaurar a fertilidade, eventualmente poderá ser requisitada para aliviar a dor, tal como aquela obtida na síndrome da dor pós-vasectomia. Enquanto a vasta maioria de procedimentos de VV e VE é para reversão de obstrução intencional, outras indicações para esses procedimentos incluem correção epididimária ou obstruções dos dutos deferentes decorrentes de infecções genitais por alguns organismos, como *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia* ou *Mycoplasma tuberculosis*. Adicionalmente, obstruções dos dutos deferentes ou do epidídimo podem ser resultado de iatrogenias relacionadas a cirurgias escrotais ou inguinais, especialmente durante os primeiros anos da infância ou pela colocação de tela sintética para correção de hérnias inguinais.

Descrição sucinta do procedimento

Considerações cirúrgicas gerais

As microcirurgias para reversão de vasectomia podem ser realizadas como cirurgias ambulatoriais e/ou hospitaldia. Em casos nos quais o intervalo de obstrução dos vasos deferentes é curto (menos de 10 anos), é razoável e até aceitável iniciar-se a cirurgia sob anestesia local com sedação anestésica em ambiente controlado cirúrgico, pois é menos provável que requeiram uma anastomose no epidídimo. Pode-se iniciar o procedimento com incisões na pele após anestesia local com xilocaína a 1%. Uma vez que o duto deferente é isolado, bupivacaína diluída para ¼ é injetada na bainha dos dutos deferentes para permitir a extensão da duração da anestesia. No cenário em que uma VE se faz necessária, ou em pacientes cujo nível de ansiedade possa acarretar problemas ao procedimento sob anestesia local, a anestesia geral **é** preferida.

Em minha opinião, tenho total preferência pela anestesia geral como melhor opção anestésica, em particular no caso de o microcirurgião ter o hábito de realizar a anastomose em dois planos e para evitar que a respiração do paciente faça o abdômen se movimentar, dificultando o procedimento.

Atenção especial deve ser dada à posição intraoperatória do paciente, já que VV simples podem exigir 2,5 a 3,5 horas de tempo operatório, e a VE frequentemente requer até 4 horas e mais ainda se for bilateral. Todos os pontos de pressão devem ser cuidadosamente preenchidos e os braços do paciente devem ser mantidos a um ângulo inferior a 45º para minimizar os riscos de lesão no plexo braquial. Dispositivos de compressão pneumática intermitente podem e devem ser colocados em ambas as panturrilhas para prevenção de trombose venosa profunda ou necrose do calcanhar no caso de pacientes diabéticos ou com alterações vasculares.

A incisão cirúrgica é realizada sobre o local da vasectomia, quando esta for palpável ou identificável. A presença de granuloma facilita a identificação do local a ser incisado. No Brasil, uma grande parte das vasectomias não segue o padrão de recomendação de se utilizar fios inabsorvíveis, e como consequência o local da vasectomia fica menos evidente. Nesse caso, recomenda-se uma incisão longitudinal em cada hemiescroto na direção do anel inguinal superficial, permitindo o acesso a uma secção mais longa do duto deferente, que é especialmente importante quando longos segmentos do deferente estão faltando, ou em reconstruções repetidas, nas quais a mobilização do deferente pode ser difícil. Nos casos fáceis, as incisões medem de 2 a 3 cm de comprimento e somente as extremidades do duto deferente são exteriorizadas através da incisão da pele, juntamente com um segmento para reparo e controle vascular. Se uma VE for necessária, ou se um grande segmento do deferente é ausente, uma incisão maior na pele é feita para permitir a exteriorização dos testículos, podendo inclusive endereçar até o anel inguinal externo. Incisão na rafe do escroto é uma má opção para qualquer procedimento bilateral na região escrotal, dificultando o acesso aos dois lados e deve ser evitada.

Caso haja alguma alteração de consistência nos testículos, história de algum evento que prejudique a fertilidade na vida do indivíduo após ter tido os filhos e feito a vasectomia, presença de varicocele significativa, uso crônico de medicamentos, drogas, exposição a gonadotoxinas, trauma escrotal e etc., pode-se e, preferencialmente, deve-se realizar concomitantemente uma biópsia de testículo bilateral para se ter uma avaliação da espermatogênese dos dois tes-

tículos e obter-se mais elementos para dar uma maior probabilidade de sucesso para o paciente no pós-operatório. Importante neste caso um médico patologista qualificado para fazer a leitura da histopatologia testicular e armazenar os fragmentos em líquido de Bouin ou Dubosque-Brasil por 30 a 40 minutos antes de serem transferidos para frascos contendo formol.

Deferentografias com contraste não são rotineiramente realizadas, a não ser que haja alta suspeita de uma obstrução dos vasos deferentes em topografia inguinal ou retroperitoneal, mas deve ser rotina a introdução de cateter de gelco plástico, do tipo Angiocath, calibre 24G com 5-10 mL de solução fisiológica para promover a lavagem do duto deferente distal até a uretra prostática e eventualmente identificar alguma obstrução acima e além de onde havia o achado de obstrução inicial; obstrução que pode ter sido originada pelo uso de eletrocautério acima do local de secção do deferente ou por outro motivo (ex.: infeccioso). Caso haja dificuldade da introdução do soro fisiológico, procede-se a uma deferentografia formal com 5 a 10 mL de contraste diluído a 50%, obtendo-se fluoroscopia ou radiografia simples para demonstrar o local da obstrução. A obstrução do deferente também pode ser confirmada por meio da passagem de um fio de prolene 2-0 na extremidade distal do duto e avaliação do comprimento da passagem livre até o ponto de interrupção.

A microcirurgia envolve um trabalho muito fino e delicado. Por isso, somente será capaz de desenvolver o trabalho adequadamente, se:

- 1º O cirurgião estiver em bom estado de espírito naquele dia;
- 2º Puder trabalhar confortavelmente no ambiente cirúrgico e sem estresse de tempo ou falta de condições adequadas;
- 3º Souber usar as mãos no posicionamento adequado, para dominar o controle fino evitando tremores e movimentos bruscos;
- 4º Tiver microscópio cirúrgico em boas condições, e absolutamente bem ajustado para trabalhar naquele indivíduo em particular;
- 5º Tiver à disposição instrumentos de qualidade e souber como mantê-los em boas condições.

Com relação às chances de uma anastomose ter sucesso, dois princípios operatórios gerais devem ser seguidos. Primeiro, a anastomose, se VV ou VE, deve ter mobilização suficiente do duto para permitir a anastomose sem tensão. As extremidades do duto deferente devem ser mobilizadas com seu pedículo vascular para minimizar o risco de estenose posterior da anastomose. Segundo, a anastomose deve ser absolutamente à prova de extravasamentos do interior do duto para fora do lúmen. Pequenas quantidades de extravasamento de fluido seminal no período de pós-operatório permitem a formação de granuloma espermático, com indução de inflamação e reação antígeno-anticorpo, que pode obstruir parcial ou totalmente a anastomose e resultar em estenose tardia que pode se traduzir por uma reversão de vasectomia com motilidade espermática sempre baixa.

Técnicas de VV reconstrutiva

O procedimento começa com uma pequena incisão escrotal, como descrita acima para dissecar o duto deferente com seu pedículo do tecido fibroso circunjacente. O uso de eletrocoagulação bipolar com baixo poder de cauterização é amplo e cuidadoso para se obter hemostasia perfeita e minimizar lesões ao redor das estruturas. Depois que o duto deferente foi suficientemente mobilizado, o local da vasectomia é ressecado. É fundamental que o deferente seja ressecado até a obtenção de tecido saudável para minimizar a chance de estenose pós-operatória. Fluido do duto deferente proximal é examinado com uso de microscópio óptico a partir de uma lâmina de microscopia estéril trazida ao campo operatório e colocada em contato com o líquido do coto testicular. A presença de espermatozoides é associada com um melhor prognóstico de fertilidade futura, embora líquido claro, cristalino e abundante sem espermatozoides também possa predizer um bom resultado para VV. Se espermatozoides forem identificados, esse líquido poderá ser criopreservado para uso futuro em fertilização *in vitro*, no caso de falha do procedimento.[8,9]

A VV pode ser realizada sob a lupa ou microscópio, mas a literatura aponta para resultados bem melhores com magnificação com microscópio cirúrgico. Técnicas de VV macrocirúrgicas, que não utilizam magnificação óptica, foram descritas no passado, mas esses procedimentos apresentam taxas de insucesso proibitivas, e são agora consideradas de natureza histórica.[10] Duas das técnicas mais aceitas, a técnica de plano único modificada, e a técnica de anastomose em dois planos, serão descritas abaixo. Ambas oferecem taxas de sucesso comparáveis em mãos experientes, embora seja claro que a anastomose em 2 planos ofereça alinhamento mais preciso das mucosas.

Vasovasoanastomose (VV) em plano único modificada

A VV em plano único foi popularizada por Schmidt[10] e pode ser realizada sob lupa com limitações extremas, ou microscópio cirúrgico de magnificação, como técnica de absoluta preferência. As extremidades saudáveis do duto deferente são trazidas em oposição para preparação da anastomose. Alguns cirurgiões prendem as extremidades do duto em um grampo de aproximação para facilitar a anastomose. A prática deste autor é colocar uma sutura prolene 6-0 no tecido adjacente ao deferente na base de cada duto e distante pelo menos uns 4 cm do local da anastomose. Esta é fixada de forma a permitir a realização de uma anastomose sem tensão.

A anastomose é realizada por meio da aplicação de seis a oito pontos de nylon 9-0 através de toda a espessura de cada extremidade do duto deferente. Em seguida, suturas de nylon 9-0 adicionais são colocadas no tecido seromus-

cular entre cada ponto total, com mais alguns pontos. É crucial que esses pontos na camada externa não entrem no lúmen, pois poderiam inadvertidamente atingir o plano mucoso posterior e obstruir a anastomose.

Uma segunda camada externa aproximando os tecidos peridutais com fio de prolene 6-0 ou 7-0 é muito importante para diminuir ainda mais a tensão da anastomose. Portanto, a VV em plano único, tem na realidade, dois planos.

É muito pouco recomendável a técnica de se dar 4 pontos cardeais totais nos dutos deferentes, pois os resultados de sucesso são insignificantes.

VV formol e padrão em dois planos

Na técnica de duas camadas, são dados seis a oito pontos com nylon 10-0 na camada mucosa e outros seis a oito pontos com nylon 9-0 na camada seromuscular.

A anastomose, primeiramente popularizada por Silber[11,12], necessita do uso de microscópio cirúrgico e deve ser realizada por cirurgiões especializados em microcirurgia. As extremidades do duto deferente são preparadas de forma semelhante à descrita para a VV em plano único. Dois pontos de nylon 9-0 são colocados na seromuscular posterior para proteger as extremidades do duto deferente nas posições correspondentes às cinco e sete horas. Seis a dez pontos de nylon 10-0 são passados e amarrados para aproximar as bordas da mucosa dos dutos deferentes. Em função da diferença no diâmetro luminal entre o duto deferente proximal dilatado e o deferente distal, as suturas devem ser colocadas para permitir um cuidadoso alinhamento da mucosa, e evitar o agrupamento das bordas da mucosa. As extremidades dos fios devem ser cortadas próximas ao nó para minimizar sua protrusão na anastomose.

Finalmente, de seis a oito pontos de nylon 9-0 adicionais são colocados na camada serosa sobre a anastomose da mucosa para completar a técnica. Para anastomoses no deferente convoluto, quando a vasectomia foi realizada muito proximamente à cauda do epidídimo, essa técnica em dois planos é a ideal e consegue uma anastomose superior em qualidade de coaptação das bordas do que aquela de uma única camada, em função da gritante diferença de diâmetro das duas bocas e pelo fato de muitas vezes o cirurgião ter pouca ou nenhuma camada muscular em uma parte da circunferência do duto deferente convoluto.

Nas anastomoses em dois planos feitas no deferente convoluto, não é incomum a utilização de fios 10-0 nas duas camadas de anastomose, ao menos em segmentos do deferente onde não exista muscular suficiente para "segurar" um fio 9-0.

Uma terceira camada de fio inabsorvível de prolene 6-0 ou 7-0, conforme descrito anteriormente, é crucial para deixar a anastomose sem tensão. A anastomose em dois planos na VV tem, portanto, três camadas (Figuras 8, 9, 10, 11, 12 e 13).

