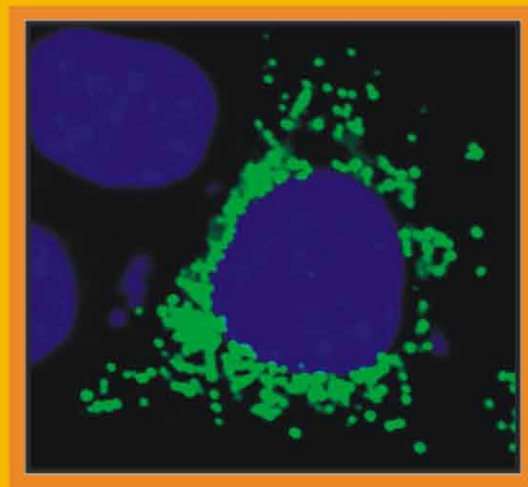




IBJU

INTERNATIONAL BRAZ J UROL

**Jornal Oficial da Sociedade Brasileira de Urologia
Volume 37, Numero 1, Jan – Fev, 2011**



Mitochondrial fragmentation



**EDIÇÃO DE LANÇAMENTO
IBJU em português**

International Braz J Urol

Official Journal of the Brazilian Society of Urology - SBU

EDITOR-IN-CHIEF

Miriam Dambros

Federal University of São Paulo
São Paulo, Brazil

INTERNATIONAL ASSOCIATE EDITOR

Fernando Kim
University of Colorado
Denver, CO, USA

PORTUGUESE ASSOCIATE EDITOR

Silvio Tucci
State University of São Paulo
Ribeirão Preto, Brazil

ASSOCIATE EDITORS

Antonio C. L. Pompeo
Brazil

Claude C. Schulman
European Countries

Mark S. Soloway
United States

Mauricio P. Salaza
Latin America

Wachira Kochakarn
Asia

VIDEO SECTION

EDITOR

Philippe E. Spiess
H. Lee Moffitt Cancer Center
Tampa, Florida, USA

Webmaster - Video Section

Tariq Hakki
Univ. of South Florida
Tampa, FL, USA

CONSULTING EDITORS

Erik Busby
University of Alabama
Birmingham, AL, USA

Rafael Carrion
Univ. of South Florida
Tampa, Florida, USA

Jose J. Correa
Ces University
Medellin, Columbia

Karim Kader
Wake Forest University
Winston-Salem, NC, USA

Wassim Kassouf
McGill University
Montreal, Canada

Wade J. Sexton
Moffitt Cancer Center
Tampa, Florida, USA

Shahrokh Shariat
Cornell University
New York, NY, USA

A.J. Stephenson
Cleveland Clinic
Cleveland, OH, USA

Hubert Swana
Nemours Children's Clinic
Orlando, Florida, USA

RADIOLOGY PAGE

Erich K. Lang (Editor)
Johns Hopkins Medical Institutions
Baltimore, Maryland, USA

Jeffrey P. Weiss
SUNY Downstate Medical School
Brooklyn, New York, USA

ASSISTANT MEDICAL EDITOR

Richard Medeiros
Rouen University Hospital, France

CONSULTING EDITORS

Urological Survey Committee

Athanase Billis
State University Campinas
Campinas, SP, Brazil

Sean P. Elliott
University of Minnesota
Minneapolis, MN, USA

Manoj Monga
Cleveland Clinic
Cleveland, OH, USA

Adilson Prando
Vera Cruz Hospital
Campinas, SP, Brazil

Andreas Bohle
Helios Agnes Karll Hospital
Bad Schwartau, Germany

Fernando Kim
University of Colorado
Denver, CO, USA

Steven P. Petrou
Mayo Medical School
Jacksonville, FL, USA

M. Chad Wallis
University of Utah
Salt Lake City, Utah, USA

International Braz J Urol

Laparoscopic & Minimally Invasive Surgery Committee

Clement C. Abbou
Ctr Hosp Univ Henri Mondor
Creteil, France

Ralph V. Clayman
Univ California Irvine Med Ctr
Orange, California, USA

Jens Rassweiler
University of Heidelberg
Heilbronn, Germany

Cassio Andreoni
Federal Univ of Sao Paulo
Sao Paulo, Brazil

Inderbir S. Gill
USC Keck Sch of Medicine
Los Angeles, CA, USA

Mauricio Rubinstein
Federal University State RJ
Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Jeffrey A. Cadeddu
Univ of Texas Southwestern
Dallas, Texas, USA

Anuar I. Mitre
University of Sao Paulo, USP
Sao Paulo, Brazil

M. Tobias-Machado
ABC Medical School
Sao Paulo, SP, Brazil

Lisias N. Castilho
Catholic University
Campinas, SP, Brazil

Stephen Y. Nakada
University of Wisconsin
Madison, WI, USA

Endourology & Lithiasis Committee

Monish Aron
Cleveland Clinic Foundation
Los Angeles, CA, USA

Bannakij Lojanapiwat
Chiang Mai University
Chiang Mai, Thailand

N. Rodrigues Netto Jr
State University of Campinas
Campinas, SP, Brazil

John Denstedt
University of Western Ontario
London, ON, Canada

Margaret S. Pearle
Univ of Texas Southwestern
Dallas, Texas, USA

Arthur D. Smith
Long Island Jewish Med Ctr
New Hyde Park, NY, USA

Evangelos N. Liatsikos
University of Patras
Patras, Greece

Glenn M. Preminger
Duke University Medical Ctr
Durham, NC, USA

Urological Oncology Committee

Lennart Andersson
Karolinska Institute & WHO
Stockholm, Sweden

Simon Horenblas
Netherlands Cancer Inst.-Antoni
Amsterdam, The Netherlands

Alan M. Nieder
Columbia University
Miami Beach, FL, USA

Matthew C. Biagioli
Moffitt Cancer Center
Tampa, Florida, USA

Fernand Labrie
Laval University Med Ctr
Quebec, Canada

Antonio A. Ornellas
National Cancer Institute
Rio de Janeiro, RJ

Joseph L. Chin
University of Western Ontario
London, ON, Canada

Judd W. Moul
Duke University Med Ctr
Durham, NC, USA

J. Edson Pontes
Wayne State University
Detroit, MI, USA

Marcos F. Dall'Oglio
University of Sao Paulo, USP
Sao Paulo, Brazil

Luciano J. Nesrallah
Federal Univ of Sao Paulo
Sao Paulo, Brazil

Julio Pow-Sang
Moffitt Cancer Center
Tampa, Florida, USA

International Braz J Urol

Urological Oncology Committee - *continued*

Leonardo O. Reis
State Univ. of Campinas
Campinas, SP, Brazil

Philippe E. Spiess
Moffitt Cancer Center
Tampa, Florida, USA

Sittiporn Srinualnad
Faculty of Med Siriraj Hospital
Bangkok, Thailand

Prostatic Diseases & Lower Urinary Tract Symptoms Committee

John M. Fitzpatrick
Mater Misericordiae Hospital
Dublin, Republic of Ireland

Franklin C. Lowe
Columbia University
New York, NY, USA

Kriangsak Prasopsanti
Chulalongkorn University
Bangkok, Thailand

Jae-Seung Paick
Seoul National Univ Hospital
Seoul, Korea

Neurourology & Female Urology Committee

Fernando G. Almeida
Federal Univ of Sao Paulo
Sao Paulo, Brazil

Christopher R. Chapple
Royal Hallshire Hospital
Sheffield, United Kingdom

Paulo Palma
State Univ. of Campinas
Campinas, SP, Brazil

João Luiz Amaro
Paulista University, Unesp
Botucatu, Sao Paulo, Brazil

Roger R. Dmochowski
Vanderbilt University Sch Med
Nashville, Tennessee, USA

Monthira Tanthanuch
Prince of Songkla University,
Haad Yai, Thailand

Homero Bruschini
University of Sao Paulo, USP
Sao Paulo, SP, Brazil

Philippe Grise
Rouen University Hospital
Rouen, France

Jose Carlos Truzzi
University of Santo Amaro
Sao Paulo, SP

Michael B. Chancellor
William Beaumont Hospital
Royal Oak, MI, USA

Hann-Chorng Kuo
Buddhist Tzu Chi Sch Med
Hualien, Taiwan

Urogenital Trauma Committee

Jack W. McAninch
Univ California San Francisco
San Francisco, CA, USA

Allen F. Morey
Univ. Texas SW Med. Ctr.
Dallas, Texas, USA

Richard A. Santucci
Wayne State University
Detroit, MI, USA

Reconstructive Urology Committee

Guido Barbagli
Ctr Urethral & Genitalia Surgery
Arezzo, Italy

Massimo Lazzeri
Casa di Cura Santa Chiara
Florence, Italy

Karl-Dietrich Sievert
University of Tuebingen
Tuebingen, Germany

Sean P. Elliott
University of Minnesota
Minneapolis, MN, USA

Salvador Vilar C. Lima
Federal Univ of Pernambuco
Recife, PE, Brazil

Arnulf Stenzl
University of Tuenbingen
Tuebingen, Germany

Andre G. Cavalcanti
Souza Aguiar Hospital
Rio de Janeiro, Brazil

M. Manoharan
University of Miami Sch Med
Miami, FL, USA

E. R. Zungri Telo
Povisa Medical Center
Vigo, Spain

International Braz J Urol

Infections in Urology Committee

Truls E. Bjerklund Johansen
Aarhus University Hospital
Aarhus, Denmark

Anthony J. Schaeffer
Northwestern University
Chicago, IL, USA

Renal Transplantation & Renovascular Surgery Committee

Alexandre L. Furtado
Coimbra University Hospital
Coimbra, Portugal

Wojtek Rowinski
Univ of Warmia and Mazury
Olsztyn, Poland

Erectile Dysfunction & Andrology Committee

Joaquim A. Claro
Federal Univ of Sao Paulo
Sao Paulo, Brazil

Luca Incrocci
Erasmus Mc-Daniel Cancer Ctr
Rotterdam, The Netherlands

Ahmed I. El-Sakka
Suez Canal University Sch Med
Ismailia, Egypt

Sidney Glina
H. Ellis Institute
Sao Paulo, SP, Brazil

Ernani L. Rhoden
Federal Foundation of Med Sci
RS, Brazil

Infertility Committee

Ashok Agarwal
Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, Ohio, USA

Harris M. Nagler
Albert Einstein College Med
New York, NY, USA

Paul J. Turek
Univ California San Francisco
San Francisco, CA, USA

Agnaldo P. Cedenho
Federal Univ of Sao Paulo
Sao Paulo, SP, Brazil

Sergio Oehninger
Eastern Virginia Med Sch
Norfolk, VA, USA

Wolfgang Weidner
Justus-Liebig Univ Giessen
Giessen, Germany

General Urology Committee

Sami Arap
Univ of Sao Paulo, USP
Sao Paulo, SP, Brazil

Antonio C. Martins
State Univ of Sao Paulo
Ribeirao Preto, SP, Brazil

Athanasios Papatsoris
Univ of Athens, Sismanoglio Hosp.
Athens, Greece

C. F. Heyns
University of Stellenbosch
Tygerberg, South Africa

K. Mutaguchi
Hiroshima University Med Sci
Hiroshima, Japan

Patrizio Rigatti
San Raffaele Scientific Inst
Milan, Italy

A. Marmo Lucon
Univ of Sao Paulo, USP
Sao Paulo, Brazil

Valdemar Ortiz
Federal Univ of Sao Paulo
Sao Paulo, SP, Brazil

P. Van-Cangh
Cliniques Univ Saint-Luc
Brussels, Belgium

Pediatric & Fetal Urology Committee

Laurence Baskin
Univ California San Francisco
San Francisco, CA, USA

Boris Chertin
Shaare Zedek Med Ctr
Jerusalem, Israel

Francisco T. Denes
University of Sao Paulo, USP
Sao Paulo, Brazil

International Braz J Urol

Pediatric & Fetal Urology Committee - *continued*

F. Hadziselimovic
Ktk-Kindertagesklinik
Liestal, Switzerland

Antonio Macedo Jr
Federal Univ of Sao Paulo
Sao Paulo, SP, Brazil

Feridun Cahit Tanyel
Hacettepe Univ Sch Medicine
Ankara, Turkey

Barry A. Kogan
Albany Medical College
Albany, NY, USA

Eugene Minevich
Univ of Cincinnati Med Ctr
Cincinnati, OH, USA

Seppo Taskinen
Helsinki University
Helsinki, Finland

J. L. Pippi Salle
University of Toronto
Toronto, ON, Canada

Urological Pathology Committee

A. Lopez-Beltran
Cordoba University Sch Med
Cordoba, Spain

Jonathan I. Epstein
The Johns Hopkins University
Baltimore, MD, USA

Rodolfo Montironi
Polytechnic Univ of Marche Region
Ancona, Italy

Liang Cheng
Indiana University Sch Medicine
Indianapolis, IN, USA

Katia R. Leite
University of Sao Paulo, USP
Sao Paulo, SP, Brazil

Uroradiology & Interventional Radiology Committee

William H. Bush
University Washington Med Ctr
Seattle, Washington, USA

Ferdinand Frauscher
Medical University Innsbruck
Innsbruck, Austria

Renan Uflacker
Medical Univ South Carolina
Charleston, SC, USA

Wilfrido Castaneda
University of Minnesota
Minneapolis, MN, USA

Erich K. Lang
SUNY Downstate Med School
Brooklyn, New York, USA

A. C. Westphalen
Univ of California, San Francisco
San Francisco, CA, USA

Arthur T. Rosenfield
Yale University Sch Medicine
New Haven, CT, USA

Basic and Translational Urology Committee

Serge Carreau
Univ of Caen Basse-Normandie
Caen, France

Vincent Delmas
Universite Rene Descartes
Paris, France

Luiz F. Poli de Figueiredo
University of São Paulo
São Paulo, SP, Brazil

Luiz E. M. Cardoso
State Univ of Rio de Janeiro
Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Donna M. Peehl
Stanford University Sch Med
Stanford, CA, USA

Nestor Schor
Federal Univ of Sao Paulo
Sao Paulo, SP, Brazil

Waldemar S. Costa
State Univ of Rio de Janeiro
Rio de Janeiro, Brazil

Marco Pereira-Sampaio
Fluminense Federal University
Niteroi, Rio de Janeiro, Brazil

International Braz J Urol

FORMER EDITORS

Alberto Gentile (Founder)
(1975 - 1980)

Lino L. Lenz
(1981)

Rubem A. Arruda
(1982 - 1983)

G. Menezes de Góes
(1984 - 1985)

Sami Arap
(1986 - 1987)

N. Rodrigues Netto Jr
(1988 - 1993)

Sami Arap
(1994 - 1997)

Sérgio D. Aguinaga
(1998 - 1999)

Francisco J.B. Sampaio
(2000 - 2010)

EDITORIAL PRODUCTION

PRODUCTION EDITOR

Carla B. Mano Gallo

EDITORIAL ASSISTANT

Ricardo de Moraes

Electronic Version: Full text with fully searchable articles on-line:

<http://www.brazjurol.com.br>

Correspondence and Editorial Address:

Rua Bambina, 153 — 22251-050 — Rio de Janeiro — RJ — Brazil

Tel.: + 55 21 2539-6787; Fax: + 55 21 2246-4088; E-mail: brazjurol@brazjurol.com.br

Manuscript submission :

submission@brazjurol.com.br

Editorial and Graphic Composition
Press Graphic & Publishing Ltd.