Figura 8. *Anastomose em dois planos. Detalhe mostrando o primeiro ponto na mucosa de "fora para dentro" no deferente distal e "depois de "dentro para fora" no deferente proximal.*

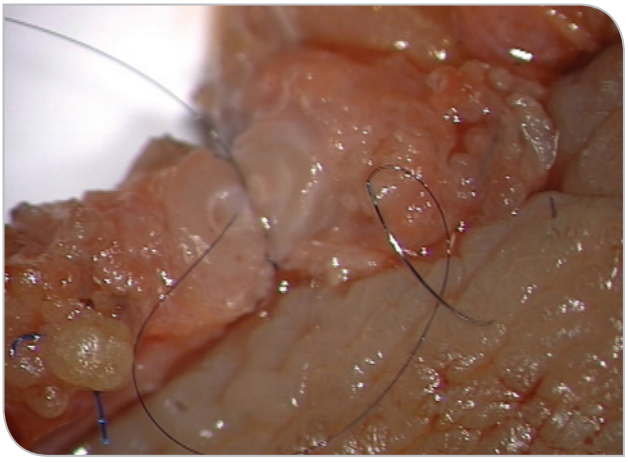


Figura 9. *Segundo ponto na mucosa com fio de agulha única existente no Brasil.*

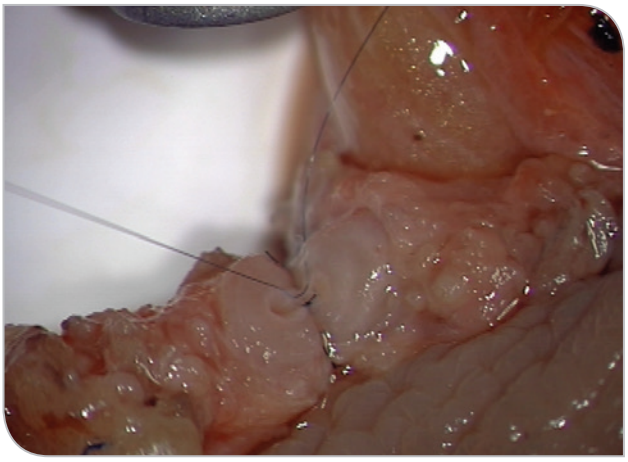


Figura 10. *Detalhe da profundidade do ponto dado na mucosa do duto deferente.*

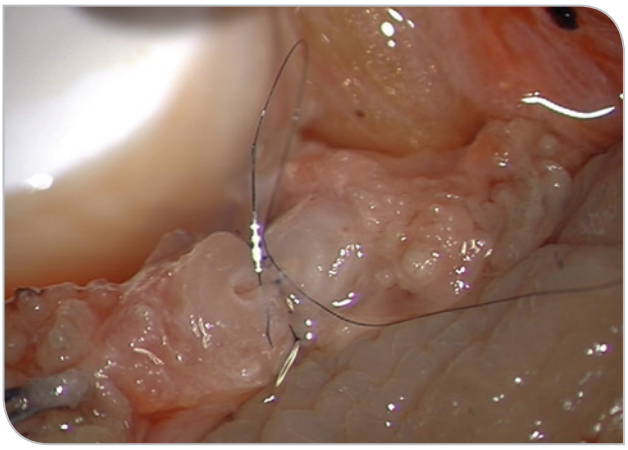


Figura 11. Os últimos dois a três pontos na anastomose mucosa anteriores são somente passados sem que sejam amarrados os nós antes do final da passagem de todos os fios.

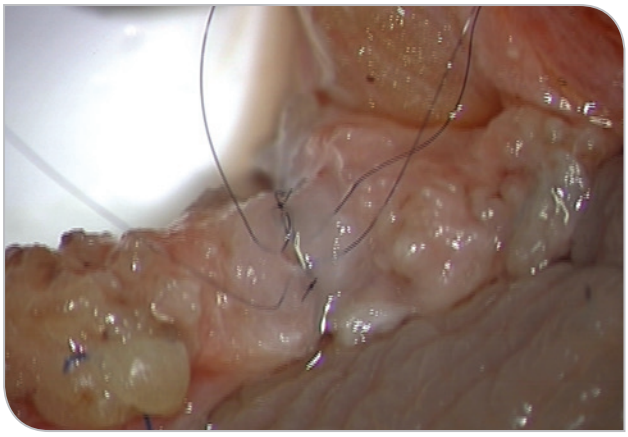


Figura 12. Final da camada mucosa. Podem até ser dados mais pontos muco-mucosos de forma delicada neste momento entre dois pontos mucosos. Agora serão dados pontos na camada muscular intercalados com os pontos da camada mucosa.

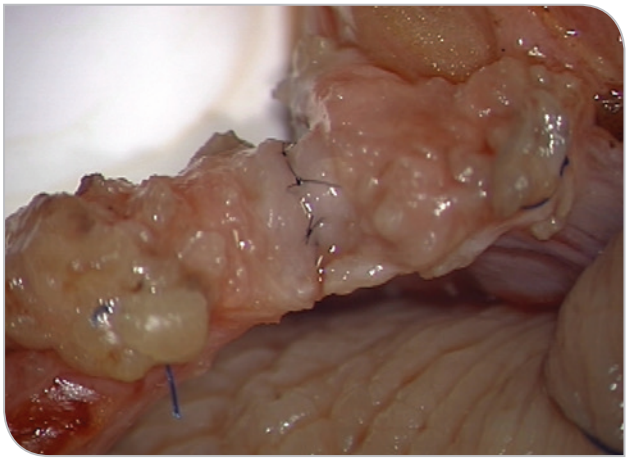
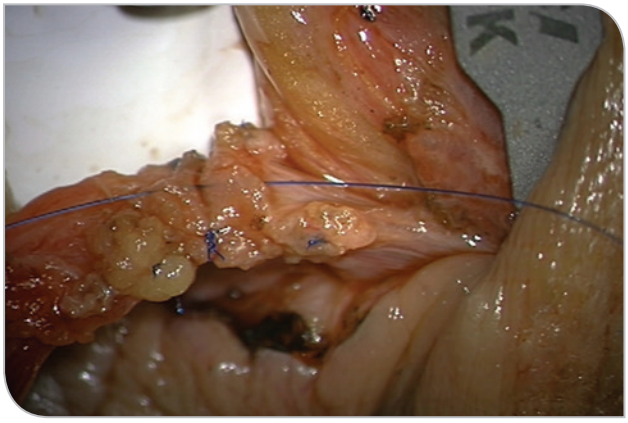


Figura 13. Aspecto final com a segunda camada de fios 9-0 efetuada (não mostrada nesta figura) e com a terceira camada de fio inabsorvível de prolene 6-0 ou 7-0. Portanto a cirurgia em camada única, na verdade possui duas camadas e a microcirurgia em duas camadas, possui na realidade três camadas.



Outras técnicas de VV

Diversas técnicas de anastomose têm sido utilizadas com diferentes graus de sucesso. Apesar de uma revisão global estar além do âmbito deste capítulo, várias técnicas são dignas de serem mencionadas. As técnicas visam reduzir o tempo operatório e a necessidade de experiência do cirurgião, mantendo ou até se propondo a melhorar os resultados cirúrgicos.

Com o crescente interesse na aplicação de procedimentos cirúrgicos com assistência robótica, não é de se estranhar que esta tecnologia venha sendo aplicada em microcirurgia, ainda que em caráter muito restrito.[13] Resultados preliminares em modelos animais sugerem que, apesar de uma curva de aprendizagem significativa, a tecnologia robótica pode, algum dia, ter um papel na reconstrução dos dutos deferentes, já que pode ajudar os cirurgiões a superar alguns desafios peculiares da microcirurgia (tremor das mãos, manipulação de suturas delicadas/instrumentos), mas minha opinião é de que em se tratando de um procedimento realizado na região escrotal e pubiana, portanto superficial, o robô não se faz necessário e muito menos substitui o microscópio cirúrgico "acoplado" a um microcirurgião treinado.

Além disso, as pesquisas têm focado o desenvolvimento dos métodos para produzir aderência dos dutos deferentes, minimizando o uso de sutura. O laser de dióxido de carbono tem sido empregado com sucesso para produzir soldagem térmica local das extremidades do duto deferente, depois de serem aplicadas as várias suturas microcirúrgicas.[14] Tecidos adesivos, como a cola de fibrina, também têm mostrado resultados promissores em animais de experimentação, já que requerem o uso de um número menor de microssuturas.[15]

O fator limitante na indicação da reversão de vasectomia não é o tempo de vasectomia (desde que o urologista esteja habilitado a realizar uma vasoepididimoanastomose), mas a idade da parceira e o tempo disponível para concepção. Se a idade reprodutiva da parceira for superior a um ano, ou seja, se ela tiver reserva ovariana para um ano de concepção natural, mesmo tendo a parceira 38 ou 39 anos de idade, a reversão de vasectomia deve ser a primeira opção, haja vista que o tempo para aparecer espermatozoides no ejaculado pode tomar de até 4 a 6 meses ou mais. Deve-se levar em consideração que mulheres com idade acima de 37 anos têm chances de sucesso menores em ciclos de reprodução assistida nas clínicas de reprodução e tem maiores chances de engravidar se expostas a sêmen de boa qualidade de forma constante, após ser restabelecida a fertilidade intrínseca do casal.[8-11,16-19]

A criopreservação dos espermatozoides achados no intraoperatório e provenientes do coto testicular do deferente é altamente recomendável. Para isso deve-se ter à disposição microscópio óptico com contraste de fase e levar material de coleta de líquido para criopreservação para dentro do centro cirúrgico.[20]

Resultados da VV

Pode ser difícil comparar os resultados cirúrgicos da VV pela falta de padronização dos intervalos obstrutivos, coexistindo fator feminino de infertilidade, e diferenças em algoritmos cirúrgicos na escolha de VV e VE. A maior e mais abrangente revisão dos resultados da VV foi feita pelo Grupo de Estudos da VV, que forneceu uma revisão multicêntrica de resultados de 1.469 homens.[21] Eles estabeleceram uma clara relação entre intervalos obstrutivos e sucesso, para a década de 90, atualmente com melhorias da técnica microcirúrgica, dos fios e da experiência acumulada dos microcirurgiões. O número de sucessos tem sido cada vez mais alto.[22]

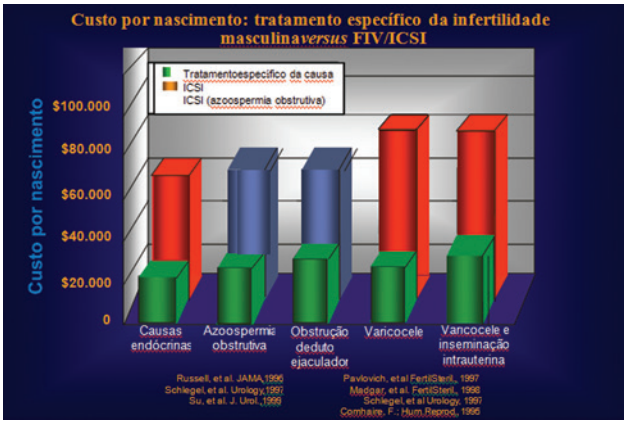
O tempo em anos decorrido entre a vasectomia e o momento da reversão, em se tratando de VV, é um ponto crítico para o sucesso, pois quanto menor for este tempo maior a chance de retorno da fertilidade. Nas reversões até 3 anos após a vasectomia a chance de obter espermatozoides no ejaculado com VV é de 97% e de gravidez 76%. Entre 3 e 8 anos de vasectomia as chances de gravidez são de 53%, entre 8 e 14 anos são de 44% e vasectomias de mais de 14 anos as chance são de 31% (Gráfico 1). Importante salientar que esses números são para reversão de vasectomia simples, sem levar-se em consideração o procedimento intraoperatório de mudar de técnica e o tipo de reconstrução e realizar a VE quando as condições do líquido do coto testicular e/ou epidídimo assim o determinarem.

Pacientes com espermograma normal pós-vasovasoanastomose (VV) têm, de forma geral, aproximadamente 77% de chance de engravidar a parceira.

O importante é que as taxas de gravidez são sempre superiores àquelas obtidas por meio de reprodução assistida (Gráfico 2). Portanto mesmo para os pacientes com longo tempo de pós-vasectomia, a reversão da vasectomia representa melhor opção com menores custos e melhor resultado de gravidez que a fertilização assistida, como já amplamente colocado neste capítulo.

Gráfico 1. *VV: Resultado pós-operatório versus intervalo de obstrução. Observação: este estudo não levou em consideração a idade da parceira.*

Gráfico 2. *Demonstração clara de que é sempre melhor tratar a causa da infertilidade masculina que recorrer diretamente aos procedimentos de reprodução assistida de alta complexidade.*



Relação entre tempo de obstrução (anos), permeabilidade e taxas de gestação para a VV microcirúrgica (Tabela 3)

Tabela 3.

Intervalo de tempo entre a vasectomia e a reversão	Permeabilidade	Taxas de gestação
< 3 anos	97%	76%
3-8 anos	88%	53%
9-14 anos	79%	44%
> 15 anos	71%	30%

Para efeito comparativo, as duas tabelas correspondem a uma época passada em que ainda se falava em comparar uso de lupas *versus* microscópios cirúrgicos. Foram inseridas para que o leitor tenha uma ideia de que mesmo antes da evolução das técnicas de microcirurgia, fios, materiais e eletrocautério nos últimos 20 anos, as taxas de gravidez por reversão de vasectomia eram muito superiores com o uso de magnificação por meio de microscópio cirúrgico.

Comparativo da VV sem microscópio

Tabela 4.

Autores	Anos	Pacientes	Espermat.+ (%)	Gravidez (%)
Derric *et al.*	1973	1600	38	19
Lee & McLoughlin	1980	41	90	46
Soonawala, Lal	1984	194	81	44
Middleton *et al.*	1987	199*	81	49
Meinertz *et al.*	1990	216**	61	53
Kabalin & essler	1991	111	79	36
Média			71	41

Comparativo da VV com microscópio cirúrgico

Tabela 5

Autores	Anos	Pacientes	Esper-mat.+ (%)	Gravidez (%)
Owen	1977	50	98	72
Silber	1977	126	90	76
Lee & McLoughlin	1980	26	96	54
Cós *et al.*	1983	87	75	56
Requeda *et al.*	1983	47	80	46
Owen & Kapila	1984	475	93	82
Soonawala, Lal	1984	339	89	69
Lee	1986	324	90	58
VVSG*	1991	1247	86	52
Fox	1994	103	84	48
Média			88	62

Vasoepididimoanastomose (VE)

Técnicas de VE

A VE é utilizada nos casos de obstrução do epidídimo tanto por causas inflamatórias como em casos pós-vasectomia em que durante a reversão não haja saída de espermatozoides pelo coto testicular ou que o líquido seja espesso e amarelado. Nas vasectomias com mais de 8 anos a chance de obstrução de epidídimo é de 30 a 45%. É imprescindível o uso de microscópio cirúrgico para realizar uma VE com magnificação nas lentes oculares de 12 a 15x no mínimo. Mesmo com uso de microscópios de excelente qualidade e caros, como o Zeiss Pentero, a VE pode ficar comprometida por má qualidade de visão dos detalhes da anastomose caso não seja observada esta condição das oculares.

Ao contrário da VV, a VE frequentemente requer de 4 a 6 horas de tempo operatório com a técnica tradicional e pode exigir dissecção escrotal extensa para se desfazer as aderências do conteúdo do cordão espermático e adjacências e obter o comprimento necessário dos dutos deferentes. Isso geralmente exige anestesia epidural contínua ou geral para permitir um procedimento confortável ao paciente. A preferência é pela anestesia geral, conforme já exposto.

O procedimento começa com a realização de uma escrototomia longitudinal alta. O testículo é exteriorizado por meio dessa incisão e, junto com o epidídimo, é minuciosamente inspecionado. Muitas vezes, o local de obstrução do epidídimo pode ser evidente observando-se modificações abruptas no calibre da estrutura e o cirurgião com um pouco de experiência consegue ter uma boa ideia do nível de obstrução no epidídimo. O coto distal do duto deferente é mobilizado de modo similar ao descrito acima para a VV, mas frequentemente um longo comprimento é necessário para executar uma anastomose epididimária. Nesse ponto, o microscópio cirúrgico é trazido para o procedimento para a realização da microssutura. Atualmente, três variações da técnica são populares por terem aproximação precisa do lúmen do duto deferente para um único túbulo epididimário, a saber: terminoterminal, terminolateral, e técnicas de intussuscepção terminolateral. Cada uma dessas técnicas será descrita abaixo. Antes de realizar qualquer uma dessas técnicas, um túbulo epididimário deve ser identificado, que está imediatamente acima do nível de obstrução. Esse túbulo deve ser aberto com precisão e o fluido deve ser examinado com relação à presença de espermatozoides móveis. Se não for encontrado nenhum espermatozoide móvel, um local mais proximal do epidídimo será exigido para a anastomose. Note-se a quase obrigatoriedade de os espermatozoides serem móveis em qualquer nível de anastomose no epidídimo, diferentemente, portanto, da VV em que a simples presença de espermatozoides já autoriza o cirurgião a realizar a anastomose. Para qualquer técnica de microcirurgia do duto deferente, seja VV ou VE, é inaceitável que sejam utilizadas agulhas triangulares ou com a ponta triangular e o corpo cilíndrico. Este é um dos motivos de falhas de anastomose mais comuns, pois a ponta e/ou agulha triangular deixará um "buraco" na camada seromuscular por onde se extravasará o fluido proveniente do testículo e do epidídimo, causando inflamação e granuloma espermático e obstrução da anastomose precoce ou tardia. O cirurgião tem a obrigação de verificar e exigir os fios corretos junto ao hospital onde realizará o procedimento.

VE terminoterminal

Esta técnica, primeiramente popularizada por Silber,[23] envolve a dissecção de um único túbulo epididimário, transecção completa e anastomose do lúmen do duto deferente. Inicialmente, dois pontos de nylon 9-0 são passados nas posições correspondentes às 5 e 7 horas na superfície seromuscular do duto deferente, para aproximar o coto do deferente à túnica epididimária. Em seguida quatro a seis suturas de nylon 10-0 com agulha única ou com dupla agulha (fio não disponível no Brasil) são passadas na forma de um quadrante entre a mucosa do duto deferente e do túbulo epididimário. Essas suturas não são amarradas até que todas estejam posicionadas. Finalmente, a anastomose é completada com vários pontos simples de nylon 9-0 entre a seromuscular do deferente e a túnica do epidídimo.

VE terminolateral

Neste método, popularizado por Thomas,[24] o duto deferente é mobilizado e preparado de forma similar à técnica terminoterminal. No entanto, em vez de cortar transversalmente um único túbulo epididimário, uma microlanceta ou microtesoura delicada é usada para executar uma incisão bem planejada de 0,5 a 1 mm na lateral de um único túbulo epididimário. O duto deferente é fixado, como descrito acima, com dois pontos de nylon 9-0 entre a seromuscular do deferente e a túnica do epidídimo. Com a abertura do túbulo e a presença de espermatozoides móveis confirmada, três a cinco pontos de nylon 10-0 com agulha única ou com dupla agulha são passados em quadrante através da borda do túbulo epididimário. A dificuldade maior desta técnica reside no fato de quando se faz a abertura do túbulo e há a saída de fluido do interior do túbulo; este muitas vezes se esvazia, dificultando a visualização perfeita das bordas – quadrantes – para se proceder a anastomose. Para isso é muito importante que se tenha à disposição um excelente e bem calibrado microscópio cirúrgico que possibilite aumentos de mais de 36 vezes do campo operatório. Depois, os pontos são passados no quadrante correspondente da mucosa do deferente e amarrados. A anastomose é completada com suturas de nylon 9-0 adicionais entre a túnica do epidídimo e a camada seromuscular do duto deferente. Finalmente, várias suturas de nylon 9-0 são usadas para ancorar o duto deferente à camada parietal da *tunica vaginalis*. Estas suturas finais são designadas para prevenir tensões na anastomose e são colocadas bem longe do local da VE. Esta é atualmente a única opção técnica que pode ser realizada no Brasil, haja vista o tipo de fios de microssutura disponíveis no mercado nacional. Exige treinamento e prática constantes. Não é um procedimento que deva ser feito pelo microcirurgião ocasional (Figuras 14, 15, 16, 17, 18, 19 e 20).

Figura 14. *Local da possível anastomose sendo estudado. Deferente chegando sem tensão até o local próximo ao túbulo epididimário.*

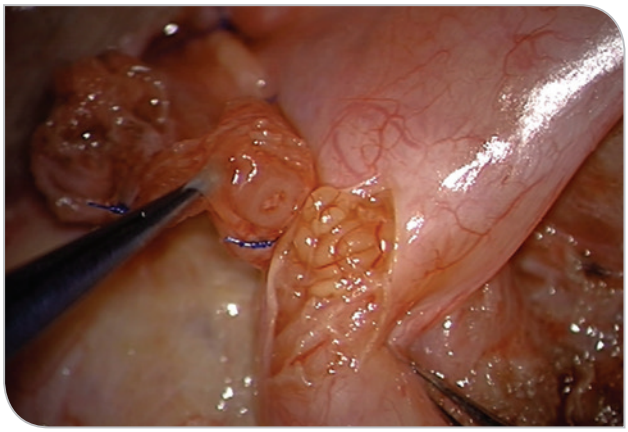


Figura 15. *Túbulo do epidídimo cheio e praticamente colado ao duto deferente, portanto, se houver espermatozoides móveis, a anastomose terá excelentes chances de sucesso.*

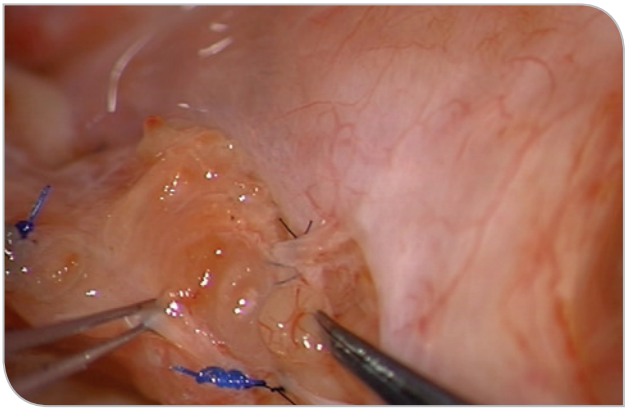


Figura 16. *Abertura do túbulo epididimário com microtesoura com um diâmetro compatível com a luz do duto deferente e que sejam capazes de serem passados de 3 a 5 fios 10-0. Observar o detalhe do jelco calibre 24G contendo solução de preservação de espermatozoides para que seja feita a Aspiração de Espermatozoides do Epidídimo (do inglês: "MESA: Microsurgical Sperm Aspiration") e concomitante criopreservação de gametas.*

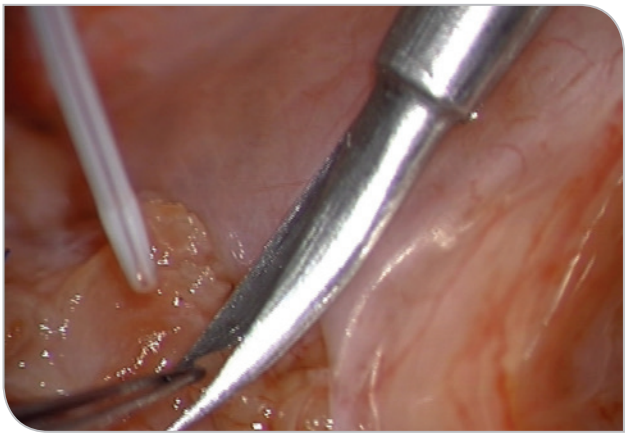


Figura 17. *Lâmina de microscopia óptica para verificação da presença de espermatozoides no local da anastomose, preferencialmente inteiros e móveis.*

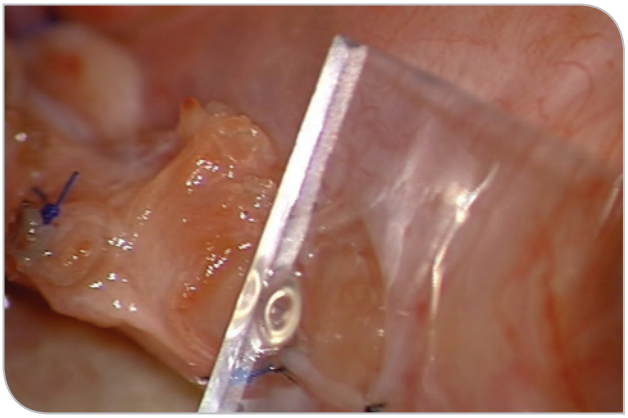


Figura 18. *Fios 10-0 passados de "fora para dentro" no túbulo do epidídimo e de "dentro para fora" no duto deferente.*

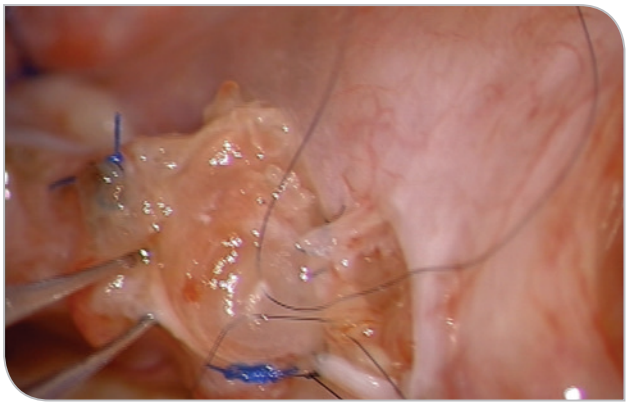


Figura 19. *Detalhe final já com os fios 9-0 passados entre a muscular do duto deferente e a camada serosa do corpo do epidídimo.*