The paper on which the *International Braz J Urol* is printed meets the requirements of ANSI/NISO Z39, 48-1992 (Permanence of Paper). Printed on acid-free paper.

The *International Braz J Urol* is partially supported by the Ministry of Science and Technology, National Council for Scientific and Technological Development.



The *International Braz J Urol*, ISSN: 1677-5538 (printed version) and ISSN:1677-6119 (electronic version) is the Official Journal of the Brazilian Society of Urology – SBU, has a circulation of 6,000 copies per issue and is published 6 times a year (bimonthly, starting in January - February).

The issue date is up to 2 weeks after the month of issue for the hard copy and up to 1 week after the month of issue for the electronic version. Copyright by Brazilian Society of Urology.

The *International Braz J Urol* is indexed by: EMBASE/Excerpta Medica; SciELO, Lilacs/Latin America Index; Free Medical Journals; MD-Linx; Catálogo Latindex; SCImago, Index Medicus - NLM, PubMed/MEDLINE, ISI - Current Contents / Clinical Medicine and Science Citation Index Expanded.

DISCLAIMER

The authored articles and editorial comments, opinions, findings, conclusions, or recommendations in the *International Braz J Urol* are solely those of the individual authors and contributors, and do not necessarily reflect the views of the Journal and the Brazilian Society of Urology. Also, their publication in the *International Braz J Urol* does not imply any endorsement. The publication of advertisements in the *International Braz J Urol*, although expecting to conform to ethical standards, is not a warranty, endorsement or approval of the products or services advertised or of their effectiveness, quality, or safety. Medicine is a science that constantly and rapidly advances, therefore, independent verification of diagnosis and drug usage should be made. The Journal is not responsible for any injury to persons caused by usage of products, new ideas and dosage of drugs proposed in the manuscripts.

International Braz J Urol

Edição 1 - Português

Janeiro-Fevereiro de 2011

CONTEÚDO

COMENTÁRIOS DOS EDITORES

F.J.B. Sampaio, F.J. Kim, M. Dambros

ARTIGOS DE REVISÃO

- 07 **Novos Conceitos em Infertilidade Masculina**
S.C. Esteves, A. Agarwal
- 20 **Constipação e Sintomas do Trato Urinário Inferior - Qual a relação entre eles? Revisão da Literatura**
M.A. Averbeck, H. Madersbacher

UROLOGIA CLÍNICA

- 34 **Taxa de Subtipos de Carcinoma de Células Renais em Diferentes Etnias**
A. Sankin, J. Cohen, H. Wang, R.J. Macchia, N. Karanikolas (Comentário Editorial Dr. F. Tavora e A. Shtricker)
- 44 **Risco de Crise Catecolaminérgica em Pacientes Submetidos à Ressecção de um Feocromocitoma Insuspeito**
G.Song, B.N. Joe, B.M. Yeh, M.V. Meng, A.C. Westphalen, F.V. Coakley (Comentário Editorial Dr. L. N. Castilho)
- 51 **A Retirada Precoce da Sonda Nasogástrica é Benéfica em Pacientes Submetidos a Cistectomia Radical com Derivação Urinária**
I. Adamakis, S.I. Tyritzis, G. Koutalellis, T. Tokas, K.G. Stravodimos, D. Mitropoulos, C.A. Constantinides
- 59 **Câncer Invasivo de Bexiga após os 80 Anos: Ressecção Transuretral ou Cistectomia?**
O. R. Faba, J. Palou, G. Urdaneta, L. Gausa, H. Villavicencio (Comentário Editorial Dr. P.E. Spiess)
- 67 **Determinação Conjunta da Expressão da Neurod1, da Cromogranina-A, do KI67 e do Receptor Androgênico em Neoplasias da Próstata Tratadas Cirurgicamente**
L. Cindolo, M. Cantile, R. Franco, P. Chiodini, G. Schiavo, I. Forte, I. Zlobec, L. Salzano, G. Botti, S. Gidaro, L. Terracciano, C. Cillo
- 81 **Curva de Aprendizado para a Prostatectomia Radical Retropúbica**
F.J.A. Saito, M.F. Dall'Oglio, G.X. Ebaid, H. Bruschini, D.C. Chade, M. Srougi (Comentário Editorial Dr. M. Rubinstein, Dr. R. Sanchez-Salas & Dr. F. Rozet e resposta dos autores)
- 92 **Redução das Complicações Infeciosas após Biópsia Transretal da Próstata por Agulha Utilizando um Guia de Agulha Descartável: É possível?**
C. Gurbuz, L. Canat, G. Atis, T. Caskurlu (Comentário Editorial Dr. O. Kaygysyz e Dr. B.J. Moran)

CONTEÚDO - continuação

UROLOGIA CLÍNICA - continuação

- 102 A Implicação do Uso de um Protocolo Inicial de Biópsia de Próstata Transretal com 24 Amostras na Detecção de Câncer de Próstata Significante e da Neoplasia Intraepitelial Prostática de Alto Grau**
M. Nomikos, I. Karyotis, P. Phillipou, C. Constadinides, D. Delakas (Comentário Editorial Dr. Kenneth Nepple)

UROLOGIA CLÍNICA

- 111 Abordagem Infrapúbica para Implante Peniano Maleável**
Oswaldo L. D. Berg

NEUROUROLOGIA

- 117 Urodinâmica em Mulheres da Menopausa à Idade mais Avançada: Qual o Motivo? Qual o Diagnóstico?**
F.A. Valentini, G. Robain, B.G. Marti

UROLOGIA BÁSICA E TRANSLACIONAL

- 128 Laboratório de Habilidades Laparoscópicas em Cirurgia Urológica: Ferramentas e Métodos para o Treinamento de Residentes**
F.C.M. Torricelli, G. Guglielmetti, R.J. Duarte, M. Srougi (Comentário Editorial Dr. M. Tobias-Machado & Dr. F. Korkes)

PESQUISA UROLÓGICA

CALCULOSE URINÁRIA

- 138 O efeito de componentes gordurosos e não gordurosos na distância pele-cálculo sobre o resultado da litotripsia por ondas de choque**
M. Monga
- 140 Tratamento ureteroscópico de emergência para a obstrução do trato urinário superior por calculose associada a insuficiência renal aguda: factível ou não?**
M. Monga

ENDOUROLOGIA & LAPAROSCOPIA

- 142 Qualidade de vida após prostatectomia aberta ou robô-assistida, crioblacção ou braquiterapia para o tratamento do câncer de próstata localizado**
F.J. Kim

IMAGEM

- 144 Valor preditivo positivo da CT urografia na avaliação do câncer urotelial do trato urinário superior**
A. Prando

CONTEÚDO - *continuação*

IMAGEM - *continuação*

- 146** Cálculos urinários compostos de ácido úrico, cistina e sais minerais: diferenciação por meio de CT de dupla energia com dose de radiação comparável à da pielografia intravenosa
A. Prando

PATOLOGIA

- 148** Aplicação dos critérios de Epstein como preditores de câncer de próstata clinicamente insignificante em homens coreanos
A. Billis
- 150** Aplicação dos critérios de Epstein como preditores de câncer de próstata clinicamente insignificante em homens coreanos
A. Billis

UROLOGIA RECONSTRUTORA

- 153** Estudo prospectivo randomizado comparando enxerto ou retalho de pele peniana em posição ventral (onlay) para correção de estenose uretral bulbo-membranosa extensa.
S.P. Elliot
- 155** Cateteres uretrais revestidos com halofuginona previnem a espongiofibrose periuretral em um modelo de lesão uretral em ratos.
S.P. Elliot

ONCOLOGIA UROLÓGICA

- 157** Há benefícios aos pacientes com acompanhamento de rotina para a detecção de recidivas pós-cistectomia radical e neobexiga ileal ortotópica?
A. Bohle
- 158** Estudo multicêntrico sobre a evolução oncológica de 803 pacientes submetidos ao ultrassom focalizado de alta intensidade para o tratamento de câncer de próstata localizado
A. Bohle

NEUROLOGIA & UROLOGIA FEMININA

- 161** Salvamento com técnicas de slings espirais: alternativas para tratar a incontinência urinária recorrente e incapacitante em mulheres
S.P. Petrou
- 162** Durabilidade em longo prazo da estimulação percutânea do nervo tibial para o tratamento da bexiga hiperativa
S.P. Petrou

CONTEÚDO - *continuação*

UROLOGIA PEDIÁTRICA

- 165** **Estudo multicêntrico, randomizado e controlado sobre litotripsia transureteral e extracorpórea por ondas de choque -- qual a melhor modalidade minimamente invasiva para tratar cálculos ureterais distais em crianças?**
M.C. Wallis
- 167** **Impacto da correção da epispádia sobre o crescimento da bexiga em meninos com extrofia vesical clássica**
M.C. Wallis

VÍDEO

- 169** **Tratamento Laparoscópico Robô-Assistido da Síndrome da Veia Gonadal em um Menino**
H.S. Swana, A.R. Rodriguez, T.A. Kim, M.A. Rich (Editorial Comentado Dr. P.E. Spiess)
- 171** **Urodinâmica em Mulheres da Menopausa à Idade mais Avançada: Qual o Motivo? Qual o Diagnóstico?**
A.R. Rodriguez, T. Hakky, P.E. Spiess (Editorial Comentado Dr. J.J. Correa)

International Braz J Urol

MENSAGEM AO LEITOR

Estimados leitores,

É com grande alegria que apresentamos aos senhores a versão traduzida do International Brazilian Journal of Urology, artigos originais – edição Jan/Fev 2011 - para o idioma português.

Esta atitude representa uma iniciativa da atual gestão da Sociedade Brasileira de Urologia e do programa de modernização do nosso jornal que tem como finalidade estimular a leitura do IBJU no nosso meio e, por consequência, a citação do seu conteúdo em aulas, monografias, tese e artigos científicos, a fim de que ocorra uma divulgação mais ampla do jornal.

A partir da próxima edição o IBJU será enviado, em CD, nos idiomas Inglês e Português para suas casas, permitindo a leitura no formato que for mais interessante aos senhores.

Ainda como parte do programa de modernização em breve estará no ar o Programa Editorial Manager que irá facilitar o envio e análise dos manuscritos, além de dar mais rapidez na emissão do parecer das avaliações.

Esperamos que desfrutem do IBJU e estimulamos o envio de artigos ao jornal, com a possibilidade da avaliação dos artigos recebidos em Língua Portuguesa.

Orientações podem ser encontradas no site www.brazjurol.com.br ou no e-mail brazjurol@brazjurol.com.br

Atenciosamente,

Dr. Modesto Jacobino

Presidente da SBU

Dra Miriam Dambros

Editora Chefe do Inter Braz J Urol

Dr Silvio Tucci Jr.

Editor para a Língua Portuguesa do Inter Braz J Urol

International Braz J Urol

COMENTÁRIOS DO EDITOR

Tempo de Agradecer e Planejar o Futuro

Estimados leitores e colaboradores,

Nosso International Journal of Urology iniciou o ano de 2011 com mudanças no Corpo Editorial. Gostaríamos de abrir este espaço para uma mensagem do Prof. Dr. Francisco JB Sampaio que durante os 10 anos como Editor Chefe elevou o Jornal a patamares de respeitabilidade nacional e internacional incontestáveis, ao Prof. Dr. Fernando Kim que assume a posição de Editor Internacional do IBJU e da Profa. Dra. Miriam Dambros, atual Editora Chefe do Jornal.

Comentários do último Editor

Caros leitores, autores e colegas do International Braz J Urol,

Provavelmente não é interessante a qualquer Jornal a permanência de um mesmo editor por mais de 10 anos. Além disso, a posição é cansativa e consome uma parte considerável do tempo acadêmico do Editor. Eu encontrava-me neste cargo desde 2000 e, portanto, considero que é hora de demitir-se como Editor-Chefe. Durante este período, o International Braz J Urol (IBJU) experimentou muitas mudanças e desenvolvimentos. O IBJU é hoje reconhecido como uma importante publicação em urologia e é bem conhecido em todo o mundo. O IBJU agora é um blog verdadeiramente internacional e nossa versão on-line recebe mais de 45.000 visitas por mês de mais de 60 países diferentes. Além disso, durante os últimos cinco anos, o Jornal publicou contribuições de mais de 30 países.