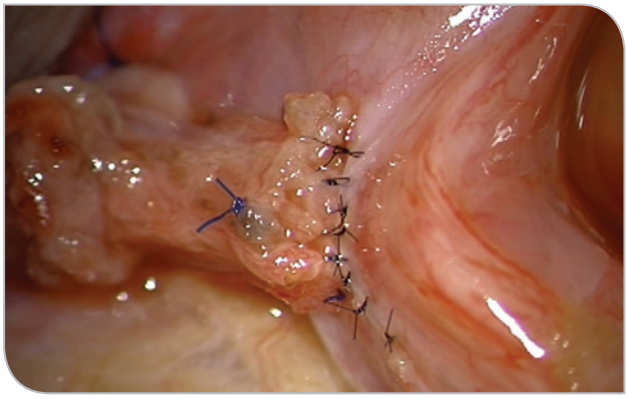
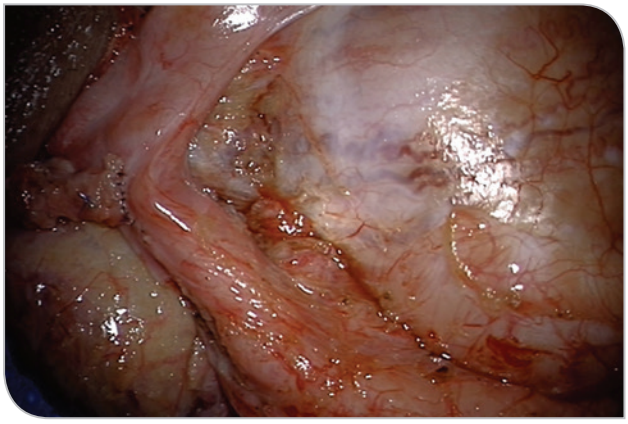


Figura 20. *Aspecto final da VE terminolateral feita no corpo médio alto do epidídimo, local onde neste caso estão espermatozoides móveis para melhores taxas sucesso. Nota-se que o meso do epidídimo foi liberado para que haja mais mobilidade do epidídimo permitindo uma anastomose mais adequada e sem tensão. Fios de prolene 6-0 ou 7-0 ainda são passados em vários pontos ao longo do duto deferente com a finalidade fixá-lo para que não haja tensão posterior ao fechamento das camadas do escroto. Importante que o campo operatório seja do começo ao fim isento de sangramentos, lembrando que é muito importante ter o campo operatório sempre irrigado com solução salina.*



VE de intussuscepção terminolateral

Esta técnica foi introduzida por Berger[25] com subsequentes modificações por outros autores.[12,13,26,27] O objetivo é permitir a precisão da anastomose terminolateral padrão, simplificando e minimizando a utilização de microssuturas. Em vez da aproximação direta do túbulo epididimário ao duto deferente, este método envolve levar o túbulo epididimário para dentro do lúmen do duto deferente.

Assim como as técnicas anteriores, duas suturas 9-0 são utilizadas para fixar a camada muscular do duto deferente à túnica epididimária. Ao contrário das técnicas descritas anteriormente, o túbulo epididimário é aberto depois que os pontos foram passados na alça do epidídimo. Três pontos de nylon 10-0 com agulha biagulhada são passados em configuração triangular no túbulo epididimário desejado. Em seguida, o túbulo epididimário é cuidadosamente aberto com microtesouras entre as suturas posicionadas. Uma vez que a presença de espermatozoides obrigatoriamente móveis no fluido epididimário foi confirmada, as agulhas são passadas de dentro para fora através do lúmen do duto deferente. As suturas são então amarradas, criando uma invaginação do túbulo epididimário no lúmen do duto deferente. Por último, pontos de nylon 9-0 adicionais são aplicados para aproximar a camada seromuscular do duto deferente à túnica do epidídimo. A dificuldade em se fazer e popularizar esta técnica no Brasil deve-se ao fato de não estarem disponíveis no mercado brasileiro fios biagulhados. Tem a vantagem de menor curva de aprendizado, ser mais rápida e requerer menor número de cirurgias realizadas para que o cirurgião atinja capacidade e técnica plenas, mas como toda VE, exige treinamento e prática.

Resultados da VE em comparação com FIV/ICSI

Resultados da VV ou VE e em particular desta última, tendem a variar significativamente com base no nível de experiência do cirurgião, na técnica cirúrgica utilizada, no nível de obstrução do epidídimo a na capacidade reprodutiva do parceiro. Mas é importante salientar que todos os trabalhos que avaliam o custo-benefício por nascimento vivo entre reversão de vasectomia e reprodução assistida pela técnica de FIV/ICSI, são claramente favoráveis à microcirurgia e esses trabalhos ainda nem levam em consideração as complicações da reprodução assistida.[19,28,29]

Mesmo para reversões de vasectomia realizadas 15 anos ou mais após a vasectomia, ou seja, em que há uma grande chance de se proceder para VE uni ou bilateral, foram feitos alguns estudos e destaca-se o de Fuchs et al.[30] que demonstraram a correlação entre reversão de vasectomia por VV ou VE com a idade da mulher e os resultados da FIV com ICSI. Demonstrou que os resultados de gravidez para reversão de vasectomia com intervalos entre 15-19 anos, de 20-25 anos e > 25 anos após a vasectomia eram respectivamente de: 49%, 39% e 25% de forma geral.

Para idades da esposa entre < 30 anos, entre 30-35 anos, 36-40 anos e > 40 anos, os resultados de gravidez foram de: 64%, 49%, 32% e 28%, respectivamente. A taxa de gravidez global para o grupo foi de 43%.

Portanto, se levarmos em consideração os últimos dados de gestação reportados pelo CDC (do inglês: "Center for Disease Control") do Instituto Nacional de Saúde do governo norte-americano de 2006 e publicados em 2009, para as mesmas faixas etárias das esposas, ou seja: < 30 anos, entre 30-35 anos, 36-40 anos e > 40 anos, nos quais as taxas de gravidez foram de: parceira com < 35 anos: 38% de gravidez com ICSI; parceira entre 36-37 anos: gravidez com ICSI de 31,6%; esposa com 36-40 anos de forma genérica: gravidez de 21,6% entre 41-42 anos: gravidez de 12,5%; parceira com 42 anos: gravidez de 4,2% com ICSI.

Fica fácil perceber que a reversão de vasectomia é superior à utilização de reprodução assistida em todas as faixas etárias, mesmo que a esposa/parceira tenha idade mais avançada.[16] (http://www.cdc.gov/ART).[31]

A única condição para atingir resultados consistentes em todos os tipos de reversão de vasectomia, portanto, não é o tempo de intervalo entre a vasectomia e a reversão e de forma que também não é definitiva a idade da parceira, mas o fator isolado mais significativo para determinar índices de sucesso de gravidez, é a experiência e segurança do cirurgião no procedimento em se tratando de reversão de vasectomia tendo a parceira pelo menos um ano de capacidade reprodutiva restante (Tabela 6, Gráfico 2, Gráfico 3, Gráfico 4).

Tabela 6. *Algumas taxas de sucesso de VE.*

Autor	Ano	Número de Pacientes	Anastomose	Obstrução (%)	Gravidez (%)
Dubin[32]	1985	46	Terminoterminal	39	13
Silber[33]	1989	139	Terminoterminal	78	56
Schlegel[34]	1993	107	Avaliação geral	70	35
Berger [25]	1998	12	Intussuscepção	92	Não reportado
Marmar[26]	2000	9	Intussuscepção	78	22
Chan [27]	2003	68	Intussuscepção	84	40
Schiff[35]	2005	153	Terminoterminal Terminolateral 3-Sutura *Intuss* 2-Sutura *Intuss*	73 74 84 80	

** p < 0,05 comparando as taxas de obstrução e gravidez para introdução cirúrgica*

Gráfico 3. *Mesmo para idade avançada da parceira, os resultados de microcirurgia são superiores ao obtidos por FIV/ICSI se houver microcirurgião habilitado e a parceira tiver pelo menos um ano de capacidade fértil. Observar que para mulheres acima de 40 anos de idade, as taxas de gravidez para reversão de vasectomia (TG-RV), bem como as taxas de nascimentos vivos (NV-RV) são bem melhores que as taxas de gravidez por reprodução assistida (TG-ART) e aos nascimentos vivos por reprodução assistida (NV-ART); ao contrário do que estamos acostumados a ouvir por parte dos ginecologistas ou outros profissionais envolvidos em clínicas de reprodução assistida.*

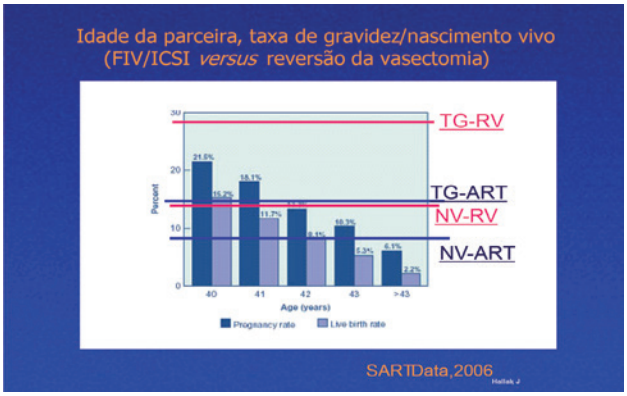
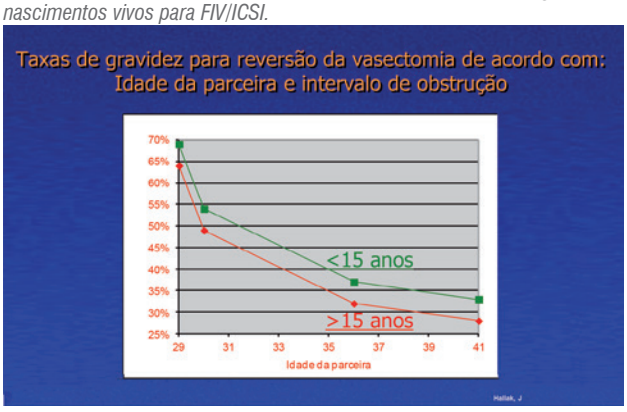


Gráfico 4. *Mesmo com intervalo de obstrução superior a 15 anos, as taxas de sucesso em reversão de vasectomia, desde que o microcirurgião esteja habilitado a realizar a VE, mostram-se bem superiores às taxas de gravidez e nascimentos vivos para FIV/ICSI.*



Conclusão

É importante que o urologista planeje desde o exame físico dos testículos e dos epidídimos sobre a possível técnica a ser utilizada (VV/VE) e em qual lado uma ou outra terá mais probabilidade de ter de ser feita. Deve ser discutido com o paciente, planejada a operação e conduzida com calma e com seriedade. Criopreservação de espermatozoides do intraoperatório é uma ferramenta indispensável na execução de reconstruções microcirúrgicas complexas do trato reprodutivo masculino.

Avanços na técnica microcirúrgica, microscópios cirúrgicos, fios, e todo o material de microcirurgia moderno, têm permitido a restauração da permeabilidade do trato genital depois da interrupção dos dutos deferentes. Os resultados são, em última análise, dependentes da experiência do cirurgião e da técnica escolhida. Independentemente do método de anastomose utilizado, é fundamental que o

cirurgião responsável por fazer a reversão da vasectomia ou quaisquer outras reconstruções microcirúrgicas complexas esteja preparado e acostumado com as técnicas de VE, uma vez que existe uma probabilidade significativa de que uma anastomose no epidídimo venha a ser necessária.