Neste momento, de acordo com SCImago Journal Rank (www.scimagojr.com), o IBJU é “Number One” no ranking de urologia, cirurgia e especialidades cirúrgicas da América Latina e da Península Ibérica. O IBJU também ganhou um lugar de destaque na literatura mundial urológica. O Jornal tem sido coberto por Thomson Reuters (ISI), Current Contents / medicina clínica desde janeiro de 2008 e foi incluído no Science Citation Index Expanded, acessível através do Web of Science. Nosso Fator de Impacto não oficial é de 1,2, calculado da mesma forma que a ISI gera Fatores de impacto. Nosso Fator de Impacto oficial vai aparecer em 2010 Journal Citation Report (JCR), que será lançado em meados de 2011, com relação a artigos publicados em 2008 e 2009. Estamos confiantes de que o Fator de Impacto será ainda maior que 1,2. Isso é graças ao esforço entusiástico e dedicação dos nossos leitores, autores, Conselho Editorial e avaliadores Ad-hoc que têm dedicado o seu tempo ao nosso Jornal.

No início de Dezembro 2010, eu solicitei minha substituição e a Dra. Miriam Dambros foi indicada para esta posição. Dr. Dambros é Livre Docente em Urologia na Universidade Federal de São Paulo e tem todos os atributos necessários para a posição. Estive trabalhando sobre a transição com a Dra. Miriam durante várias semanas.

Estou profundamente grato a todos vocês pelo inestimável apoio e amizade durante estes últimos anos que foram de extrema importância para o grande sucesso do nosso Jornal.

Francisco J. B. Sampaio, M.D.
Editor Chefe, IBJU, 2000-2010

Comentários do Editor Internacional

Caros colegas,

É uma honra escrever a todos como o Editor Internacional do IBJU. Juntamente com a Dra. Miriam Dambros, a nova Editora chefe do IBJU, gostaríamos de tranquilizar os leitores sobre a continuação da missão do IBJU de informar, educar e estabelecer um relacionamento produtivo com a comunidade urológica.

Desde que o Jornal foi fundado, em 1975, pelo Dr. Alberto Gentile, os editores, revisores e autores têm promovido o desenvolvimento de um instrumento fundamental ao conhecimento urológico, permitindo que a comunidade urológica brasileira possa trocar suas experiências e conhecimentos através dos manuscritos.

Sem dúvida, sob o incessante trabalho do Dr. Francisco Sampaio, o IBJU evoluiu, na última década, a um elevado patamar internacional, com o recrutamento de contribuições oriundas do mundo inteiro. Não só o prestígio do Jornal subiu para um novo nível, mas também o volume e a qualidade das submissões de artigos atingiram novos padrões.

O Conselho Administrativo da SBU e do IBJU criaram o cargo de Editor Internacional do Jornal. Como Editor Internacional do IBJU é meu compromisso servir como elo de ligação entre o IBJU e a comunidade urológica internacional, continuar a promoção da revista e estreitar nossos relacionamentos, aumentando a comunicação contínua e submissões de artigos oriundos de instituições internacionais.

Fernando J. Kim, M.D., FACS
Editor Associado Internacional

Comentários da Editora

Em primeiro lugar quero dizer que me sinto extremamente honrada em ter sido apontada para o cargo de Editora Chefe do IBJU. Encontro-me envaidecida por assumir a coordenação de um Jornal de importância impar no meio urológico e grata pela possibilidade do desafio de melhorar ainda mais nosso Jornal.

Neste momento faltam palavras para agradecer ;

Agradecer o empenho e trabalho do Prof. Dr. Sampaio neste últimos 10 anos que, com dedicação e paciência transformou o IBJU em um Jornal confiável e respeitável. Agradeço a ele como Editora Chefe e como Membro da Sociedade Brasileira de Urologia em nome de todos os urologistas brasileiros.

Agradeço ao Editor Técnico Associado, Dr. Luciano A Favorito, Editores Associados, Dr. Geraldo C. Freire, Dr. Miguel Srougi, Dr. Wachira Kochakarn, Dr Mark S. Soloway, Dr, Claude D Schulman, Editor da Sessão de Vídeo, Dr. Philippe E. Spiess, Editor Médico Assistente, Dr Richard Medeiros, Comitê de Pesquisa Urológica, Dr Athanase Billis, Dr Andreas Bohle, Dr Sean P Elliott, Dr Fernando Kim, Dr Adilson Prando, Dr M Chad Wallis, Dr Manoj Monga, Dr Steven P Petrou e todos os membros do Conselho. O tempo despendido e a experiência pessoal foram fundamentais para o crescimento do IBJU.

Agradeço a eficiência e o bom trabalho que Ricardo de Moraes tem realizado como Assistente de Produção do IBJU.

Agradeço ao Prof. Dr. Modesto Jacobino a confiança depositada em mim e o interesse genuíno no crescimento do IBJU.

Agradeço aos leitores, autores e comunidade urológica brasileira por acreditarem e tornarem-se parceiros do Jornal. Quero dizer que estou ansiosa por ouvir de vocês comentários e sugestões para engrandecermos nosso Jornal.

Na posição de Editora Chefe do IBJU algumas mudanças foram propostas como a criação da posição de Editor para a Língua Portuguesa, que será ocupada pelo Prof. Dr. Silvio Tucci da Universidade de São Paulo – Riberão Preto, visando a facilitação da difusão do Jornal na comunidade brasileira e a criação da posição de Editor Internacional, que será ocupada pelo Prof. Dr. Fernando Kim, fiel amigo e colaborador, que terá a missão de aumentar a internacionalização do nosso Jornal.

Desde 2009 tem-se buscado a instalação do Sistema Editorial Manager como plataforma de trabalho para a submissão de artigos, missão esta que se encontra, neste momento, como uma das minhas principais prioridades, para que possamos iniciar a utilização em breve.

Ainda gostaria de demonstrar meu total interesse e empenho em estimular o envio e publicação de artigos nacionais no IBJU. O principal motivo da existência do IBJU é permitir a divulgação de informações de boa qualidade, dentro da nossa especialidade, por pesquisadores brasileiros. Para tal, a SBU disponibilizará encontros do Editor com residentes e preceptores de residência médica durante o ano de 2011, além de um blog onde os interessados poderão solucionar suas dúvidas e sugerir mudanças no Jornal.

Finalmente, digo que meu comprometimento será absoluto para que o IBJU cresça ainda mais e continue motivo de orgulho para os urologistas brasileiros.

Cordialmente,

Miriam Dambros, M.D.
Editora Chefe

Zoladex[®] LA 10.8mg acetato de goserrelina

Uma dose de confiança. Sobrevida em ação.^{1,2}



Você faz pela vida.

O único análogo indicado para todos os estágios do câncer de próstata hormônio-sensível³



No câncer de próstata localmente avançado:

- ZOLADEX[®] adjuvante à RT reduz o risco de morte em aproximadamente 50% se comparado à RT isolada¹
- A supressão hormonal por 36 meses adjuvante à RT é superior ao mesmo esquema de tratamento com duração de 6 meses²

No câncer de próstata avançado:

- ZOLADEX[®] é tão efetivo quanto a orquiectomia em termos de sobrevida global e alívio dos sintomas em pacientes com câncer de próstata metastático^{4,5}

ZOLADEX[®] E ZOLADEX[®] LA. ACETATO DE GOSSERRELINA. ZOLADEX[®] E ZOLADEX[®] LA (ACETATO DE GOSSERRELINA) É UM ANÁLOGO SINTÉTICO DO HORMÔNIO DE LIBERAÇÃO DO HORMÔNIO LUTEINIZANTE (LHRH).
INDICAÇÕES: ZOLADEX 3,6 MG É INDICADO PARA: CONTROLE DE CÂNCER PRÓSTATICO; CONTROLE DE CÂNCER DE MAMA PASSÍVEIS DE MANIPULAÇÃO HORMONAL EM MULHERES EM PRÉ E PERIMENOPAUSA; CONTROLE DA ENDOMETRIOSE ALIVIANDO OS SINTOMAS, INCLUSIVE A DOR, E REDUZINDO O TAMANHO E O NÚMERO DAS LESÕES ENDOMETRIAIS; CONTROLE DE LEIOMIOMA UTERINO REDUZINDO O SEU VOLUME NA MAIORIA DOS CASOS, MELHORANDO O ESTADO HEMATOLÓGICO DA PACIENTE E REDUZINDO OS SINTOMAS, INCLUSIVE A DOR, É UTILIZADO PREVIAMENTE À CIRURGIA PARA FACILITAR AS TÉCNICAS OPERATÓRIAS E REDUZIR A PERDA SANGÜÍNEA INTRA-OPERATÓRIA; DIMINUIÇÃO DA ESPESSURA DO ENDOMÉTRIO, UTILIZADO ANTES DA ABLAÇÃO ENDOMETRIAL; PARA FERTILIZAÇÃO ASSISTIDA: BLOQUEIO HIPOFISÁRIO NA PREPARAÇÃO PARA A SUPEROVULAÇÃO. ZOLADEX LA 10,8 MG É INDICADO PARA: CONTROLE DE CÂNCER PRÓSTATICO PASSÍVEL DE MANIPULAÇÃO HORMONAL; CONTROLE DA ENDOMETRIOSE ALIVIANDO OS SINTOMAS, INCLUSIVE A DOR, E REDUZINDO O TAMANHO E O NÚMERO DAS LESÕES ENDOMETRIAIS; CONTROLE DE LEIOMIOMA UTERINO REDUZINDO O SEU VOLUME NA MAIORIA DOS CASOS, MELHORANDO O ESTADO HEMATOLÓGICO DA PACIENTE E REDUZINDO OS SINTOMAS, INCLUSIVE A DOR, É UTILIZADO PREVIAMENTE À CIRURGIA PARA FACILITAR AS TÉCNICAS OPERATÓRIAS E REDUZIR A PERDA SANGÜÍNEA INTRA-OPERATÓRIA. **CONTRA-INDICAÇÕES:** PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE GRAVE CONHECIDA À GOSSERRELINA OU A QUALQUER COMPONENTE DO PRODUTO, GRÁVIDAS E LACTANTES. **CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS:** ADVERTÊNCIAS: INICIALMENTE O ACETATO DE GOSSERRELINA ACARRETA AUMENTO TEMPORÁRIO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE TESTOSTERONA. PODEM OCORRER PIORA TEMPORÁRIA DOS SINTOMAS OU OCORRÊNCIA ADICIONAL DE SINAIS E SINTOMAS DE CÂNCER PRÓSTATICO DURANTE AS PRIMEIRAS SEMANAS DE TRATAMENTO. CASOS ISOLADOS DE OBSTRUÇÃO URETERAL E COMPRESSÃO DA MEDULA ESPINHAL TÊM SIDO OBSERVADOS. DEVE-SE LEVAR EM CONSIDERAÇÃO A RELAÇÃO RISCO/BENEFÍCIO QUANDO EXISTEM OS SEGUINTE PROBLEMAS MÉDICOS: METÁSTASES VERTEBRAIS, SENSIBILIDADE AO FÁRMACO E UROPATIA OBSTRUTIVA. PACIENTES DO SEXO FEMININO QUE ESTEJAM FAZENDO USO DE ZOLADEX DEVEM ADOPTAR MÉTODOS ANTICONCEPCIONAIS NÃO-HORMONAIS DURANTE O TRATAMENTO. O USO DE AGONISTAS DO LHRH EM MULHERES PODE CAUSAR UMA DIMINUIÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA. DADOS PRELIMINARES SUGEREM QUE O USO DE ZOLADEX 3,6 MG EM COMBINAÇÃO COM TAMOXIFENO PARA PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA, PODE REDUZIR PERDA MINERAL ÓSSEA. EMBORA NÃO EXISTAM DADOS ESPECÍFICOS COM O USO DE ZOLADEX LA 10,8 MG, OS DADOS DE ESTUDOS COM ZOLADEX 3,6 MG SUGEREM QUE PODE HAVER ALGUMA RECUPERAÇÃO DA MINERALIZAÇÃO ÓSSEA APÓS A INTERRUPÇÃO DA TERAPIA. EM PACIENTES RECEBENDO ZOLADEX 3,6 MG PARA O TRATAMENTO DE ENDOMETRIOSE, A ADIÇÃO DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (UM AGENTE ESTROGÊNICO DIARIAMENTE E UM AGENTE PROGESTAGÊNICO) REDUZIU A PERDA DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E OS SINTOMAS VASOMOTORES. NÃO HÁ EXPERIÊNCIA SOBRE O USO DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL EM MULHERES RECEBENDO ZOLADEX LA 10,8 MG. DADOS PRELIMINARES SUGEREM QUE O USO DE BIFOSFONADOS EM COMBINAÇÃO COM AGONISTAS DO LHRH PODEM REDUZIR A PERDA MINERAL ÓSSEA EM HOMENS. APÓS A INTERRUPÇÃO DA TERAPIA COM ZOLADEX LA 10,8 MG, O TEMPO PARA O RETORNO DA MENSTRUAÇÃO PODE SER PROLONGADO EM ALGUMAS PACIENTES. O USO DE ZOLADEX PODE CAUSAR AUMENTO DA RESISTÊNCIA CERVICAL E CAUTELA DEVE SER TOMADA AO DILATAR A CÉRVIX. **REPRODUÇÃO ASSISTIDA** ZOLADEX 3,6 MG DEVE SER APENAS ADMINISTRADO COMO PARTE DE UM REGIME PARA A REPRODUÇÃO ASSISTIDA, SOB SUPERVISÃO DE UM ESPECIALISTA EXPERIENTE DA ÁREA. O CICLO DE ESTIMULAÇÃO DEVE SER CUIDADOSAMENTE MONITORADO E A GONADOTROFINA HUMANA (HCG) DEVE SER BLOQUEADA, SE APROPRIADO. RECOMENDA-SE CAUTELA AO USAR ZOLADEX 3,6 MG EM REGIMES DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA EM PACIENTES COM SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO, POIS PODE HAVER AUMENTO DO RECRUTAMENTO DE FOLÍCULOS. **USO DURANTE A GRAVIDEZ E LACTAÇÃO** ZOLADEX NÃO DEVE SER UTILIZADO DURANTE A GRAVIDEZ, POIS HÁ UM RISCO TEÓRICO DE ABORTO OU ANORMALIDADE FETAL SE FOREM UTILIZADOS AGONISTAS DO LHRH NA GRAVIDEZ. O USO DE ZOLADEX DURANTE O PERÍODO DE AMAMENTAÇÃO É CONTRA-INDICADO (PARA MAIORES INFORMAÇÕES VIDE BULA COMPLETA DO PRODUTO). **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** NÃO SÃO CONHECIDAS ATÉ O MOMENTO. **REAÇÕES ADVERSAS:** FORAM RELATADOS ARTRALGIA, PARESTESIAS INESPECÍFICAS E RASHES CUTÂNEOS, GERALMENTE LEVES, QUE REGREDIRAM SEM DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO. ALTERAÇÕES NA PRESSÃO SANGÜÍNEA FORAM OCASIONALMENTE OBSERVADAS. INICIALMENTE, ALGUNS PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA PODEM SENTIR AUMENTO TEMPORÁRIO DE DOR ÓSSEA, ONDAS DE CALOR, SUDORESE E DIMINUIÇÃO DA POTÊNCIA. O USO DE AGONISTAS DO LHRH EM HOMENS PODE CAUSAR PERDA DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA. O USO DE AGONISTAS DO LHRH EM HOMENS PODE CAUSAR PERDA DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA. OUTROS EVENTOS FORAM REPORTADOS COMO REAÇÕES ADVERSAS MAIORES DO QUE 5% DOS PACIENTES: SINTOMAS NO TRATO URINÁRIO INFERIOR, LETARGIA, DOR (PIORA NOS PRIMEIROS 30 DIAS), EDEMA, INFECÇÃO DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR, ERUPÇÃO CUTÂNEA, SUDORESE, ANOREXIA, DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA, INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA, TONTURA, INSÔNIA E NÁUSEA. EM MULHERES INCLUEM ONDAS DE CALOR, SUDORESE, ALTERAÇÃO DA LIBIDO, CEFALÉIA, ALTERAÇÕES DE HUMOR, INCLUSIVE DEPRESSÃO, RESSECAMENTO VAGINAL E ALTERAÇÃO NO TAMANHO DAS MAMAS. PODE OCORRER ERITEMA NO LOCAL DA INJEÇÃO. TAMBÉM FORAM REPORTADAS FORMAÇÃO DE CISTO OVARIANO E SÍNDROME DE HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA ASSOCIADA AO USO DE ZOLADEX 3,6 MG EM COMBINAÇÃO COM GONADOTROFINAS. PARA O TRATAMENTO DE ENDOMETRIOSE, OS SEGUINTE EVENTOS FORAM REPORTADOS NA FREQUÊNCIA DE 5% OU MAIS: VAGINITE, ACNE, SEBORRÉIA, EDEMA PERIFÉRICO, SINTOMAS PÉLVICOS, DOR, DISPARÉUNIA, INFECÇÃO, ASTENIA, NÁUSEA, HIRSUTISMO, INSÔNIA, DOR NA MAMA, DOR ABDOMINAL, DOR NAS COSTAS, SÍNDROME DE GRIPE, TONTURA, REAÇÃO NO LOCAL DA APLICAÇÃO, ALTERAÇÃO NA VOZ, FARINGITE, ALTERAÇÃO NO CABELO, MIALGIA, NERVOSISMO, AUMENTO DE PESO, CÂMBRA NAS PERNAS, AUMENTO DE APETITE, PRURIDO E HIPERTONIA (PARA OUTRAS REAÇÕES ADVERSAS, VIDE BULA COMPLETA DO PRODUTO). **POSOLOGIA:** UM DEPOT DE ZOLADEX DE 3,6 MG, INJETADO POR VIA SUBCUTÂNEA NA PAREDE ABDOMINAL INFERIOR A CADA 28 DIAS NOS CASOS DE: CONTROLE DE CÂNCER PRÓSTATICO E DE MAMA PASSÍVEIS DE MANIPULAÇÃO HORMONAL, CONTROLE DA ENDOMETRIOSE, CONTROLE DE LEIOMIOMA UTERINO, DIMINUIÇÃO DA ESPESSURA DO ENDOMÉTRIO: PARA DIMINUIÇÃO DA ESPESSURA DO ENDOMÉTRIO ANTES DA ABLAÇÃO ENDOMETRIAL DEVEM SER ADMINISTRADOS DOIS DEPOTS DE ZOLADEX 3,6 MG, COM UMA DIFERENÇA DE QUATRO SEMANAS ENTRE UM E OUTRO, COM CIRURGIA PLANEJADA ENTRE ZERO E DUAS SEMANAS APÓS A ADMINISTRAÇÃO DO SEGUNDO DEPOT E FERTILIZAÇÃO ASSISTIDA. UM DEPOT DE ZOLADEX DE 10,8 MG, INJETADO POR VIA SUBCUTÂNEA NA PAREDE ABDOMINAL INFERIOR A CADA 12 SEMANAS NOS CASOS DE: CONTROLE DE CÂNCER PRÓSTATICO PASSÍVEL DE MANIPULAÇÃO HORMONAL, CONTROLE DA ENDOMETRIOSE E CONTROLE DE LEIOMIOMA UTERINO, REDUZINDO O SEU VOLUME NA MAIORIA DOS CASOS, MELHORANDO O ESTADO HEMATOLÓGICO DA PACIENTE E REDUZINDO OS SINTOMAS, INCLUSIVE A DOR. É UTILIZADO PREVIAMENTE À CIRURGIA PARA FACILITAR AS TÉCNICAS OPERATÓRIAS E REDUZIR A PERDA SANGÜÍNEA INTRA-OPERATÓRIA. TÉCNICAS DE ADMINISTRAÇÃO - VIDE BULA COMPLETA DO PRODUTO. **SUPERDOSE:** OS TESTES EM ANIMAIS SUGEREM QUE NENHUM OUTRO EFEITO, SENÃO OS TERAPÊUTICOS PRETENDIDOS SOBRE AS CONCENTRAÇÕES DE HORMÔNIOS SEXUAIS E O SISTEMA REPRODUTOR, SERÃO EVIDENTES COM DOSES MAIS ALTAS DE ZOLADEX. SE OCORRER UMA SUPERDOSE, DEVE SER FEITO O CONTROLE DOS SINTOMAS. **APRESENTAÇÕES:** DEPOT DE 3,6 MG E DEPOT DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE 10,8 MG EM EMBALAGEM COM UMA SERINGA PARA INJEÇÃO SUBCUTÂNEA ABDOMINAL PREVIAMENTE CARREGADA COM UM DEPOT CILÍNDRICO ESTÉRIL, DE COLORAÇÃO CREMOSA, NO QUAL O ACETATO DE GOSSERRELINA É DISPERSO EM UMA MATRIZ BIODEGRADÁVEL. **USO ADULTO. USO INJETÁVEL POR VIA SUBCUTÂNEA. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** PARA MAIORES INFORMAÇÕES, CONSULTE A BULA COMPLETA DO PRODUTO (CDS 12.02.03 JUN/04). ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA., ROD. RAPOSO TAVARES, KM 26,9 - COTIA - SP - CEP 06707-000 TEL.: 0800-0145578. WWW.ASTRAZENECA.COM.BR. ZOLADEX[®]. MS - 1.1618.0043.