Referências

1. Turner TT, Johnston DS, Jelinsky SA et al. Segment boundaries of the adult rat epididymis limit interstitial signaling by potential paracrine factors and segments lose differential gene expression after efferent duct ligation. Asian J Androl. 2007;9:565.
2. Turner TT. De Graaf's thread: the human epididymis. J Androl. 2008;29:237.
3. Jenkins AD, Turner TT, Howards SS. Physiology of the male reproductive system. Urol Clin North Am. 1978;5: 437.
4. Turner TT, D'Addario D, Howards SS. Further observations on the initiation of sperm motility. Biol Reprod. 1978;19:1095.
5. Turner TT, Cochran RC, Howards SS. Transfer of steroids across the hamster blood testis and blood epididymal barriers. Biol Reprod. 25:342.
6. Turner TT, Giles RD, Howards SS. Effect of oestradiol valerate on the rat blood--testis and blood--epididymal barriers to [3H]inulin. J Reprod Fertil. 1981;63:355.
7. Turner TT, Bang HJ, Attipoe SA et al. Sonic hedgehog pathway inhibition alters epididymal function as assessed by the development of sperm motility. J Androl. 2006;27:225.
8. Hallak J, Hendin BN, Thomas Jr AJ et al. Investigation of fertilizing capacity of cryopreserved spermatozoa from patients with cancer. J Urol. 1998;159:1217.
9. Hallak J, Sharma RK, Wellstead C et al. Cryopreservation of human spermatozoa: comparison of TEST-yolk buffer and glycerol. Int J Fertil Women Med. 2000;45:38.
10. Schmidt SS. Vasovasostomy. Urol Clin North Am. 1978;5:585.
11. Silber SJ. Perfect anatomical reconstruction of vas deferens with a new microscopic surgical technique. Fertil Steril. 1977;28:72.
12. Silber SJ. Microscopic vasectomy reversal. Fertil Steril. 1977;28:1191.
13. Kuang W, Shin PR, Matin S et al. Initial evaluation of robotic technology for microsurgical vasovasostomy. J Urol. 2004;171:300.
14. Rosemberg SK. Further clinical experience with CO_2 laser in microsurgical vasovasostomy. Urology. 1988;32:225.
15. Ho KL, Witte MN, Bird ET et al. Fibrin glue assisted 3-suture vasovasostomy. J Urol. 2005;174:1360.
16. Pavlovich CP, Schlegel PN. Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. Fertil Steril; 67:133.
17. Jarow JP, Sharlip ID, Belker AM et al. Best practice policies for male infertility. J Urol. 2002;167:2138.
18. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM et al. Best practice policies for male infertility. Fertil Steril. 2002;77:873.
19. Lee R, Li PS, Schlegel PN et al. Reassessing reconstruction in the management of obstructive azoospermia: reconstruction or sperm acquisition? Urol Clin North Am. 2008;35:289.
20. Ranganathan P, Mahran AM, Hallak J et al.: Sperm cryopreservation for men with nonmalignant, systemic diseases: a descriptive study. J Androl. 2002;23:71.
21. Belker AM, Thomas Jr AJ, Fuchs EF et al.: Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. J Urol. 1991;145:505.
22. Chan PT, Li PS, Goldstein M. Microsurgical vasoepididymostomy: a prospective randomized study of 3 intussusception techniques in rats. J Urol. 2003;169:1924.
23. Silber SJ. Microscopic vasoepididymostomy: specific microanastomosis to the epididymal tubule. Fertil Steril. 1978;30:565.
24. Thomas Jr AJ. Vasoepididymostomy. UrolClin North Am. 1987;14:527.
25. Berger RE. Triangulation end-to-side vasoepididymostomy. J Urol. 1998;159:1951.
26. Marmar JL. Modified vasoepididymostomy with simultaneous double needle placement, tubulotomy and tubular invagination. J Urol. 2000;163:483.
27. Chan PT, Li PS, Goldstein M. Microsurgical vasoepididymostomy: a prospective randomized study of 3 intussusception techniques in rats. J Urol. 2003;169:1924.
28. Meng MV, Greene K L, Turek PJ. Surgery or assisted reproduction? A decision analysis of treatment costs in male infertility. J Urol. 2005;174:1926.
29. Pavlovich CP, Schlegel PN. Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. Fertil Steril. 1997;67:133.
30. Fuchs EF, Burt RA. Vasectomy reversal performed 15 years or more after vasectomy: correlation of pregnancy outcome with partner age and with pregnancy results of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril. 2002;77:516.
31. Sunderam S, Chang J, Flowers L et al. Assisted reproductive technology surveillance--United States, 2006. MMWR Surveill Summ. 2009;58:1.
32. Dubin L, Amelar RD. Magnified surgery for epididymovasostomy. Urology. 1985;23:525
33. Silber SJ. Results of microsurgical vasoepididymostomy: role of epididymis in sperm maturation. Hum Reprod. 1989;4:298.
34. Schlegel PN, Goldstein M. Microsurgical vasoepididymostomy: refinements and results. J Urol. 1993;150:1165.
35. Schiff J, Chan P, Li PS et al. Outcome and late failures compared in 4 techniques of microsurgical vasoepididymostomy in 153 consecutive men. J Urol. 2005;174:651.

Capítulo 145

Dr. Eloísio Alexsandro da Silva
Dr. Luis Otávio Amaral Duarte Pinto

Estética genital e princípios da cirurgia de transgenitalização

Palavras-chave: cirurgia estética, genital masculino, pênis, transexualidade, transgenitalização

Estética genital

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), saúde é definida não como apenas a ausência de doença, mas como o bem-estar bio, psíquico e social de um indivíduo.[1] Dessa forma, está bem documentado o papel da cirurgia estética, aprimorando a imagem corporal, a autoestima e, consequentemente, melhorando a qualidade de vida do indivíduo.[2]

Atualmente vivemos um momento de (re)evolução sexual.[3] A exposição genital está cada vez mais evidente em função do comportamento sexual moderno, que inclui maior número de parceiros, o sexo realizado sob luz acesa, exposição genital gratuita na internet, a facilidade de acesso à pornografia, atores com pênis acima da média na indústria pornográfica profissional, dentre outros.

Portanto, não devemos nos surpreender pela grande demanda de homens nos consultórios médicos procurando por procedimentos cirúrgicos genitais de ordem estética. Apesar da maior procura o suporte científico demonstrando o real benefício, assim como as taxas de sucesso cirúrgico, de satisfação dos pacientes e incidência de complicações destes procedimentos ainda é controverso.[4,5]

Com o intuito de atualizar e orientar a prática urológica foi realizada recentemente uma revisão sistemática abrangendo os seguintes procedimentos cirúrgicos genitais de natureza estética em homens.[6]

- Alongamento peniano;
- Bioplastia de escroto (aumento do volume escrotal);
- Bioplastia de glande (aumento do volume glandar);
- Engrossamento peniano;
- Lipoaspiração da região pré-púbica;

Os critérios de exclusão foram trabalhos envolvendo pacientes menores de 18 anos, casuística com experimentação em animais de laboratório, revisões simples da literatura, com conclusões baseadas exclusivamente na opinião dos autores e trabalhos que utilizaram materiais não aprovados para a prática médica (silicone industrial, vaselina líquida, óleo de fígado de bacalhau, pedras, mercúrio líquido).

O nível de evidência e grau de recomendação dos artigos selecionados tiveram base na classificação da *Oxford Centre for Evidence-based Medicine* (Tabela 1).

***Tabela 1**. Nível de evidência e grau de recomendação segundo Oxford Centre for Evidence-based Medicine para classificação de estudos sobre resultados terapêuticos.*

Grau de recomendação	Nível de evidência	Tipo de estudo científico
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados e randomizados
	1B	Ensaios clínicos controlados e randomizados com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão sistemática de estudos coorte
	2B	Estudos de coorte (incluindo ensaios clínicos de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos *(outcomes research)* Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos caso - controle
	3B	Estudos caso - Controle
C	4	Relato de casos (incluindo coorte ou estudos caso - controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

Disponível em www.cebm.net - Acesso em 13/09/2013.

Conforme observado na tabela 2, são necessários estudos de melhor qualidade, com melhor nível de evidência, para maior aceitação e difusão dos procedimentos estéticos na genitália masculina.

Tabela 2. *Nível de evidência e grau de recomendação dos artigos pesquisados, segundo Oxford Centre for Evidence-based Medicine de procedimentos reconstrutores realizados na genitália masculina.*

	Nível de evidência/grau de recomendação								
	A			B					C
	IA	IB	IC	2A	2B	2C	3A	3B	4
Alongamento peniano	0	0	0	0	0	0	0	0	19
Bioplastia escroto	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Engrossamento pênis	0	0	0	0	0	0	0	0	6
Lipoaspiração pênis	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Bioplastia glande	0	0	0	0	0	0	0	0	6

Alongamento peniano

Protogerou e cols. realizaram a secção do ligamento suspensório peniano como forma de alongar o pênis em 40 pacientes, obtendo um aumento no comprimento peniano que variou de 2,3 a 5,1 cm no estado flácido e 1,4 a 3,2 cm no estado ereto, com 67,5% dos pacientes satisfeitos com o resultado.[7] Por sua vez, Li e cols. realizaram essa cirurgia em 42 pacientes, com ganho que variou de -1 a +3 cm, com 35% dos pacientes satisfeitos, sendo que nos pacientes diagnosticados com transtorno dismórfico corporal o índice de satisfação foi ainda pior (27%).[8]

Alguns autores recomendam a utilização de aparelhos extensores como método de primeira linha para alongamento peniano.[9-11] Nikoobakht e cols. acompanharam 23 pacientes com comprimento peniano médio de 8,8 ± 1,2 cm, que se queixavam de "pênis pequeno".[10] Os mesmos pacientes utilizaram um aparelho extensor peniano durante 4 – 6 horas/dia nas primeiras duas semanas, e posteriormente 9 horas/dia até completar três meses. Os autores observaram um aumento significativo no comprimento peniano, para 10,5 ± 1,2 cm no final de três meses de uso do aparelho. Resultado semelhante foi obtido por Gontero e colaboradores, que estudaram 15 pacientes que utilizaram outro extensor peniano por no mínimo 4 horas/dia, durante seis meses.[9] Ao final do sexto mês de seguimento os pacientes obtiveram um aumento no comprimento peniano de cerca de 2,3 cm em estado flácido, com bom aceite por parte dos pacientes.

Até o momento existem quatro estudos relacionados ao alongamento peniano durante o tratamento cirúrgico da disfunção erétil, consistindo no implante de prótese peniana, associado à faloplastia ventral (zetaplastiapenoescrotal).[12-15] Miranda Souza realizou esta cirurgia em 47 pacientes, onde 98% se declararam satisfeitos com o resultado estético e 84% referiram subjetivamente um aumento no tamanho do pênis. O mesmo autor comparou esses pacientes com um grupo controle de 37 indivíduos que se submeteram ao implante de prótese, porém sem a faloplastia ventral. Nesse grupo 84% dos indivíduos relataram algum grau de diminuição subjetiva no tamanho do pênis.

A injeção de toxina botulínica no pênis como uma maneira de alongá-lo em estado flácido foi recentemente relatada na literatura.[16] Shaeer e cols. procederam a aplicação de 100U de toxina botulínica na túnica dartos na base do pênis de 10 indivíduos com queixa de pênis pequeno apenas em estado flácido. Ao final do estudo, 70% dos pacientes referiram um aumento aparente do pênis em flacidez e nenhum efeito colateral foi documentado.

Até o momento conclui-se que não existe técnica padrão para o alongamento peniano.[17-25] Cirurgias com potencial de comprometimento funcional não são recomendadas.[6] As técnicas cirúrgicas têm resultados controversos, estando restritas a casos selecionados após avaliação psicológica.[6]

A proposta de aumento peniano como procedimento cosmético do pênis é ainda considerada uma técnica investigacional, que somente poderá ser realizada de acordo com as normas de pesquisa envolvendo seres humanos estabelecidas pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e pela Resolução 1478/97 do Conselho Federal de Medicina.[6]

Bioplastia de escroto

Quanto à injeção de agentes de preenchimento subdérmico com a intenção de provocar aumento do escroto, nenhum artigo foi encontrado na literatura.

Bioplastia de glande

Todos os artigos relacionados a bioplastia de glande envolveram a injeção de gel de ácido hialurônico.[26-29] Kim e colaboradores estudaram 100 pacientes com queixa subjetiva de "pênis pequeno" submetidos a injeção glandar de ácido hialurônico.[28] Houve um aumento significativo na circunferência média da glande, que era de 9,1 ± 0,6 cm, para 14,9 ± 0,8 cm ao final de um ano de seguimento, com 77% dos pacientes satisfeitos com o resultado.

Até o momento não há dados de literatura suficientes para uma avaliação dos resultados em longo prazo. A injeção de ácido hialurônico é o único procedimento estudado para a bioplastia de glande, com resultados transitórios.[6]

Engrossamento peniano

Diversas técnicas para engrossamento do pênis são descritas, como, por exemplo, a utilização de enxertos de derme, veia safena, retalho subdérmico inguinal, e injeção

de ácido hialurônico e gel de poliacrilamida (PMMA).[30-35]

Kwak e et al. procedeu a injeção de cerca de 20 mL de gel de ácido hialurônico na haste peniana de 50 pacientes.[32] Comparado aos valores basais (7,48 ± 0,35 cm), notou-se um aumento significativo na circunferência peniana em estado flácido (11,26 ± 0,33 cm), acompanhada da satisfação da maioria dos pacientes e sem efeitos colaterais documentados.

Yang e colaboradores por sua vez descreveram uma técnica de engrossamento que consistia na incisão longitudinal dos corpos cavernosos e, posteriormente, a utilização de um enxerto de veia safena ou de PTFE.[35] Em ambos os casos houve um aumento médio de 1,0 – 2,3 cm na circunferência peniana em estado flácido e 1,5 - 3,0 cm em ereção; porém num seguimento de cinco anos notaram uma redução desse valor em alguns pacientes, que variou de 0,5 até 1,0 cm. Os autores ressaltaram que, após a cirurgia, todos os pacientes apresentaram ereções satisfatórias, sem complicações importantes e mantiveram uma vida sexual ativa.

Dessa forma, observa-se que não há dados da literatura suficientes para avaliação de resultados em longo prazo.[6] Cirurgias de engrossamento peniano com comprometimento funcional não devem ser indicadas.

Lipoaspiração da região pré-púbica

Kang e cols. realizaram esse procedimento em 52 pacientes que apresentavam circunferência peniana média menor do que 7,5 cm. O autor realizou lipoaspiração da região pré-pubiana, promovendo um aumento no comprimento peniano aparente e, posteriormente, procedeu a injeção do tecido adiposo autólogo no corpo do pênis, com a finalidade de engrossamento.[36] Após o sexto mês de pós-operatório a circunferência peniana proximal foi 9,29 ± 0,82 cm e a distal 9,34 ± 0,86 cm, sendo esses aumentos considerados significativos. A única complicação relatada foi a formação de um nódulo gorduroso no pênis de um paciente.