Contraindicações: grávidas e lactantes. **Interações medicamentosas:** não são conhecidas até o momento.

Referências Bibliográficas: 1. Bolla M et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360(9327):103-8. 2. Bolla M et al. Duration of Androgen Suppression in the Treatment of Prostate Cancer. *N Engl J Med*, June 11 2009; 360(24): 2516-2527. 3. Bula dos outros análogos - leuprorelina, triptorelina e busserrelina. 4. Kaisary AV et al. Comparison of LHRH Analogue (Zoladex) with Orchiectomy in Patients with Metastatic Prostatic Carcinoma. *Br J Urol* 1991;67(5):502-508. 5. Voelgtang NJ et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer. Final results of a randomized trial. *Urology* 1995; 46(2):220-226.

SAC
Serviço de
Atendimento
ao Cliente
0800 014 5578

AstraZeneca do Brasil Ltda.
Rod. Raposo Tavares km 26,9
06707-000 Cotia SP Brasil
Access net / SAC 0800 014 55 78
www.zoladex.com.br

ACCESS
Informações para a vida
0800-0145578
www.astrazeneca.com

Material destinado à classe médica.

A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.

AstraZeneca
ONCOLOGIA

Novos Conceitos em Infertilidade Masculina

Sandro C. Esteves, Ashok Agarwal

ANDROFERT (SCE), Centro de Reprodução Masculina, Campinas, São Paulo, Brasil e Centro de Medicina Reprodutiva (AA), Glickman Urological and Kidney Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

RESUMO

Extraordinários avanços no campo da infertilidade masculina foram alcançados nas últimas décadas. Surgiram novos conceitos na fisiologia do esperma e modernas metodologias para a avaliação *in vivo* da cinética da espermatogênese. Novos experimentos baseados em biologia molecular e em testes para a detecção de danos ao DNA já permitem ao médico diagnosticar corretamente homens até então classificados como portadores de infertilidade masculina idiopática. No campo do tratamento, a microcirurgia tem aumentado as taxas de sucesso tanto das reconstruções do trato reprodutor como da obtenção dos espermatozoides para reprodução assistida. Além disso, novas evidências sugerem que o estilo de vida e o ambiente também são de extrema importância para a fertilidade e a infertilidade masculinas.

Esta revisão discute as mudanças ocorridas em diversos conceitos ao longo dos últimos anos tais como a duração do ciclo espermatogênico em humanos, a infertilidade ligada ao cromossomo Y, o potencial reprodutivo de homens com síndrome de Klinefelter do tipo não mosaico, o impacto da idade paterna e do DNA dos espermatozoides em homens com infertilidade, o papel dos antioxidantes no tratamento de homens inférteis, os fatores preditivos e as técnicas para a obtenção de espermatozoides na azoospermia não-obstrutiva e o tratamento microcirúrgico das varicoceles clínicas. Sempre que possível, apresentamos os níveis de evidência baseados nas orientações do Centro Oxford de Medicina Baseada em Evidências.

Palavras-chave: *male infertility, semen, azoospermia, varicocele, assisted reproductive techniques, evidence-based medicine*

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 8% dos homens em idade reprodutiva procuram assistência médica para problemas relacionados à fertilidade. Destes, de 1% a 10% apresentam algum tipo de condição que compromete seu potencial reprodutivo, sendo as varicoceles responsáveis por 35% dos casos (1). O papel do urologista neste campo não pode ser subestimado; este profissional é capacitado a diagnosticar, orientar e, sempre que possível, aplicar tratamento clínico ou cirúrgico, além de encaminhar adequadamente o paciente do sexo masculino para a concepção assistida. Fazendo parte da equipe de reprodução, o urologista é o responsável por todas essas tarefas, assim como a obtenção cirúrgica dos espermatozoides.

O urologista também deve estar ciente das evidências recentemente publicadas e que têm desafiado uma série de

conceitos estabelecidos na infertilidade masculina. Esta revisão discute os principais conceitos que têm mudado ao longo dos últimos anos e, sempre que possível, mostra seus níveis de evidência tal como sugerido pelo Centro Oxford de Medicina Baseada em Evidências (2).

DURAÇÃO DO CICLO ESPERMATOGÊNICO

Misell et al. (2006) mostraram pela primeira vez que o tempo decorrido desde o início da espermatogênese até a presença do espermatozóide na ejaculação é de aproximadamente 64 dias, significativamente inferior aos 70-80 dias considerados anteriormente (3). Homens com concentrações normais de esperma ingeriram 2H₂O diariamente e amostras de sêmen foram coletadas a cada duas semanas, por até 90 dias. O grau de incorporação da 2H₂O no DNA do esperma foi quantificado por

cromatografia a gás /espectrometria de massa, permitindo o cálculo da porcentagem de novas células. O tempo médio global para a detecção de espermatozoides marcados no ejaculado foi de 64 ± 8 dias (intervalo de 42-76). Também se observou variabilidade biológica, contrariando a crença atual de que a duração da espermatogênese seja fixa entre os indivíduos. No nonagésimo dia de coleta todos os indivíduos apresentavam mais de 70% de novos espermatozoides no ejaculado, embora um platô de espermatozoides não tenha sido atingido na maioria deles, sugerindo rápida eliminação dos espermatozoides velhos do reservatório no epidídimo (4). Os dados também sugerem que, em homens normais, os espermatozoides liberados do epitélio seminífero entram no epidídimo de forma coordenada, havendo pequena mistura entre os espermatozoides novos e velhos antes da ejaculação subsequente. Este também é um conceito novo, uma vez que se sugeria que a população de espermatozoides seria heterogênea quanto à idade e à condição biológica devido à mistura em qualquer um dos segmentos do ducto epididimário.

INFERTILIDADE LIGADA AO CROMOSSOMO Y

A infertilidade ligada ao cromossomo Y caracteriza-se por azoospermia ou por oligozoospermia moderada a grave, embora raros casos de oligozoospermia leve possam ocorrer ($5-20 \times 10^6$ espermatozoides/mL de sêmen). Homens com infertilidade ligada ao cromossomo Y não apresentam sintomas evidentes, embora o exame físico possa revelar testículos pequenos e/ou criptorquidia ou, ainda, varicocele. Há relato sugerindo que uma deleção específica na região AZFc (gr/gr) poderia aumentar a susceptibilidade ao câncer testicular (5). A prevalência de microdeleções no cromossomo Y é estimada ocorrer em cerca de 1:2.000 a 1:3.000 homens, e a frequência em homens com azoospermia ou oligozoospermia grave é de cerca de 5% -12%, embora diferenças marcantes sejam vistas em diferentes regiões do mundo (6).

Testes moleculares clinicamente disponíveis podem revelar microdeleções no braço longo do cromossomo Y. Esse diagnóstico consiste de uma série de amplificações por reações em cadeia da polimerase (PCR) dentro de regiões relativamente amplas do cromossomo Y.

Originalmente, três regiões foram definidas: AZFa, AZFb e AZFc (fator de azoospermia), que mapeiam o braço longo do cromossomo (Yq), do centrômero ao telômero (7). Também foi relatada a existência de uma quarta região, chamada AZFd, localizada entre a

AZFb e a AZFc. A frequência relativa de microdeleções individuais é de 60%, 5% e 16% para as regiões AZFc, AZFa e AZFb, respectivamente, e deleções combinadas ocorrem em cerca de 15% dos casos (8). Pelo fato de as deleções tenderem a ocorrer entre grandes sequências repetidas palindrômicas, Repping et al. (2002) propuseram uma nomenclatura mais apropriada usando o nome das sequências repetidas terminais para os tipos de deleções recorrentes (7) (Figura 1). Homens com infertilidade ligada ao cromossomo Y que apresentem oligozoospermia ou azoospermia - mas que possam ter espermatozoides recuperados de seus testículos (9,10) - poderão gerar uma gravidez com o método de fertilização in vitro (FIV) por injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). A presença de uma deleção não tem, aparentemente, efeitos negativos sobre a fertilização ou a gravidez e não aumenta o risco de defeitos congênitos em crianças concebidas por meio da tecnologia de reprodução assistida (11) (nível de evidência C).

A presença de espermatozoides em homens com microdeleções do cromossomo Y varia com o tipo de deleção. Fenótipos testiculares associados a microdeleções na região AZFa são os mais graves e incluem um padrão histológico contendo apenas células de Sertoli (Sertoli cell-only; SCO) (10). Fenótipos testiculares associados a microdeleções somente na região AZFc variaram de azoospermia a oligozoospermia moderada, enquanto microdeleções na AZFb estão frequentemente associados à azoospermia. Indivíduos com microdeleções na AZFd manifestam a mais ampla gama de fenótipos testiculares. Em pacientes azoospermicos com deleção parcial e completa da região AZFc, espermatozoides podem ser encontrados nos testículos em 70% dos casos. Em contraste, é improvável que se encontrem espermatozoides em homens azoospermicos com deleções completas nas regiões AZFa ou AZFb (11) (nível de evidência C). Grandes deleções envolvendo múltiplas regiões AZF geralmente apresentam fenótipos testiculares semelhantes àqueles com deleções restritas à região AZFa (6). Normalmente, as deleções no cromossomo Y ocorrem de novo e, portanto, não estão presentes no pai do probando. Raramente, dentro de uma mesma família, a mesma deleção do cromossomo Y poderá causar infertilidade somente em alguns homens e não em outros; portanto, alguns homens férteis com deleção das regiões AZF podem ter gerado filhos inférteis (12). Em gestações obtidas por ICSI, originadas de homens com infertilidade causada pela deleção das regiões AZF, os descendentes do sexo masculino terão a mesma deleção de seus pais.

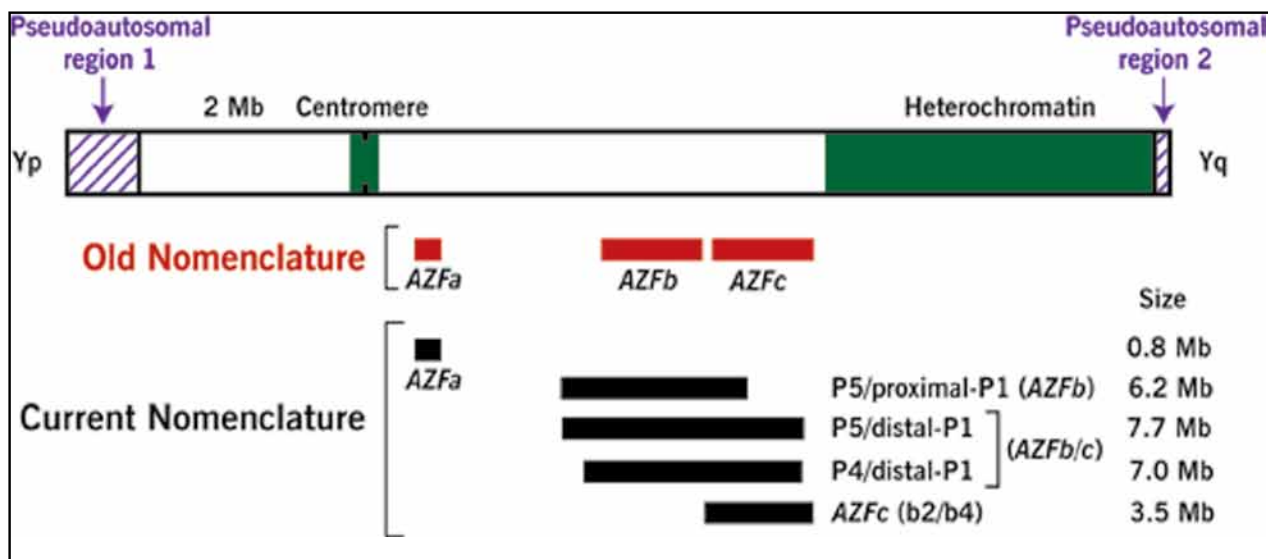


Figura 1. Ilustração do cromossomo Y em humanos e as regiões envolvidas na fertilidade e infertilidade. As deleções intersticiais ou terminais que incluem a região AZFa, frequentemente mediadas pela recombinação entre as repetições *HERV15yq1-HERV15yq2*, geralmente produzem o grave fenótipo da síndrome das células de Sertoli. Deleções intersticiais ou terminais que incluem as regiões AZFb e/ou AZFb c + (doravante designadas AZFb/c) são mediadas pela recombinação entre as repetições palindrômicas *P5/proxP1*, *P5/distP1* ou *P4/distP1*. Estas deleções geralmente resultam em azoospermia. Deleções intersticiais ou terminais que incluem AZFc somente são mediadas pela recombinação entre as repetições palindrômicas *b2/b4* e resultam em um fenótipo que varia desde a azoospermia e síndrome das células de Sertoli até oligozoospermia de intensidade grave ou leve. Apesar de este tipo de deleção poder ser ocasionalmente associado à fertilidade normal em homens mais jovens, o fenótipo piora com a idade. Tais indivíduos devem considerar a criopreservação de esperma ejaculado enquanto adultos jovens. Duas deleções parciais da AZFc, chamadas *b1/b3* e *gr/gr*, são consideradas polimorfismos. (Adaptado de Repping S et al. *Recombinação entre Palíndromos P5 e P1 no Cromossomo Y Humano causa deleções maciças e falha espermatogênica. Am J Hum Genet. 71 (4), páginas 906-22. Copyright 2002, com permissão da Elsevier.*)

POTENCIAL REPRODUTIVO DE HOMENS COM SÍNDROME DE KLINEFELTER DO TIPO NÃO MOSAICO

A frequência da síndrome de Klinefelter (SK), uma anomalia cromossômica específica (47, XXY), é de 0,2% entre os recém-nascidos do sexo masculino e de 11% entre homens azoospermicos (13). A esterilidade é devida à alta prevalência de azoospermia, presente em 92% dos homens com SK; os demais apresentam mediana de 0,1 milhão de espermatozoides/mL. No entanto, espermatozoides são encontrados em 50% dos casos de exploração testicular e as taxas de gravidez por ICSI variam de 30% a 50% (13). Nenhum dos parâmetros clínicos são preditivos de sucesso na obtenção de espermatozoides.

Homens com SK geraram mais de 60 crianças em todo o mundo, sendo que cerca de 50 apresentaram cariótipo normal (13,14). Sciurano et al. (2009) demonstraram que túbulos seminíferos com células germinativas representam apenas uma pequena fração de todos os túbulos dos homens com SK do tipo não mosaico. Utilizando a técnica da

hibridização fluorescente in situ (fluorescence in situ hybridization; FISH), os autores mostraram que os espermatozoides meióticos são euploides e, assim, podem formar gametas haploides normais. As células de Sertoli mostraram duas marcações para o cromossomo X, significando que eram 47, XXY (15). Estas novas descobertas podem explicar o alto índice de crianças normais nascidas após obtenção testicular do espermatozóide e o uso da ICSI em pacientes com SK.

Em homens com SK previamente tratados com andrógenos exógenos, a taxa de obtenção de espermatozoides pareceu ser menor (20%) (13) pois esse tipo de tratamento é capaz de suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-testicular, comprometendo a secreção de FSH e diminuindo os níveis intratesticulares de andrógenos, o que poderia comprometer a espermatogênese. Ramasamy et al. (2009) mostraram que outros medicamentos que levam ao aumento da testosterona endógena parecem beneficiar homens com SK. Em seu estudo, homens com SK e níveis normais ou mesmo baixos de testosterona basal, mas que

responderam ao tratamento clínico (inibidores da aromatase, clomifeno ou gonadotrofina coriônica humana), tiveram maior chance de obtenção de espermatozoides (77% vs 55%) (16) (nível de evidência C).

IDADE PATERNA E INFERTILIDADE

Existe uma crença geral que o potencial fértil de homens mais velhos é muito bem preservado. No entanto, evidências recentes respaldam o conceito de que a idade paterna avançada está associada a um aumento de aneuploidia cromossômica nos espermatozoides (17,18). O risco para um pai com mais de 40 anos de idade ter um filho com uma mutação autossômica dominante é igual ao risco para uma mãe entre 35 e 40 anos de idade de ter uma criança com síndrome de Down. Da mesma forma, pais acima de 40 anos mostraram probabilidade 20% maior de ter um bebê com grave defeito congênito (18). Moskovtsky et al. (2006) demonstraram que a taxa de espermatozoides com DNA fragmentado dobrou em homens com 45 anos ou mais, em comparação aos menores de 30 anos (19) (nível de evidência B). Siddighi et al. (2007) mostraram aumento de necrose, de danos ao DNA, de apoptose e diminuição da mobilidade total com o avançar da idade, já a partir dos 35 anos (20). Plastira et al. (2007) demonstraram que o aumento da idade em pacientes inférteis associou-se a um aumento na fragmentação do DNA dos espermatozoides e à má organização da cromatina, assim como a um declínio no volume de sêmen e na mobilidade e morfologia espermáticas (21) (nível de evidência C). Os resultados atuais podem ajudar a definir melhores limites de idade para constar nas diretrizes dos bancos de doadores de esperma.

INTEGRIDADE DO DNA DO ESPERMA E FERTILIDADE

Na prática clínica, a análise tradicional do sêmen ainda mantém um papel central na avaliação da fertilidade masculina. Todavia, em vários casos, a presença de anomalias do genoma caracterizadas por

danos ao DNA do esperma podem ser indicativas de subfertilidade, independentemente dos parâmetros do sêmen rotineiramente avaliados (22).

Os testes para avaliar a integridade da cromatina/DNA dos espermatozoides podem ser divididos em três grupos (23): a) uso de sondas para avaliação estrutural da cromatina dos espermatozoides com o uso de corantes nucleares (por exemplo, laranja de acridina [microscopic acridine orange test; AOT]), avaliação da estrutura da cromatina dos espermatozoides [sperm chromatin structural assay; SCSA], teste do azul de anilina [aniline blue test; AB], teste da cromomicina-A3 [CMA3] e teste do azul de toluidina [toluidine blue; TB]; b) testes para avaliação direta da fragmentação do DNA do esperma (por exemplo, a técnica marcada TUNEL [terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick end]) e o ensaio de eletroforese em gel de uma única célula [single-cell gel electrophoresis; COMET]; c) ensaios com a matriz nuclear do esperma (por exemplo, teste de dispersão da cromatina espermática).

Os níveis de danos ao DNA do esperma são significativamente diferentes entre homens férteis e inférteis. A probabilidade de ocorrer fertilização in vivo e por inseminação intra-uterina (IIU) parece ser próxima de zero caso o teste SCSA detecte uma proporção de espermatozoides com danos ao DNA superior a 30% (DFI) (24) (nível de evidência B). Amostras de sêmen nas quais o teste TUNEL mostrou > 12% de espermatozoides com DNA fragmentado não resultaram em gravidez após inseminação intra-uterina (25).

Espermatozoides com danos em seu DNA estão inversamente relacionados à qualidade do embrião e à formação do blastocisto nos ciclos de FIV e às taxas de fertilização, tanto na FIV como na ICSI (26). Entretanto, mesmo amostras de sêmen com elevada taxa de danos ao DNA podem resultar em gestações bem sucedidas após uma FIV/ICSI. Bungum et al. (2004), como previamente havia sido sugerido, demonstraram taxas mais elevadas de gestações clínicas (52,9% vs 22,2%) e de partos (47,1% vs 22,2%) após a ICSI, quando comparada à FIV, mesmo ao serem utilizadas amostras de

sêmen com o DNA do esperma bastante danificado (27) (nível de Evidência B). Apesar destes dados, uma metanálise recente não conseguiu respaldar o conceito que o teste da integridade do DNA pudesse ser mais preditivo para a FIV do que para a ICSI e até mesmo que tal teste fosse preditivo da evolução da gravidez, quer após FIV ou ICSI (28) (nível de

evidência A). A proporção de espermatozoides com DNA alterado mostrou-se mais elevada em homens de casais com perdas recorrentes de gestações, quando comparada à população geral ou a doadores férteis (29). Imagina-se que 39% dos abortos poderiam ser previstos usando-se uma combinação de testes de integridade do DNA do