Até a presente data não há dados na literatura suficientes para avaliação de resultados em longo prazo.[6]

Princípios da cirurgia de transgenitalização

A transexualidade é ainda considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) um tipo de transtorno de disforia de gênero e incluída na Classificação Internacional de Doenças – CID-10.[37] Refere-se à condição do indivíduo que possui uma identidade de gênero diferente da designada ao nascimento, tendo o desejo de viver e ser aceito como sendo do sexo oposto. A explicação estereotipada é de “uma mulher presa em um corpo masculino” ou vice-versa.[38,39]

Apesar de haver um código (F. 64) na CID-10 para categorizar as pessoas que vivenciam a incongruência de corpo e identidade de gênero, atualmente há um movimento mundial de “despatologização” da transexualidade, situação essa que provavelmente mudará a condição de doença da transexualidade com a revisão das próximas edições.

No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM) em sua resolução nº 1.955/2010, ainda reconhece que o indivíduo transexual necessita de avaliação por equipe de saúde mental, por ser portador de desvio psicológico permanente de identidade sexual, com rejeição do fenótipo e tendência à automutilação e autoextermínio.[40]

Em função da cirurgia de transgenitalização em transexuais ser um tema muito amplo, e as técnicas masculinizantes ainda serem consideradas experimentais e realizadas esporadicamente, optamos por abordar exclusivamente a transgenitalização feminilizante.

Avaliação multidisciplinar

O processo transexualizador multidisciplinar começa com a avaliação pela equipe da saúde mental (psiquiatras e psicólogos) e do serviço social, estimulando a experiência de vida real, auxiliando o entendimento desse processo.[41,42] Somente depois de um período de acompanhamento clínico mínimo, de dois anos, o transexual será avaliado para a realização da cirurgia de transgenitalização. Em nossa experiência, o engajamento precoce do cirurgião no atendimento multidisciplinar proporciona a oportunidade de estabelecer uma boa relação médico-paciente, que potencialmente maximizariam os resultados em todas as áreas envolvidas.

A terapia hormonal apresenta um papel fundamental no processo transexualizador.[43] Os indivíduos transexuais buscam desenvolver características físicas pertencentes ao sexo desejado e antes do procedimento cirúrgico, devem se submeter a tratamento com hormônios sexuais e esperar as modificações corporais que, por si só, tendem a melhorar sua qualidade de vida.[44]

O principal esquema hormonal utilizado para induzir o aparecimento dos caracteres sexuais secundários femininos nesses pacientes é o uso associado de estrogênios com drogas antiandrogênicas, como a criproterona.[45]

A cirurgia de transgenitalização

O papel da cirurgia de transgenitalização baseia-se na premissa de a imensa maioria dos especialistas concordarem que a psicoterapia buscando ajustar a mente ao corpo não constitui uma alternativa eficaz de tratamento. Além disso, não é de nosso conhecimento que haja na literatura descrição de um caso comprovado de conversão do gênero por esse método.[46] Portanto, as terapias cirúrgicas atuais, que visam ajustar o corpo à mente, desde que precisamente indicadas, são a melhor forma de tratamento de conversão de gênero, proporcionando alívio ao sofrimento psicológico de pacientes transexuais, melhorando

sua qualidade de vida.[47,48] Dessa forma, a transgenitalização não pode ser considerada como cirurgia meramente "estética" e sim uma cirurgia reconstrutora, que constitui uma etapa fundamental do processo transexualizador.[46]

A idade mínima para realização do procedimento cirúrgico pelo CFM é 21 anos, não havendo limite máximo de idade, sendo o fator limitante as comorbidades comumente relacionadas à idade avançada.[46]

A cirurgia de transgenitalização é uma cirurgia de grande porte e somente deve ser realizada em ambiente hospitalar devidamente equipado. É prudente a reserva pré-operatória de concentrados de hemácias pelo risco de sangramento. Os hormônios feminilizantes devem ser suspensos antes da cirurgia de acordo com sua meia-vida e a profilaxia antitrombótica instituída de acordo com as recomendações usuais, considerando o paciente como alto risco para o desenvolvimento de eventos tromboembólicos. Além disso, o preparo intestinal deve ser realizado, caso haja necessidade de alguma intervenção no reto e profilaxia de infecção cirúrgica com antibióticos de acordo com a recomendação da comissão local de controle de infecção hospitalar.

Na literatura existem inúmeras técnicas de transgenitalização descritas. O importante para o cirurgião reconstrutor urogenital é que ele tenha conhecimento de várias dessas técnicas e que, com sua sensibilidade e habilidade, individualize o procedimento para cada paciente. As principais etapas da cirurgia consistem em:

Penectomia

A recomendação é que seja realizada uma amputação parcial dos corpos cavernosos, preservando a glande com seu pedículo neurovascular, até o limite das cruras (Figura 1).[49-52]

Figura 1.

Orquiectomia

A técnica clássica da orquiectomia envolve a retirada bilateral cirúrgica do testículo, epidídimo e do cordão espermático até o anel inguinal externo.[49-52]

Uretroplastia

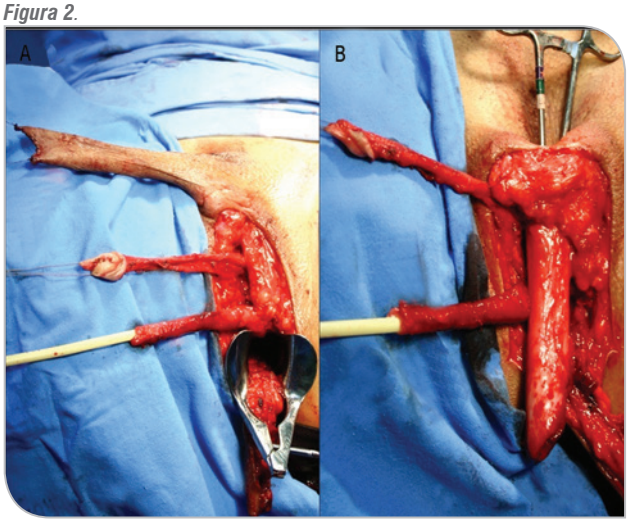
Há várias técnicas para a realização da uretroplastia na transgenitalização de masculino para feminino. A técnica mais simples é a remoção da uretra até a porção inferior da uretra bulbar, com o cuidado para não deixar um bulbo proeminente, o que pode causar desconforto durante a excitação sexual, e espatular a uretra para conseguir um neomeato uretral amplo.[49-52]

Neocolpoplastia

O espaço perineal para a neovagina é criado por dissecção romba e cuidadosa, afastando a uretra bulbar e os músculos bulbocavernosos e isquiocavernosos do músculo transverso, liberando o centro tendíneo do períneo. A dissecção segue entre a uretra e o reto até a base da próstata e o recesso retoperitoneal, com cuidado para deixar uma largura que permita facilmente a introdução de um espéculo vaginal grande (Figura 2). Apesar de existirem inúmeras técnicas para a epitelização da cavidade perineal, elas podem ser divididas em quatro grupos:

- Enxertos de pele;
- Retalhos cutâneos não genitais;
- Retalhos cutâneos penianos e escrotais: o mais popular e que apresenta excelentes resultados, sendo reproduzido em vários centros no mundo é o retalho tubular da pele invertida da haste peniana (Figura 2).[53]
- Retalho de segmento intestinal: técnicas usando vários segmentos intestinais como, por exemplo, o reto, sigmoide, ceco e íleo já foram descritas, tanto em mulheres, quanto em indivíduos transexuais.[54] O segmento intestinal de nossa escolha para a realização das enterocolpoplastias é o sigmoide.

Figura 2.

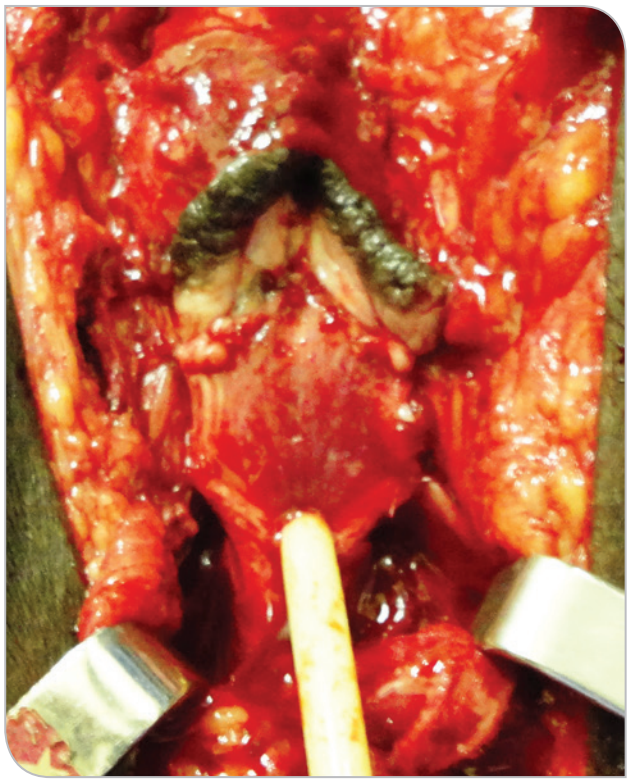


Neoclitoroplastia

Atualmente, a maioria dos cirurgiões reconstrutores urogenitais utilizam o retalho em ilha do dorso da glande.[55]

A glande é remodelada para a formação do neoclitóris normotópico, mantendo a inervação e vascularização íntegras e, portanto, garantindo a viabilidade do tecido e sensação erótica (Figura 3).

Figura 3.



Neovulvoplastia

Em geral, a reconstrução dos grandes lábios não é um problema. Desde as primeiras técnicas descritas para a transgenitalização, de masculino para feminino, que o "padrão ouro" é a cobertura com a pele do escroto remodelada (Figura 4), apresentando resultados bem satisfatórios em longo prazo (Figura 5).

Figura 4.

Figura 5.

Referências

1. Laurenti R. A mensuração da qualidade de vida. Rev Assoc Med Bras. 2003;49: 349-350.
2. Ferreira LM. Cirurgia plástica: uma abordagem antroposófica. Rev Soc Bras Cir Plast. 2004;19:39-40.
3. Lefkowitz ES et al. Religiosity, sexual behaviors, and sexual attitudes during emerging adulthood. J Sex Med. 2004;41:150-159.
4. Ono S et al. Complications after polyacrylamide hydrogel injection for soft-tissue augmentation. Plast Reconstr Surg. 2010;126(4):1349-1357.
5. Park MK et al. Complications following Bella Gen[tm] injection. Ann Dermatol. 2011;23, supl.3:306-309.
6. Cury C, Da Silva EA, Aboudib JH, Pinto LO, Egydio PH. Estética Genital. Recomendações SBU. São Paulo; 2012. Disponível em http://www.sbu.org.br/index.php?recomendacoes.
7. Protogerou V et al. Penis ligaments: their use in "increasing" the size of the penis in penile augmentation procedures. Anatomical description in human cadavers and clinical results of a phalloplasty series. Ann Ital Chir. 2010;81(3):199-204.
8. Li CY et al. Penile suspensory ligament division for penile augmentation: indications and results. Eur Urol. 2006;49(4):729-733.
9. Gontero P et al. A pilot phase-II prospective study to test the 'efficacy' and tolerability of a penile-extender device in the treatment of 'short penis'. BJU Int. 2009;103(6):793-797.
10. Nikoobakht M et al. Effect of penile-extender device in increasing penile size in men with shortened penis: preliminary results. J Sex Med. 2011;8(11):3188-3192.
11. Oderda M et al. Non-invasive methods of penile lengthening: fact or fiction? BJU Int. 2011;107(8):1278-1282.