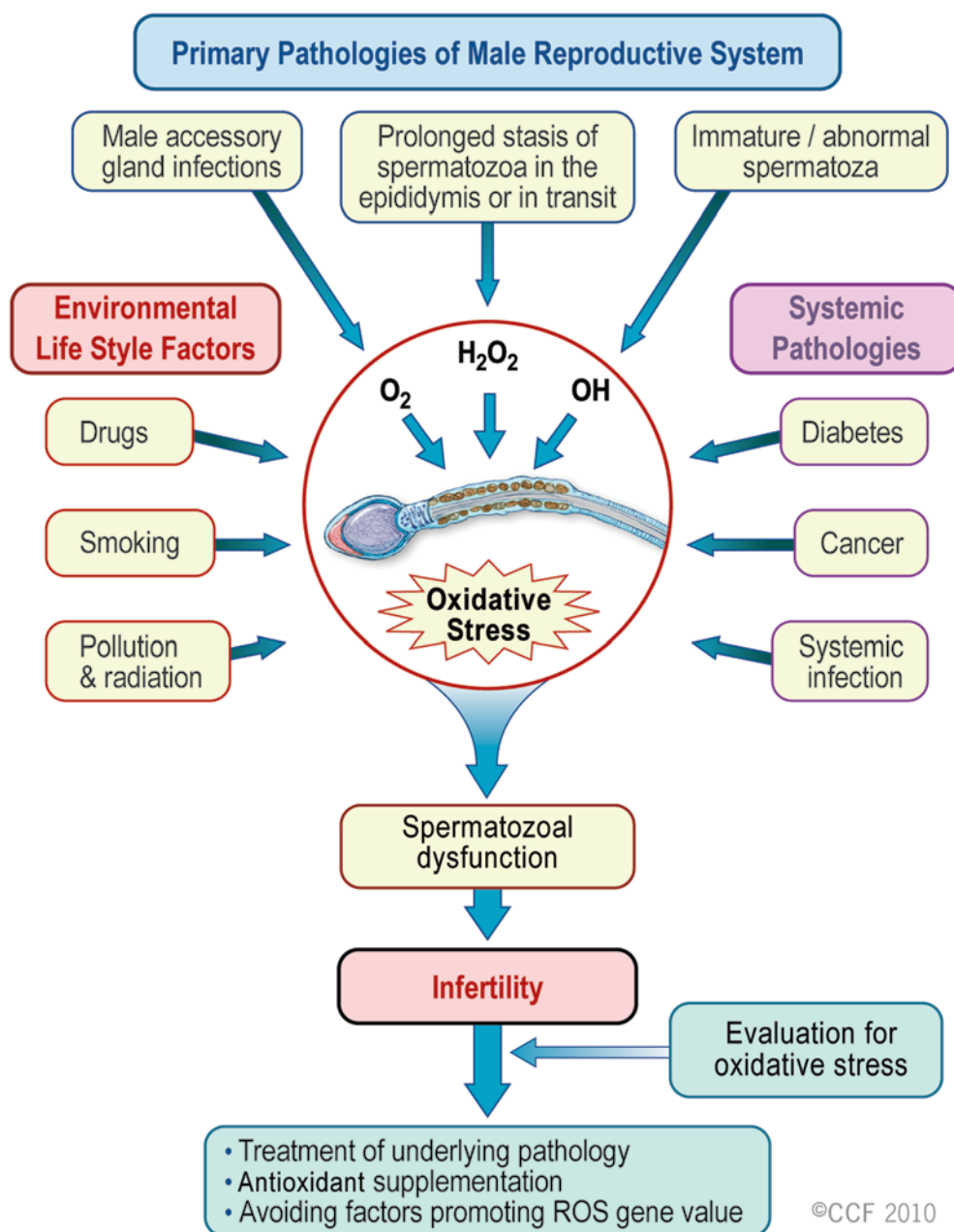


Figura 2. Relação das doenças primárias do sistema reprodutor masculino, estresse oxidativo e infertilidade.

esperma (30) (nível de evidência C).

Aitken e Krausz (2001) propuseram que os danos ocorridos no DNA do esperma são promutagênicos; isso porque, após a fertilização, mutações podem ocorrer durante a tentativa dos oócitos de repararem os danos no DNA, antes mesmo do início da primeira clivagem. As mutações que ocorrem neste ponto fixam-se na linha germinativa e podem ser responsáveis por infertilidade, câncer infantil na prole e por um maior risco de doenças que envolvem imprinting (31). Até o momento, porém, o acompanhamento de crianças nascidas após ICSI, em comparação a crianças nascidas após FIV convencional, não tem sido conclusivo sobre os riscos de malformações congênitas, de doenças que envolvem *imprinting* ou de problemas de saúde em geral (32).

Os dados existentes justificariam avaliar os danos ao DNA do esperma como parte da propedêutica da infertilidade masculina; contudo, as evidências atuais ainda não são suficientemente fortes para indicar seu uso clínico rotineiro na avaliação da infertilidade (23,28) (níveis de evidência A-B). Os testes para se avaliar danos ao DNA do esperma podem ser indicados em casos de infertilidade inexplicada ou idiopática, quando a análise tradicional do sêmen for normal e não houver evidências de problemas no sistema reprodutor feminino, além de casos selecionados de abortos recorrentes.

Com base na avaliação dos danos ao DNA do esperma, pode-se recomendar como método de escolha a reprodução assistida; em casos selecionados, pode ser utilizado espermatozóides captados do testículo para a tentativa de ICSI, em vez do ejaculado, buscando-se otimizar os resultados da reprodução. Todavia, ainda não foi elucidado se uma possível correção dos danos ao DNA do esperma permitiria que esses casais pudessem passar da ICSI para a FIV/IIU ou se até mesmo conseguissem uma gravidez de forma natural (33).

ESTRESSE OXIDATIVO E INFERTILIDADE

O estresse oxidativo (EO) é induzido por espécies reativas de oxigênio (ERO) (33). Sabe-se

que níveis normais de ERO são necessários para a fisiologia normal do esperma e que níveis excessivos podem afetar negativamente sua qualidade (Figura 2). Sugere-se que os danos ao esperma induzidos pelo EO sejam um importante fator que contribui para 30% a 80% dos casos de infertilidade masculina (34). A geração de ERO pode ser exacerbada por causas ambientais, por infecções ou pelo próprio estilo de vida (35-37); um exemplo é a exposição à fumaça do cigarro, que gera altos níveis de EO e aumenta diretamente as concentrações seminais de leucócitos e a formação de ERO no sêmen; adicionalmente, a fumaça do cigarro diminui os níveis da enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD) no sêmen. Fumar diminui a concentração de antioxidantes no plasma seminal, reduzindo assim a capacidade dos espermatozóides e do líquido seminal de combater agentes oxidantes (38).

O estresse oxidativo pode ser medido por testes diretos e indiretos. Os testes diretos medem o resultado oxidativo proveniente do balanço entre a produção de ERO e a presença de antioxidantes intra e extracelulares que destroem as ERO. O teste direto mais utilizado mede os níveis de malondialdeído, um dos produtos finais da peroxidação lipídica da membrana celular do esperma. A quantificação dos danos ao DNA do esperma também tem sido utilizada como um teste direto para a detecção de lesões oxidantes intracelulares induzidas por ERO (39). Já o método indireto mais comum para a medição das ERO seminais é a quimiluminescência, podendo ser feitas com o uso de luminol ou lucigen para quantificar as atividades redox dos espermatozóides. Como este método apresenta faixas de valores bem estabelecidas para as populações férteis e inférteis, sua utilização é considerada de relevância clínica (39).

Relatos recentes destacaram a abordagem terapêutica do EO na infertilidade masculina. Enquanto a presença de varicocele aumenta os níveis de EO nos testículos e no sêmen, a varicocelectomia pode diminuir o EO seminal, aumentar as concentrações seminais de antioxidantes e também melhorar a qualidade dos espermatozóides

(40) (nível de evidência C). Nos últimos anos, tem aumentado o interesse sobre o papel dos antioxidantes e das vitaminas do complexo B como moduladores do status de fertilidade. Os antioxidantes alfa-tocoferol (vitamina A), ácido ascórbico (vitamina C), assim como os retinoides (vitamina A) são potentes destruidores de ERO. Concentrações deficientes de vitamina B levam a elevadas concentrações de homocisteína e prejudicam o ciclo de remetilação dos fosfolípidos, das proteínas, do DNA e do RNA, processos estes essenciais para a espermatogênese. Wong et al. (2002) demonstraram que o ácido fólico (5 mg) e o fosfato de zinco (66 mg) levaram a um aumento de 74% na contagem total de espermatozoides normais em homens subfêrteis (41) (nível de evidência B).

Boxmeer et al. (2009) relataram, pela primeira vez, que a baixa concentração de folatos no plasma seminal está associada a maiores danos no DNA de espermatozoides de homens férteis (42). A falta de ácido fólico aumenta a fragilidade do DNA devido à incorporação errônea de uracila, ao invés de timina. Greco et al. (2005) estudaram uma coorte grande de homens inférteis com > 15% de espermatozoides com DNA fragmentado, tratados diariamente com 1 grama de vitamina C e vitamina E, ou placebo, durante dois meses. Os resultados mostraram que a porcentagem de espermatozoides com DNA fragmentado diminuiu, mas sem qualquer efeito sobre os parâmetros do espermograma (43). Os autores também demonstraram que a suplementação com as vitaminas E e C aumentou significativamente as taxas de gravidez clínica e de implantação após ICSI (44) (nível de evidência B).

Recentemente, foi avaliada uma série de casais com história de perdas recorrentes de embriões e cujos homens apresentavam altos níveis de fragmentação do DNA do esperma ou de peroxidação lipídica. O estudo sugeriu que o aumento da ingestão de alimentos ricos em antioxidantes ou de suplementos à base de antioxidantes (ver apêndice) pode resultar em melhora dos resultados gestacionais (45) (nível de evidência C).

Apêndice

Alimentos ricos em antioxidantes: β -caroteno (cenoura, espinafre, tomate, mamão, goiaba, cereja, melão, pêssego), vitamina C (goiaba, kiwi, manga, abacaxi, melão, morango, amora, tomate, brócolis, repolho, laranja, limão e outras frutas cítricas), vitamina E (alface, amendoim, amêndoa, coco, milho, óleo de soja ou de oliva; gérmen de trigo e de milho; cereais), zinco (aspargo, batata, legumes, ovos, peixes). Multivitaminas comerciais, na maioria das vezes, contêm β -caroteno (5000 UI), vitamina C (60 mg), vitamina E (30 UI) e zinco (15 mg).

TRATAMENTO MICROCIRÚRGICO DE VARICOCELES CLÍNICAS

Embora vários estudos tenham demonstrado os efeitos benéficos do tratamento cirúrgico da varicocele clínica em casos de infertilidade (40,55), uma recente metanálise concluiu que, por outro lado, não se poderia recomendar o tratamento da varicocele em homens de casais com subfertilidade inexplicada (56) (nível de evidência B). Esta metanálise foi contestada por Ficcaro et al. (2006), argumentando que menos da metade dos estudos apresentados na revisão Cochrane incluíam pacientes com espermograma anormal e varicocele palpável, demonstrando que a metodologia e a análise estatística foram inadequadas, minimizando assim sua significância contra a correção da varicocele (57).

A mais recente metanálise sobre varicocelectomia demonstrou, inequivocamente, que as chances de se obter uma concepção espontânea foram 2,8 vezes maior no grupo com varicocelectomia do que no grupo de pacientes que não receberam tratamento ou medicação (58) (nível de evidência A).

Recentemente, demonstrou-se que o tratamento da varicocele clínica também é capaz de melhorar os resultados da reprodução assistida em casais com infertilidade relacionada à varicocele. Esteves et al. (2010) observaram maiores taxas de

gravidez após ICSI no grupo de homens submetidos à correção microcirúrgica da varicocele antes da TRA (60,3% versus 45,0%). Adicionalmente, a análise de regressão logística mostrou que as chances de se chegar a uma gravidez clínica aumentaram em 69% quando a varicocele havia sido tratada antes do procedimento de ICSI (OR: 1,69, IC 95%: 1,00-2,84). Além disso, as chances de aborto espontâneo após ICSI caíram significativamente em 2,3 vezes quando a varicocele havia sido tratada (OR: 0,433, IC 95%: 0,22-0,83, $P = 0,01$) (59) (nível de evidência C).

Até este momento, as varicoceles são tratadas com diferentes técnicas. Recente revisão sistemática incluindo 4.473 indivíduos concluiu que a varicocelectomia por microcirurgia aberta, seja inguinal ou subinguinal, resultou em maior taxa de gravidez espontânea, além de menos recidivas e complicações pós-operatórias do que as técnicas de varicocelectomia por laparoscopia, embolização radiológica ou técnica macroscópica inguinal ou retroperitoneal, em homens inférteis (60) (nível de evidência A).

FATORES PREDITIVOS E TÉCNICAS PARA OBTENÇÃO DE ESPERMA NA AZOOSPERMIA NÃO-OBSTRUTIVA

Até esta data, ainda não existem fatores pré-operatórios absolutamente preditivos para uma bem sucedida obtenção de espermatozóides (OE), embora a probabilidade pareça depender da técnica da biópsia. Obtenção do esperma por microdissecção testicular (micro-TESE) tem se mostrado mais bem sucedida do que a biópsia única ou biópsias múltiplas aleatórias (46,47) (nível de evidência C). Além disso, a micro-TESE parece ter menos efeitos sobre a função testicular, pois poupa os vasos durante a dissecação e remove menos tecido que as biópsias aleatórias (48).

O conceito de que níveis elevados de FSH estejam associados com a esterilidade masculina vem sendo agora contestado. O FSH sérico é um reflexo indireto da função espermatogênica

global e da histologia testicular. Em casos de interrupção difusa da maturação (IM), o controle adequado do feedback das células germinativas e das células de Sertoli ainda persiste, apesar da ausência de produção de espermatozóides (49). As técnicas de obtenção são capazes de extrair espermatozóides do testículo até mesmo em casos de FSH elevado, embora tais resultados dependam do método utilizado. Bromage et al. (2007) relataram que a probabilidade de obtenção de espermatozóides em homens com azoospermia não-obstrutiva (ANO) e FSH elevados são menores com o emprego de biópsia aleatória por TESE (50), enquanto Ramasamy et al. (2009) demonstraram taxas de obtenção quase idênticas pela técnica de micro-TESE (~ 60%), independentemente dos níveis de FSH (51) (nível de evidência B).

A histologia testicular é considerada o melhor preditor de sucesso na obtenção de espermatozóides em casos de ANO. No entanto, mesmo em combinação com a checagem dos níveis de FSH, a histologia prevê apenas uma taxa “razoável” de precisão de 0,74 (52) (nível de evidência B). Todavia, Esteves et al. (2006) demonstraram que a obtenção de espermatozóides (OE) por micro-TESE, foi significativamente maior nos casos de hipoespermatogênese ou de interrupção da maturação (IM) (100% e 75%, respectivamente) em comparação ao quadro histológico apresentando somente células de Sertoli (32%), (53), reforçando o conceito de que mesmo os padrões histológicos mais adversos não são capazes de determinar se os espermatozóides estão presentes em outras partes do testículo.