12. Carrion R. Ventral phalloplasty. J Sex Med. 2010;7(9): 2914-1917.
13. Caso J R et al. Phalloplasty and penile implant surgery. Curr Urol Rep. 2009;10(6): 475-477.
14. Caso J. Ventral Phalloplasty. Asian J Androl. 2008;10(1):155-157.
15. Miranda-Souza A et al. Concomitant ventral phalloplasty during penile implant surgery: a novel procedure that optimizes patient satisfaction and their perception of phallic length after penile implant surgery. J Sex Med. 2007;4(5):1494-1499.
16. Shaeer O et al. Botulinum toxin a (Botox) for relieving penile retraction. J Sex Med. 2009;6(10): 2788-2794.
17. Alter GJ. Augmentation phalloplasty. Urol Clin North Am. 1995;22(4):887-902.
18. Austoni E et al. Penile elongation and thickening--a myth? Is there a cosmetic or medical indication? Andrologia. 1999;31, suppl. 1:45-51.
19. Colombo F et al. Penile enlargement. Curr Opin Urol. 2008;18(6): 583-588.
20. Dillon BE et al. Penile size and penile enlargement surgery: a review. Int J Impot Res. 2008;20(6)6:519-529.
21. Panfilov DE. Augmentative phalloplasty. Aesthetic Plast Surg. 2006;30(2):183-197.
22. Ralph D et al. Trauma, gender reassignment, and penile augmentation. J Sex Med;7(4):1657-1667.
23. Spyropoulos E et al. Augmentation phalloplasty surgery for penile dysmorphophobia in young adults: considerations regarding patient selection, outcome evaluation and techniques applied. Eur Urol;48(1):121-127.
24. Vardi Y et al. The status of penile enhancement procedures. Curr Opin Urol;19(6):601-605.
25. Vardi Y et al. A critical analysis of penile enhancement procedures for patients with normal penile size: surgical techniques, success, and complications. EurUrol. 2008;54(5):1042-1050.
26. Abdallah H et al. Treatment of premature ejaculation by glans penis augmentation using hyaluronic acid gel: a pilot study. Andrologia. 2012;44, suppl. 1: 650-653.
27. Kim JJ et al. Effects of glans penis augmentation using hyaluronic acid gel for premature ejaculation. Int J Impot Res.2004;16(6):547- 551.
28. Kim JJ et al. Human glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel. . Int J Impot Res. 2003;15(6):439-443.
29. Kwak TI et al. Long-term effects of glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel for premature ejaculation. Int J Impot Res. 2008;20(4):424-428.
30. Austoni E et al. A new technique for augmentation phalloplasty: albugineal surgery with bilateral saphenous grafts--three years of experience. Eur Urol. 2002;42(3):245-253.
31. Küçükçelebi A et al. Microvascular temporalis fascia transfer for penile girth enhancement. Ann PlastSurg. 2001;47(1):86-88.
32. Kwak TI et al. The effects of penile girth enhancement using injectable hyaluronic acid gel, a filler. J Sex Med. 2011;8(12):3407-3413.
33. Perovic SV et al. Penile enhancement using autologous tissue engineering with biodegradable scaffold: a clinical and histomorphometric study. J Sex Med. 2010;7(9):3206-3215.
34. Shaeer O et al. Penile girth augmentation using flaps "Shaeer's augmentation phalloplasty": a case report. J Sex Med. 2006;3(1):164-169.
35. Yang B et al. A comparative study on two kinds of surgical procedures of penile corpora cavernosa augmentation. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2009;62(3):357-364.
36. Kang DH et al. Efficacy and Safety of Penile Girth Enhancement by Autologous Fat Injection for Patients with Thin Penises. Aesthetic Plast Surg. 2012;21.
37. Organização Mundial de Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: OMS;1993.
38. Green R. Mythological, historical, and cross cultural aspects of transsexualism. In: Transsexualism and sex reassignment. Eds. Green R and Money J. The Johns Hopkins Press, Baltimore; 1969.
39. Wikipédia, a enciclopédia livre: http://pt.wikipedia.org/wiki/Transexualidade#cite_note-OMS.2C_1993-0. Acessado em 25 de agosto de 2012.
40. Resolução nº 1.955 de 3 de setembro de 2010, do CFM. Dispõem sobre a cirurgia de transgenitalismo e revoga a Resolução CFM no 1.652/02. www.portalmedico.org.br/php/pesquisa_resolucoes.php.
41. Butler J. Bodies that Matter. On the discursive limits of sex. New York: Routledge;1993.
42. Da Silva EA. Transexualidade: Princípios de Atenção Integral à Saúde. São Paulo: Santos; 2012.
43. Gooren L. Hormone treatment of the adult transexual patient. Horm Res. 2005; 64(Suppl 2):31-6.
44. Asscheman H et al. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-gender hormone treatment. Metabolism. 1989;38(9):869-873.
45. Hembree WC et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline.J ClinEndocrinolMetab. 2009;94(9):3132-54.
46. Meyer III WJ e cols. The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association's Standards Of Care For Gender Identity Disorders, Sixth Version. Color Vision LTD Printing. Edgard, WI;2005.
47. Awad MC, Nogueira JS, Silva FG, Da Silva EA, Damiao R. The impact of male-to-female sex reassignment surgery on the quality of life of transsexual patients. J Sex Med. 2008; suppl 5:264.
48. Kuhn A, Bodmer C, Stadlmayr W, Kuhn P, Mueller MD, Birkhauser M. Quality of life 15 years after sex reassignment surgery for transsexualism. FertilSteril. 2009;92:1685-9.
49. Jones HW. Operative treatment of the male transsexual. In: Transsexualism and sex reassignment. Eds. Green R and Money J. The Johns Hopkins Press, Baltimore;1969.
50. Granato RC. Surgical approach to male transsexualism. In: Current Operative Urology. Second edition. Eds. Whitehead ED and Leiter E. Harper & Row, Publisher. Philadelphia: Pensilvânia;1984.
51. Jones HW Jr. Construction of feminine external genitalia (transsexual surgery). In: Current Operative Urology. Ed. Whitehead ED. Harper & Row, Publisher. Hagerstown: Maryland;1975.
52. Malloy TR, Wein AJ. Surgery for sexual reversal. In: Urology. Eds. Kendall AR, Karafin L, Goldsmith HS. Harper & Row, Publisher. Philadelphia: Pensilvânia;1981.
53. Da Silva EA, Xavier LS, Toledo J, Damião R. Refinement of the genital surgery for the male-to-female transsexualism. J Sex Med. 2006;3:36.
54. Kwun Kim S, Hoon Park J, Cheol Lee K, Min Park J, Tae Kim J, Chan Kim M. Long-term results in patients after rectosigmoidvaginoplasty. Plast Reconstr Surg 2003;112:143-51.
55. Giraldo F, Esteval I, Bergero T, Cano G, González C, Salinas P, Rivada E, Lara JS, Soringuer F. Corona glans clitoroplasty and preputialvestibuloplasty in male-to-female transsexuals: the vulval aesthetic refinement by the Andalusia Gender Team. Plast Reconstr Surg 2004;114:1543-50.

Índice Remissivo

3 em 1, 989

A

Abdominoplastia, 943
Ablação androgênica, 855
Abordagem dorsal, 1282
Abordagem ventral, 1282
Abscesso perirrenal, 161
Abscesso renal, 161
Abscesso testicular, 413
Acompanhamento vigilante, 633
Actinomicose, 196
Adenocarcinoma acinar, 770
Adenomectomia da próstata, 1150
ADH, 71
Adrenalectomia, 576, 586, 1047
Adultos, 1106
Agenesia de bexiga, 950
Agenesia renal, 904
Agonista beta 3, 491
Aguda, 356
Al Ghorab, 404
Alfabloqueador antimuscarínico, 746
Ampliação vesical, 1092
Amputação, 1229
Análise seminal, 214
Anastomótica, 1282
Anatomia da próstata, 770
Anemia falciforme, 404
Anestesia e analgesia, 883
Anomalias congênitas, 876
Anomalias de bexiga, 950
Anomalias extróficas, 1010
Anomalias genitais, 1000
Anomalias, 908
Antibiótico, 156
Antibioticoprofilaxia, 883
Anticolinérgicos, 491
Antígeno prostático específico, 815, 827
Antígeno prostático, 794
Antimuscarínicos, 491
Assoalho pélvico, 1203
Aterosclerose, 322
Autoinjeção, 266
Avaliação urodinâmica, 423, 1183
Azoospermia não obstrutiva, 241
Azoospermia obstrutiva, 232, 241
Azoospermia, 221, 232

B

BCG, 672, 680
Bexiga anã, 950
Bexiga hiperativa, 491, 521, 535, 552
Bexiga neurogênica, 474, 966, 981, 1092
Bexiga neuropática, 981
Bexiga urinária, 566
Bexiga, 34, 62, 77, 327, 376, 663, 680, 687, 698, 1115
Biomarcadores, 356
Biópsia de próstata, 770, 787
Bloqueio hormonal, 863
BPH cirurgia, 1150
Braquiterapia (BT), 803
Braquiterapia focal, 843
Bulking agent, 1175

C

Cálculo coraliforme, 465
Cálculo renal, 449
Cálculo, 457
Cálculos renais, 465
Calicoplastia, 1084
Câncer de bexiga, 124
Câncer de pênis, 723, 1234
Câncer de próstata, 124, 787, 794, 815, 820, 831, 836, 843, 863, 1123, 1131, 1183
Câncer de rim, 124, 642
Câncer de testículo, 706, 719
Câncer invasivo, 687
Câncer renal localizado, 610
Câncer renal, 600, 610, 633
Câncer, 327, 698, 1229
CaP, 794
Carcinoma de adrenal, 592
Carcinoma de células transicionais, 659
Carcinoma urotelial não músculo invasivo, 672

Carcinoma urotelial, 659, 680, 1115
Castração, 855, 863
Cateter para diálise, 350
Células transicionais, 694
Chordee, 1290
Ciclo de resposta sexual, 309
Ciclo de vida da mulher, 309
Cintilografia óssea, 763
Cintilografia renal, 929
Cirurgia aberta, 465
Cirurgia antirrefluxo, 929
Cirurgia da próstata, 1150, 1156
Cirurgia do pênis, 1256
Cirurgia estética, 1314
Cirurgia laparoscópica, 610
Cirurgia minimamente invasiva, 333, 757
Cirurgia reconstrutiva do pênis, 1256
Cirurgia retropúbica, 1150
Cirurgia robótica, 1030
Cirurgia transvesical, 1150
Cirurgia, 345, 1217
Cisplatina, 694
Cistectomia radical precoce, 672
Cistectomia radical, 680
Cistectomia, 1115
Cistite intersticial, 175
Cistite, 897
Cisto de úraco, 950
Cisto renal, 633
Cistocele, 506, 1203
Cistometria, 114
Cistoplastia, 1092
Cistoprostatectomia, 1115
Cistoscopia, 1183
Classificação, 600
Cólica renal, 441, 457
Colinérgicos, 491
Colporrafia, 1203
Comparação de tratamentos, 803
Complicação cirúrgica, 345
Complicações cirúrgicas, 543
Complicações, 1191
Conservador, 515
Continência urinária, 1139
Corpo esponjoso, 1282
Criança hospitalizada, 883
Crianças, 966, 1092
Crioterapia focal, 843
Crioterapia, 627
Criptorquidia bilateral, 943
Criptorquidia, 1272
Cuidados intraoperatórios, 883
Cuidados pré-operatórios, 883
Cúpula vaginal, 1203
Curvatura peniana, 1256
Cushing, 576
da Vinci, 1030

D

Deferente, 206
Deficiência androgênica, 297
Deficiência de 5-alfa-redutase, 1000
Deformidade peniana, 287
Derivação urinária, 730, 981, 1106
Detecção precoce, 763
Detrusor, 491
Diagnóstico por imagem, 100
Diagnóstico, 309, 432, 600, 653, 663, 698, 763, 787, 1183
Diálise peritoneal, 350
Diálise, 350, 364
Dilatações geniturinárias, 943
Disfunção sexual, 287
Disfunção erétil, 261, 404, 1199
Disfunção miccional, 423, 543
Disfunções sexuais femininas, 309
Disgenesia gonadal, 1000
Displasia renal, 904
Dispositivo de vácuo, 266
Disseminação metastática, 1234
Distúrbios de diferenciação sexual, 1000
Distúrbios ejaculatórios, 280
Disúria, 175
Divertículo de bexiga, 950
Divertículo de Hutch, 950
Divertículo, 566
Doença de Peyronie, 1256
Doença renal crônica, 364
Doenças da bexiga urinária, 566
Doenças de adrenal, 576, 1047
Doenças granulomatosas, 196
Doenças sexualmente transmissíveis, 182

Doenças uretrais, 566
Doenças urológicas, 566
Dor crônica, 175
Dor pélvica crônica, 167
Dor pélvica, 175
Dor testicular, 221
Duplicidade de bexiga, 950

E

Ectopia, 908
Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, 83
Ejaculação precoce, 280
Ejaculação rápida, 280
Eletroestimulação, 535
Eletromiografia, 114
Eletroporação, 843
Embriologia, 62
Endoscopia urinária, 457
Endoscopia, 929
Endourologia, 449, 457
Enurese, 966
Enxerto, 287, 1282
Epidemiologia, 156, 432, 600, 763
Epididimite, 167
Epidídimo, 206
Ereção peniana, 93
Escroto agudo, 413
Esfíncter artificial, 1175, 1191
Esfíncter urinário artificial, 1183
Esfíncter urinário, 560
Esfíncter, 77
Espermatogênese, 83, 221
Espermatozoides, 206, 214, 1298
Esquistossomose (Bilharzíase) urinária, 196
Estadiamento, 600, 663, 700, 763
Estase, 889
Estenose de junção pieloureteral, 1084
Estenose de uretra, 1282
Estratificação de risco, 700
Estresse oxidativo, 221
Estudo fluxo-pressão, 114
Estudo urodinâmico, 114
Exenteração pélvica, 730
Exenteração, 1115
Extrofia de bexiga, 1092
Extrusão vaginal, 543