Recentemente, um estudo destacou a importância do tratamento cirúrgico antes da obtenção dos espermatozóides em homens com ANO. Inci et al. (2009) descreveram que o tratamento da varicocele antes da captação aumentou as chances de se obter espermatozóides do testículo pela técnica da micro-TESE, em um grupo de indivíduos com varicocele clínica e ANO (54). As taxas de obtenção foram de 53% e 30% nos homens tratados e não tratados, respectivamente

(odds ratio [OR]: 2,63; intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,05-6,60) (nível de evidência C).

TRATAMENTO MICROCIRÚRGICO DE VARICOCELES CLÍNICAS

Embora vários estudos tenham demonstrado os efeitos benéficos do tratamento cirúrgico da varicocele clínica em casos de infertilidade (40,55), uma recente metanálise concluiu que, por outro lado, não se poderia recomendar o tratamento da varicocele em homens de casais com subfertilidade inexplicada (56) (nível de evidência B). Esta metanálise foi contestada por Ficcaro et al. (2006), argumentando que menos da metade dos estudos apresentados na revisão Cochrane incluíam pacientes com espermograma anormal e varicocele palpável, demonstrando que a metodologia e a análise estatística foram inadequadas, minimizando assim sua significância contra a correção da varicocele (57).

A mais recente metanálise sobre varicocelectomia demonstrou, inequivocamente, que as chances de se obter uma concepção espontânea foram 2,8 vezes maior no grupo com varicocelectomia do que no grupo de pacientes que não receberam tratamento ou medicação (58) (nível de evidência A).

Recentemente, demonstrou-se que o tratamento da varicocele clínica também é capaz de melhorar os resultados da reprodução assistida em casais com infertilidade relacionada à varicocele. Esteves et al. (2010) observaram maiores taxas de gravidez após ICSI no grupo de homens submetidos à correção microcirúrgica da varicocele antes da TRA (60,3% versus 45,0%). Adicionalmente, a análise de regressão logística mostrou que as chances de se chegar a uma gravidez clínica aumentaram em 69% quando a varicocele havia sido tratada antes do procedimento de ICSI (OR: 1,69, IC 95%: 1,00-2,84). Além disso, as chances de aborto espontâneo após ICSI caíram significativamente em 2,3 vezes quando a varicocele havia sido tratada (OR: 0,433, IC 95%: 0,22-0,83, P = 0,01) (59) (nível de evidência C).

Até este momento, as varicoceles são tratadas com diferentes técnicas. Recente revisão sistemática incluindo 4.473 indivíduos concluiu que

a varicocelectomia por microcirurgia aberta, seja inguinal ou subinguinal, resultou em maior taxa de gravidez espontânea, além de menos recidivas e complicações pós-operatórias do que as técnicas de varicocelectomia por laparoscopia, embolização radiológica ou técnica macroscópica inguinal ou retroperitoneal, em homens inférteis (60) (nível de evidência A).

CONCLUSÕES

A duração total do ciclo espermatogênico é mais curta (~ 60 dias) do que o período de 70-80 dias que se imaginava previamente. Cerca de 10% da população de homens mal diagnosticados previamente como portadores de infertilidade idiopática apresentam microdeleções Yq de novo, sendo que a presença ou ausência de espermatozóides (ejaculados ou captados) varia de acordo com o tipo específico de deleção. Embora não exista nenhum tratamento, a ICSI pode ser efetiva; contudo, os descendentes do sexo masculino herdarão o mesmo tipo de deleção de seus pais.

Em cerca de 50% dos homens azoospermicos com SK do tipo não mosaico os espermatozóides testiculares são obtidos via micro-TESE. Crianças nascidas após ICSI, a partir de espermatozóides de homens com SK, têm cariótipo normal uma vez que os focos de células germinativas dentro dos túbulos seminíferos são euploides.

A qualidade do esperma diminui com a idade paterna, começando já a partir dos 35 anos de idade, o que pode explicar alguns casos de infertilidade, abortos recorrentes e a ocorrência de prole com alterações autossômicas dominantes de um único gene.

Anormalidades do genoma masculino caracterizadas por danos ao DNA do esperma podem ser indicativas de infertilidade masculina, independentemente dos parâmetros rotineiros normais do sêmen. Testes de integridade do DNA já se encontram clinicamente disponíveis e seus níveis podem ser preditores dos resultados dos procedimentos reprodutivos. O estresse oxidativo

está associado com a qualidade do esperma e a infertilidade. Medidas terapêuticas para reduzir o EO são promissoras e incluem modificações do estilo de vida, varicocelectomia em casos selecionados e o uso de vitaminas e antioxidantes.

No subgrupo de homens com ANO, os níveis de FSH não são preditivos da OE ou de esterilidade. A micro-TESE é responsável pelas melhores taxas de OE nos casos de ANO e o sucesso pode ser otimizado pelo tratamento cirúrgico de varicoceles clínicas ou pelo tratamento medicamentoso de homens com SK do tipo não mosaico. A varicocelectomia microcirúrgica está associada a menores índices de recorrência e complicações. Tanto a concepção espontânea como a concepção assistida podem ter seus índices aumentados após a correção de uma varicocele clínica.

Esperamos que nossa revisão possa permitir melhor compreensão da evolução dos conceitos no campo da infertilidade masculina, tanto por parte dos urologistas como dos especialistas em infertilidade masculina. Este aumento do conhecimento, sem dúvida, ajudará a melhorar a abordagem e o tratamento da infertilidade masculina.

AGRADECIMENTOS

Extraído do Programa de Mesas Redondas “Novos Conceitos em Infertilidade Masculina”, apresentado pelo autor (SCE) no Encontro Anual da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva de 2009, realizada em Atlanta, Georgia, EUA.

REFERÊNCIAS

1. Vital and Health Statistics, series 23, no. 26, CDC, 2002. <http://www.cdc.gov>
2. Centre for evidence-based medicine: Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence, March 2009. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
3. Clermont Y: Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol Rev.* 1972; 52: 198-236.
4. 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.
5. Nathanson KL, Kanetsky PA, Hawes R, Vaughn DJ, Letrero R, Tucker K et al: The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am J Hum Genet.* 2005; 77: 1034-43.
6. Simoni M: Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: the extended Münster experience. *RBM online* 2008; 16: 289-30.
7. Repping S, Skaletsky H, Lange J, Silber S, Van Der Veen F, Oates RD, Page DC, Rozen S: Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. *Am J Hum Genet.* 2002; 71: 906-22.
8. Shefi S, Turek PJ: Definition and current evaluation of subfertile men. *Int Braz J Urol.* 2006; 32: 385-97.
9. Sun C, Skaletsky H, Rozen S, Gromoll J, Nieschlag E, Oates R, Page DC: Deletion of azoospermia factor a (AZFa) region of human Y chromosome caused by recombination between HERV15 proviruses. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 2291-6.
10. Kamp C, Huellen K, Fernandes S, Sousa M, Schlegel PN, Mielnik A, Kleiman S, Yavetz H, Krause W, K pker W, Johannisson R, Schulze W, Weidner W, Barros A, Vogt PH: High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2001; 7: 987-94.
11. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN: Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod.* 2003; 18: 1660-5.
12. Saut N, Terriou P, Navarro A, Levy N, Mitchell MJ: The human Y chromosome genes BPY2, CDY1 and DAZ are not essential for sustained

- fertility. *Mol Hum Reprod.* 2000; 6: 789-93.
13. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN: Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 6263-7.
 14. Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, Michiels A, Van Landuyt L, Devroey P, Liebaers I, Van Steirteghem A: PGD in 47, XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update.* 2003; 9: 319-30.
 - Sciurano RB, Luna Hisano CV, Rahn MI, Brugo Olmedo S, Rey Valzacchi G, Coco R, Solari AJ: Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients. *Hum Reprod.* 2009; 24: 2353-60.
 - Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN: Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol.* 2009; 182: 1108-13.
 - Johnson L, Petty CS, Porter JC, Neaves WB: Germ cell degeneration during postprophase of meiosis and serum concentrations of gonadotropins in young adult and older adult men. *Biol Reprod.* 1984; 31: 779-84.
 15. Wyrobek AJ, Aardema M, Eichenlaub-Ritter U, Ferguson L, Marchetti F: Mechanisms and targets involved in maternal and paternal age effects on numerical aneuploidy. *Environ Mol Mutagen.* 1996; 28: 254-64.
 16. Moskovtsev SI, Willis J, Mullen JB: Age-related decline in sperm deoxyribonucleic acid integrity in patients evaluated for male infertility. *Fertil Steril.* 2006; 85: 496-9.
 17. Siddighi S, Chan CA, Patton WC, Jacobson JD, Chan PJ: Male age and sperm necrosis in assisted reproductive technologies. *Urol Int.* 2007; 9: 231-4.
 18. Plastira K, Msaouel P, Angelopoulou R, Zanioti K, Plastiras A, Pothos A, Bolaris S, Papanisteadis N, Mantas D: The effects of age on DNA fragmentation, chromatin packaging and conventional semen parameters in spermatozoa of oligoasthenoteratozoospermic patients. *J Assist Reprod Genet.* 2007; 24: 437-43.
 19. Agarwal A, Said TM: Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update.* 2003; 9: 331-45.
 20. Erenpreiss J, Spano M, Erenpreiss J, Bungum M, Giwercman A: Sperm chromatin structure and male fertility: biological and clinical aspects. *Asian J Androl.* 2006; 8: 11-29.
 21. Bungum M, Humaidan P, Spano M, Jepson K, Bungum L, Giwercman A: The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, FIV and IICE. *Hum Reprod.* 2004; 19: 1401-8.
 22. Duran EH, Morshedi M, Taylor S, Oehninger S: Sperm DNA quality predicts intrauterine insemination outcome: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2002; 17: 3122-8.
 23. Seli E, Gardner DK, Schoolcraft WB, Moffatt O, Sakkas D: Extent of nuclear DNA damage in ejaculated spermatozoa impacts on blastocyst development after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2004; 82: 378-83.
 24. Larson-Cook KL, Brannian JD, Hansen KA, Kasperon KM, Aamold ET, Evenson DP: Relationship between the outcomes of assisted reproductive techniques and sperm DNA fragmentation as measured by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril.* 2003; 80: 895-902.
 25. Collins JA, Barnhart KT, Schlegel PN: Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization? *Fertil Steril.* 2008; 89: 823-31.
 26. Carrell DT, Liu L, Peterson CM, Jones KP, Hatasaka HH, Erickson L, Campbell B.: Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. *Arch Androl.* 2003; 49: 49-55.
 27. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K, de Angelis P, Claussen OP: Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human

- fertility clinic. *Hum Reprod.* 1999; 14: 1039-49.
28. Aitken RJ, Krausz C: Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome. *Reproduction.* 2001; 122: 497-506.
 29. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S: The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med.* 2002; 346: 725-30.
 30. Kefer JC, Agarwal A, Sabanegh E: Role of antioxidants in the treatment of male infertility. *International J Urol.* 2009; 16: 449-57.
 31. Auger J, Eustache F, Andersen AG, Irvine DS, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Suominen J, Toppari J, Vierula M, Jouannet P: 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: 2710-7.
 32. Kasahara E, Sato EF, Miyoshi M, Konaka R, Hiramoto K, Sasaki J, Tokuda M, Nakano Y, Inoue M: Role of oxidative stress in germ cell apoptosis induced by di(2-ethylhexyl)phthalate. *Biochem J.* 2002; 365: 849-56.
 33. Gennart JP, Buchet JP, Roels H, Ghyselen P, Cuelemans E, Lauerys R: Fertility of male workers exposed to cadmium, lead or manganese. *Am J Epidemiol.* 1992; 135: 1208-19.
 34. Gonzalez-Flecha B: Oxidant mechanisms in response to ambient air particles. *Mol Aspects Med.* 2004; 25: 169-82.
 35. Vine MF: Smoking and male reproduction: A review. *Int J Androl.* 1996; 19: 323-7.
 36. Agarwal A, Makker K, Sharma R: Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update. *Am J Reprod Immunol.* 2008; 59: 2-11.
 37. Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J: Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity. *Hum Reprod.* 2005; 20: 1018-21.
 38. Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP: Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2002; 77: 491-8.
 39. Boxmeer JC, Smit M, Utomo E, Romijn JC, Eijkemans MJ, Lindemans J, Laven JS, Macklon NS, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP: Low folate in seminal plasma is associated with increased sperm DNA damage. *Fertil Steril* 2009; 92: 548-56.
 40. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J: Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J. Androl.* 2005; 26: 349-53.
 41. Greco E, Romano S, Iacobelli M, Ferrero S, Baroni E, Minasi MG, Ubaldi F, Rienzi L, Tesarik J: IICE in cases of sperm DNA damage: Beneficial effect of oral antioxidant treatment. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 2590-4.
 42. Gil-Villa AM, Cardona-Maya W, Agarwal A, Sharma R, Cadavid A: Role of male factor in early recurrent embryo loss: do antioxidants have any effect? *Fertil Steril.* 2009; 92: 565-71.
 43. Schlegel PN: Testicular sperm extraction: Microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999; 14: 131-5.
 44. Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, Hara I, Fujisawa M, Arakawa S, Kamidono S: Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2002; 168: 1063-7.
 45. Ramasamy R, Yagan N, Schlegel PN: Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology.* 2005; 65: 1190-4.
 46. Hung AJ, King P, Schlegel PN: Uniform testicular maturation arrest: a unique subset of men with nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2007; 178: 608-12.
 47. Bromage SJ, Falconer DA, Lieberman BA, Sangar V, Payne SR: Sperm retrieval rates in subgroups of primary azoospermic males. *Eur Urol.* 2007; 51: 534-9.
 48. Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN: High serum FSH

- levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril.* 2009; 92: 590-3.
49. Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, Van Steirteghem AC, Devroey P: Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod.* 1997; 12: 80-6.
50. Esteves SC, Verza Jr S, Gomes AP: Successful retrieval of testicular spermatozoa by microdissection (micro-TESE) in nonobstructive azoospermia is related to testicular histology. *Fertil Steril* 2006; 86: Suppl., 354.
51. Inci K, Hascicek M, Kara O, Dikmen AV, Gürkan T, Ergen A. Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection in men with nonobstructive azoospermia, and treated and untreated varicocele. *J Urol.* 2009; 182: 1500-5.
52. Esteves SC, Glina S: Recovery of spermatogenesis after microsurgical subinguinal varicocele repair in azoospermic men based on testicular histology. *Int Braz J Urol.* 2005; 31: 541-8.
53. Evers JLH, Collins JA: Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: A systematic review. *Lancet.* 2003; 361: 1849-52.
54. Ficcaro V, Cerruto MA, Liguori G, Mazzoni G, Minucci S, Tracia A, Gentile V: Treatment of varicocele in subfertile men: The Cochrane review – a contrary opinion. *Eur Urol.* 2006; 49: 258-63.
55. Marmar JL, Agarwal A, Prabaskan S, Agarwal R, Short RA, Benoff S, Thomas AJ Jr: Reassessing the value of varicoelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril.* 2007; 88: 639-48.
56. Esteves SC, Oliveira FV, Bertolla RP: Clinical outcomes of intracytoplasmic sperm injection in infertile men with treated and untreated clinical varicocele. *J Urol.* 2010; 184: 1442-46.
57. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioglu A. Treatment of palpable varicocele review in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl.* 2009; 30: 33-40.