F

Farmacoterapia, 746
Fatores de risco, 261, 309, 432, 700, 1199
Fatores prognósticos, 653
Feocromocitoma, 576
Fertilização *in vitro*, 241, 253
Fibrodisplasia, 322
Fibrose, 287
Fisiologia da ereção, 261, 1199
Fisiologia renal, 71
Fisiologia reprodutiva, 83
Fisiologia, 77, 93
Fisioterapia de assoalho pélvico, 560
Fisioterapia, 309
Fístula vesicoureteral, 1223
Fístula vesicovaginal, 1223
Fístula, 350
Fistulas cavernoso-esponjosas, 404
Folheto mesodérmico, 1010
Fratura de bacia, 1282

G

Gangrena de Fournier, 413
Gencitabina, 694
Genital masculino, 1314
Genitália ambígua, 1000
Genitália, 392
Genitoplastia, 1000
Glomérulo, 71
Glutamato, 206
GnRH, 206
Gonadoblastomas, 719
Grupos de risco, 803

H

H. antidiurético, 71
Hematúria, 663

Hematúrias falsas, 419
Hematúrias final, 419
Hematúrias inicial, 419
Hematúrias macroscópicas, 419
Hematúrias microscópicas, 419
Hematúrias total, 419
Hidronefrose antenatal, 958
Hidronefrose, 889, 908
HIFU de salvamento, 843
HIFU focal, 843
Hiperatividade detrusora, 474, 521, 552
Hiperatividade vesical, 500
Hiperplasia adrenal congênita, 1000
Hiperplasia benigna da próstata, 757, 1156
Hiperplasia prostática benigna, 746
Hiperplasia prostática, 736
Hipertensão renovascular, 322
Hipertensão, 576
Hipertermia testicular, 221
Hipocontratilidade vesical, 491
Hipófise, 206
Hipogonadismo masculino, 297
Hipoplasia de bexiga, 950
Hipospádia, 989, 1290
Hipotálamo, 206
Histerectomia, 1203
Histologia da próstata, 770
Holmium-Yag Laser, 457
Hormônio luteinizante, 206
Hormonioterapia, 855

I

ICSI, 253
Idade avançada, 1183
Imunodeficiência humana, 182
Imuno-histoquímica, 770
Imunossupressão, 345
Imunoterapia com BCG, 672
Imunoterapia intravesical, 672
Incidentaloma de adrenal, 592
Incidentaloma renal, 633
Incisão de Gibson, 1234
Incontinência feminina, 1223
Incontinência pós-prostatectomia, 1183
Incontinência urinária de esforço, 1175
Incontinência urinária masculina de esforço, 1183
Incontinência urinária masculina, 1183
Incontinência urinária mista, 1175
Incontinência urinária pós-prostatectomia, 560
Incontinência urinária, 474, 500, 515, 521, 535, 552, 966, 1203
Incontinência, 966, 1223
Indicações cirúrgicas, 465
Inervação, 77
Infecção do trato urinário, 897
Infecção urinária, 156, 161, 1223
Infecção, 897
Infertilidade feminina, 214
Infertilidade masculina, 214, 221, 232, 253
Inflamação, 897
Inibidor da 5 alfa-redutase, 746
Inibidores de angiogênese, 642
Inibidores de mTOR, 642
Injeção intracitoplasmática do espermatozoide, 241
Inseminação artificial, 253
Insuficiência adrenal, 576
Insuficiência esfincteriana, 560
Insuficiência renal crônica, 333
Insuficiência, 356
Invasão venosa de neoplasia renal, 618

L

Lactente, 883
Laparoscopia, 333, 1030, 1047, 1139
Lesão de bexiga, 543
Lesão-índice, 843
Lesão medular, 423
Lesão, 356
LESS, 1030
Leucemia testicular, 719
Linfadenectomia inguinal e pélvica, 1234
Linfadenectomia retroperitoneal, 711, 1247

Linfadenectomia videoendoscópica, 1234
Linfadenectomia, 618, 763, 1069
Linfoma testicular, 719
Litíase ureteral, 432
Litíase urinária, 432, 441
Litíase, 449
Litotripsia, 457, 465
Localmente avançado, 831
LUTS, 491

M

Malformação uretral, 1290
Marcadores tumorais, 700, 711
Marcadores, 794
Massa adrenal, 1047
Massa renal pequena, 627
Meatoplastia, 1290
Mecanismo veno-oclusivo, 93
Megacistis, 950
Megaureter, 918
Membrana cloacal, 1010
Metástase em testículo,719
Metastasectomia, 642
Metástases, 642
Micção, 77
Microcirurgia, 241, 1298
Micro-TESE, 241
Monfort, 943
Mucosa oral, 1282
Musculatura abdominal, 943

N

Não urotelial, 698
Nefrectomia para doação renal, 1069
Nefrectomia parcial, 610, 1069
Nefrectomia radical, 618, 1069
Nefrectomia, 327, 333, 610, 1058
Nefrolitotripsia percutânea, 449
Néfron, 71
Nefropatia de refluxo, 929
Nefropatia isquêmica, 322
Nefroureterectomia, 659, 1058, 1069
Neoplasia de glândula adrenal, 592
Neoplasia de próstata, 827
Neoplasia testicular, 1247
Neoplasias do testículo, 124
Neuromodulação, 535
Noradrenalina, 93
NOTES, 1030

O

Obstrução da junção pieloureteral, 876
Obstrução da junção ureteropiélica, 908
Obstrução infravesical, 736
Obstrução uretral, 566
Obstrução urinária, 889, 958
Oncologia, 646, 698
Oócito, 214
Orquidopexia, 1272
Orquiectomia, 711, 863, 1264
Orquiepididimite, 167
Orquiepididimites, 413
Orquite, 167
Ortofaloplastia, 989
Ovário, 214
Óxido nítrico, 93

P

Papilomavírus, 182
Parada total de circulação, 618
Paratormônio, 71
Parcial, 1229
Patologia, 124, 663
Pênis curvo congênito, 1256
Pênis, 62, 1229, 1314
PESA, 241
Pielonefrite aguda, 161
Pielonefrite enfisematosa, 161
Pielonefrite, 897
Pieloplastia, 908, 1084
Pionefrose, 1058
Placa uretral, 989
Potência sexual, 1139
Prevalência, 432
Prevenção, 156

Priapismo, 404
Prognóstico, 124
Progressão, 364
Prolapso uterino, 1203
Prolapso vaginal, 1203
Prolapso, 506
Prolapsos genitais, 521
Proliferação atípica de pequenos ácinos, 770
Próstata, 34, 855, 1156
Prostatectomia aberta, 1123
Prostatectomia perineal, 1131
Prostatectomia radical de resgate, 827
Prostatectomia radical laparoscópica, 1139
Prostatectomia radical robô-assistida, 1139
Prostatectomia radical, 770, 831, 1183, 1123, 1139, 1191
Prostatectomia, 1150
Prostatite aguda, 167
Prostatite crônica, 167
Prostatite, 167
Próteses penianas, 266, 404, 1256
Próteses urinárias, 1191
Próteses, 287, 1203
PSA, 736, 794
PTH, 71

Q

Quimioterapia, 694, 711, 730, 1247
Quimioterapia intravesical adjuvante, 672
Quimioterapia perioperatória intravesical, 672
Quociente sexual – versão feminina (QS-F), 309

R

Rabdomiossarcoma, 1019
Radiofrequência, 627
Radiologia urológica, 100
Radioterapia adjuvante, 820
Radioterapia com intensidade modulada (IMRT), 803
Radioterapia guiada por imagem (IGRT), 803
Radioterapia tridimensional (RT3D), 803
Radioterapia, 730, 827, 836
Recidiva, 827
Reconstrução em única etapa, 1010
Refluxo, 327, 929
Refratariedade, 863
Relaxamento da musculatura lisa, 93
Renal, 327, 356
Renina-angiotensina, 71
Reposição hormonal masculina, 297
Re-RTU, 672
Reserva ovariana, 214
Ressecção transuretral de bexiga, 672
Ressecção transuretral de próstata, 757
Ressecção transuretral de tumor vesical, 1163
Ressonância magnética, 100
Retalhos miocutâneos, 1234
Retenção urinária, 543
Retocele, 506, 1203
Retroperitônio, 646
Reversão de vasectomia, 1298
Rim multicístico, 904
Rim policístico, 904
Rim, 34, 62, 376, 465
Robótica, 1069, 1139
RTU de próstata, 1156
RTUB, 1163

S

Sarcoidose, 196
Sarcoma, 646
Segmentos intestinais, 1106
Sêmen, 214
Seminoma, 700, 706
Síndrome da bexiga dolorosa, 175
Síndrome da bexiga hiperativa, 552
Síndrome de "*prune belly*", 943
Síndrome de insensibilidade androgênica, 1000

Síndrome de Klinefelter, 1000
Síndrome de Turner, 1000
Sintomas do trato urinário inferior, 736, 746, 757
Sintomas miccionais, 175
Sinus uracal, 950
Sistema urogenital, 62
Sling autólgo pubovaginal, 1175
Sling masculino, 560, 1183
Sling, 521, 1203
Snodgrass, 989
Stent uretral, 1282
Substituição ureteral, 1084
Sucesso na reconstrução, 1010

T

Taxa de filtração glomerular, 364
Técnica cirúrgica, 1047, 1123, 1264
Técnica das calhas, 1156
Técnicas de captação de espermatozoides, 241
Tempo de isquemia quente, 1069
Terapia focal, 843
Terapia fotodinâmica, 843
Terapia intrauretral, 266
Terapia médica expulsiva, 441
Terapia renal substitutiva, 364
Terapia sexual, 309
Terapias ablativas, 627
Teratoma, 1247
TESA, 241
TESE, 241
Testículo mal descido, 1272
Testículo tumores, 711
Testículo, 34, 206, 214, 1264
Testosterona, 206, 297, 855
TIP, 989
Tomografia computadorizada, 100
Torção testicular, 413
TOT, 1175
Total, 1229
Toxina botulínica A, 491
Toxina botulínica, 474
Transexualidade, 1314
Transgenitalização, 1314
Transplante renal, 333, 345, 350
Transplante, 327
Tratamento cirúrgico, 723, 757, 1131, 1191
Tratamento conservador, 364
Tratamento da DE, 266
Tratamento endoscópico de tumor vesical, 1163
Tratamento endoscópico, 659
Tratamento farmacológico, 309
Tratamento intravesical, 680
Tratamento multimodal, 831
Tratamento não farmacológico, 500
Tratamento oral, 266
Tratamento, 156, 515, 646, 687, 706, 836, 1183
Trato urinário, 376
Trauma, 376
Traumatismo raquimedular, 423
Traumatismo, 392
Tuberculose urogenital, 196
Tumor adenomatoide, 719
Tumor da granulosa do adulto, 719
Tumor da granulosa do jovem, 719
Tumor das células de Leydig, 719
Tumor das células de Sertoli, 719
Tumor de adrenal, 592
Tumor de células germinativas, 1264
Tumor de próstata, 798
Tumor de resto adrenal, 719
Tumor de rete testis, 719
Tumor de testículo não germinativo, 719
Tumor de uretra, 730
Tumor de Wilms, 1019
Tumor do cordão sexual, 719
Tumor do trato urinário superior, 653
Tumor maligno da glândula adrenal, 592
Tumor renal localmente avançado, 618
Tumor renal, 1058
Tumor secundário do testículo, 719
Tumor ureteral, 1058
Tumor vesical superficial, 1163
Tumor, 586, 663
Tumores do estroma gonadal, 719

Tumores germinativos, 700, 706
Tumores renais, 627
Tumores testiculares, 1019
Tumores, 646, 794, 1217
TVT, 1175

U

Ultrassonografia, 100
Úlceras genitais, 182
Úraco, 950
Ureter distal, 457
Ureter, 34, 376, 457, 918
Ureterectomia, 659
Ureterocele, 918
Ureterolitotripsia, 457
Ureterorrenolitotripsia flexível, 449
Ureteroscopia, 457
Uretra, 34, 62, 77, 376, 730, 1282
Uretral, 1290
Uretrectomia, 730
Uretrites, 182
Uretrocistografia, 929
Uretroplastia posterior, 1282
Uretroplastia, 989, 1282, 1290
Uretrotomia interna, 1282
Urgeincontinência, 552
Urgência miccional, 552
Urodinâmica, 474, 491
Urofluxometria, 114
Urorradiologia, 100
Útero, 506

V

Vagina, 506
Válvula de uretra posterior, 958
Varicocele em adolescentes, 221
Varicocele em adultos, 221
Varicocele, 221
Varicocelectomia, 221
Vasectomia, 232
Vasoepididimoanastomose, 1298
Vasoepididimostomia, 232
Vasopressina, 71
Vasovasoanastomose, 1298
Vasovasostomia, 232
Vesículas seminais, 1217
Videolaparoscopia, 586
Videourodinâmica, 114
Vigilância ativa, 815
Vinflunina, 694

Z

Zona de transição, 736

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA

Rua Bambina, 153
Botafogo / Rio de Janeiro - RJ - CEP 22251-050
Tel: (21) 2246.4092 Fax: (21) 2246.4092
www.sbu.org.br