Aceito:

1 de fevereiro de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Sandro Esteves

ANDROFERT - Center de Reprodução Masculina

Av. Dr. Heitor Penteado, 1464

13075-460, Campinas, São Paulo, BRASIL

Fax: + 55 19 3294-6992

E-mail: s.esteves@androfert.com.br

Constipação e LUTS - Como eles afetam um ao outro?

Márcio Augusto Averbeck, Helmut Madersbacher

Departamento de Urologia – Mãe de Deus Center, Porto Alegre, Brasil

Clinical Fellow da Unidade de Neuro-Urologia de Innsbruck, Áustria (com bolsa de estudos da Associação Européia de Urologia - EAU) / Departamento de Neurologia – Universidade de Innsbruck, Áustria

RESUMO

Contexto: A bexiga e o reto compartilham uma origem embriológica comum. Suas inervações autonômicas e somáticas apresentam semelhanças. Além disso, a proximidade destes dois órgãos permite supor que a disfunção de um pode influenciar o funcionamento do outro. Portanto não é de estranhar que os problemas de defecação e os sintomas do trato urinário (LUTS) ocorrem em conjunto, como é relatado na literatura.

Objetivo: Estudar a relação entre constipação e LUTS, com foco na medicina baseada em evidências.

Métodos: Em fevereiro de 2010 foi realizada pesquisa no banco de dados MEDLINE (1997-2009), bem como, análise dos trabalhos apresentados nos congressos de 2005, 2006 e 2007 da Associação Européia de Urologia (EAU), Associação Americana de Urologia (AUA) e da Sociedade Internacional de Continência (ICS).

Síntese das evidências: Os resultados foram apresentados de acordo com a população estudada em quatro grupos: (a) crianças, (b) mulheres de meia-idade, (c) idosos e (d) doentes neurológicos. A maioria dos estudos que avaliaram constipação e disfunção vesical foi realizada em crianças ou em mulheres jovens. De outro lado, existem poucas publicações que incluíram idosos e pacientes neurológicos.

Conclusão: Vários estudos em crianças documentaram que a constipação pode estar associada a patologias do trato urinário, como infecções, enurese, refluxo vesico-ureteral e dilatação do trato superior. A fisiopatologia subjacente destes achados não foi claramente definida. Estudos realizados em mulheres de meia idade também descreveram uma elevada prevalência de constipação entre as pacientes que sofrem de disfunção do trato urinário. Além disso, uma associação entre constipação e incontinência urinária, bem como entre constipação e prolapso de órgãos pélvicos (POP), é sugerida. O único estudo prospectivo que avaliou idosos com constipação e LUTS concomitantes demonstrou que o tratamento efetivo da constipação melhora significativamente os sintomas urinários. Os dados disponíveis sobre pacientes neurológicos sugerem que impactação de fezes no reto pode impedir mecanicamente o esvaziamento da bexiga. No entanto, a maioria dos estudos incluiu um pequeno número de pacientes (estudos não controlados). Desta forma, há necessidade de um maior número de estudos prospectivos e controlados para melhorar o nível de evidência e fornecer recomendações válidas para todos os grupos, especialmente para os pacientes idosos e neurológicos.

Palavras-chave: *constipação, defecação, do trato urinário, doenças do trato urinário, incontinência urinária*

INTRODUÇÃO

A bexiga e o reto têm uma origem embriológica comum na cloaca. A inervação motora de cada um é fornecida através dos segmentos medulares S2-S4 do sistema parassimpático. Em relação ao esfíncter anal externo (músculo estriado) e para o esfíncter uretral externo, ambos são inervados pelo nervo pudendo, a partir do núcleo de Onuf (S2-S4). Em indivíduos saudáveis a bexiga e reto têm sua função “em harmonia”

(1). No entanto, constipação e sintomas do trato urinário (LUTS) pode ocorrer concomitantemente em crianças, mulheres, idosos, bem como em pacientes neuropatas.

A interação entre os reflexos autônomos da bexiga e da parte distal do trato gastrointestinal tem sido investigada em modelos animais e em humanos (2). Demonstrou-se que a estimulação anal suprime a contração do detrusor. Por outro lado, a distensão

da bexiga urinária no homem, produz um aumento na pressão do esfíncter anal interno. Esta resposta é abolida pelo bloqueio das raízes toracolombares simpáticas com anestesia epidural, o que indica um arco reflexo espinal (2).

A co-existência de problemas de defecação e LUTS pode ter vários motivos: (a) pode ser que o reto e a bexiga são afetados pela mesma neuropatia, (b) a disfunção de um sistema pode afetar os órgãos e estruturas vizinhas mecanicamente (por exemplo: impactação maciça de fezes pode impedir mecanicamente o esvaziamento vesical), ou (c) esforço crônico devido à constipação pode provocar alterações na musculatura do assoalho pélvico (MAP), resultando em prolapso de órgãos pélvicos (POP) e incontinência urinária.

A maioria dos estudos que correlacionaram constipação e disfunção vesical foram realizados em crianças ou em mulheres de meia idade. De outro lado, há apenas um estudo de coorte prospectivo que avaliou constipação e LUTS na população idosa (1). Uma das dificuldades para conduzir estudos clínicos nesta área é o aspecto subjetivo associado com a definição de constipação (3). Alguns estudos utilizaram questionários auto-aplicáveis, permitindo que os próprios pacientes pudessem se definir como constipados. Apenas recentemente, a constipação intestinal crônica funcional foi definida de forma clara (4).

O objetivo deste artigo de revisão é estudar a relação entre constipação e LUTS, focando no que é baseado em evidências, com vistas a definir recomendações diagnósticas e terapêuticas.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

A pesquisa bibliográfica foi realizada no banco de dados MEDLINE, em fevereiro de 2010, para recuperar estudos em língua inglesa (1997-2009) sobre a associação entre constipação e LUTS.

Para recuperar as referências no MEDLINE foram utilizados os seguintes termos: “constipação” (descriptor de assunto principal), “defecação”, “trato urinário”, “doenças do trato urinário”, “infecções do trato urinário”, “incontinência urinária”, ou “retenção urinária” (descriptores de assunto). Além disso, pesquisamos os resumos dos congressos anuais de 2007, 2008 e 2009, da Associação Europeia

de Urologia (EAU), da Associação Americana de Urologia (AUA) e da Sociedade Internacional de Continência (ICS).

DEFINIÇÃO DE CONSTIPAÇÃO

A constipação é um desfecho definido por uma constelação de sintomas, incluindo a defecação irregular ou dificultosa, fezes que são endurecidas ou cibalosas, dor abdominal associada à defecação, fezes palpáveis ao exame do abdome, impactação de fezes na ampola retal ou soiling. Constipação funcional (CF) é considerada um transtorno baseado nos sintomas de diminuição da frequência e consistência endurecida das fezes, bem como os sintomas relacionados à evacuação difícil (5). A Tabela 1 apresenta os critérios de Roma III para constipação funcional crônica em adultos e em crianças (4). Outros termos e definições foram utilizadas por alguns autores. Defecação obstrutiva foi definida como dificuldade para evacuar, fezes endurecidas, esforço para evacuar durante mais de 15 min, ou evacuação incompleta, ocorrendo pelo menos uma vez por semana (6). A incontinência anal foi definida como a perda involuntária de fezes sólidas ou líquidas e/ou de flatos (7). No passado, a síndrome de disfunção das eliminações (SDE) foi definida como qualquer padrão de micção ou evacuação que difere do que é considerado normal para determinada faixa etária (8).

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS DE ACORDO COM A POPULAÇÃO ESTUDADA

Os estudos sobre a constipação e LUTS, bem como os níveis de evidência (NE) e graus de recomendação (GR) serão apresentados e discutidos abaixo. As publicações foram organizadas de acordo com a população estudada em quatro grupos: crianças, mulheres de idade média, idosos e doentes neurológicos. Foram encontrados 8 relatos de casos, 5 estudos de revisão, 3 estudos caso-controle, 3 séries de casos, 6 estudos transversais, 5 estudos de coorte e 1 estudo clínico não controlado. Tabela 2 descreve os artigos de revisão sobre constipação e LUTS publicados até o momento. As Tabelas 3 e 4 apresentam os estudos envolvendo crianças e mulheres de meia idade, respectivamente. A tabela 5 mostra os estudos (relatos de caso) em pacientes neurológicos.

Tabela 1 - Critérios de Roma III, para a definição de Constipação Funcional Crônica em adultos e crianças (4).**Adultos**

Critérios de diagnósticos:*

1. Deve incluir dois ou mais dos seguintes:
 - a. Esforço durante pelo menos 25% das defecações
 - b. Fezes irregulares ou endurecidas em ao menos 25% das evacuações
 - c. Sensação de evacuação incompleta, em pelo menos 25% das evacuações
 - d. Sensação de obstrução anorretal / bloqueio de pelo menos 25% das defecações
 - e. Auxílio manual para facilitar, pelo menos, 25% das evacuações (por exemplo, a evacuação digital, suporte do assoalho pélvico)
 - f. Menos de três evacuações por semana
2. Fezes com consistência diminuída raramente presentes sem o uso de laxantes.
3. Critérios insuficientes para a síndrome do intestino irritável.

*Critérios presentes nos últimos três meses, com o início dos sintomas no mínimo 6 meses antes do diagnóstico

Crianças

Os critérios de diagnóstico devem incluir em um mês, ao menos dois dos seguintes sintomas, em crianças de até 4 anos de idade

1. Duas ou menos evacuações por semana
2. Pelo menos um episódio de incontinência por semana (após o aprendizado de controle das eliminações)
3. Histórico de retenção excessiva de fezes
4. História de contrações intestinais dolorosas
5. Presença de impactação fecal na ampola retal
6. Histórico de fezes com grande diâmetro, que podem obstruir a defecação

Sintomas associados podem incluir: irritabilidade, diminuição do apetite e/ou saciedade precoce. Esses sintomas desaparecem imediatamente após a eliminação de fezes impactadas.

CONSTIPAÇÃO E LUTS EM CRIANÇAS

A constipação intestinal é responsável por 3% das visitas ao pediatra e por 25% das consultas com um gastroenterologista. Crianças com diagnóstico de constipação frequentemente apresentam inapetência; demonstrou-se que estas crianças têm uma menor ingestão de calorias e de fibras, menor índice de massa corporal e anorexia mais frequentemente do que as crianças não-constipadas (9). Algumas crianças suprimem voluntariamente o desejo de defecar e se recusam ir ao banheiro, apesar de presença de forte necessidade de evacuar. O comportamento “retencionista” pode causar a síndrome da disfunção das eliminações (SDE) (8). Esse comportamento pode ser devido a fatores pós-traumáticos, distúrbio de atenção e hiperatividade, dificuldades de cognição,

e é frequentemente associado com a expectativa de dor à evacuação. A presença de fissura anal ou de infecção estreptocócica anal também pode induzir a este comportamento (9). Os fatores ambientais como falta de privacidade no banheiro, risco de intimidação, acesso limitado, falta de produtos essenciais para uma boa higiene e os banheiros sujos, podem contribuir para incentivar a criança a reter urina e fezes, enquanto na escola.

Há 12 estudos que abordam a relação entre constipação intestinal e LUTS em crianças (10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21). A Tabela 3 resume estes estudos, bem como o NE e GR, número de pacientes incluídos em cada estudo e idade média. Os achados importantes serão discutidos em detalhes.

Loening-Baucke V. et al. (10) publicaram um estudo de coorte avaliando a frequência de

Tabela 2 - Estudos de revisão sobre constipação e LUTS na literatura.

Referência	Título
Halachmi et al. (2008)	O impacto da constipação sobre o sistema urinário.
Clayden et al. (2007)	Constipação e Incontinência na infância: duas faces da mesma moeda?
Kistner M. (2009)	Comportamentos disfuncionais eliminatórios e complicações associadas em crianças em idade escolar.
Giramonti et al. (2008)	Variações nos padrões do manejo da constipação em crianças com infecções do trato urinário
Merenda et al. (2004)	Manejo da bexiga e do intestino de crianças com disfunção medular

incontinência urinária e infecção do trato urinário em crianças constipadas e o efeito do tratamento efetivo da constipação sobre os sintomas urológicos. 234 crianças com constipação crônica foram avaliadas antes e, por pelo menos 12 meses, após o tratamento para a constipação (seguimento médio = 15 meses), que foi de sucesso em 52% dos pacientes. Neste grupo, o alívio da constipação resultou no desaparecimento de incontinência urinária diurna em 89% e de enurese em 63% dos pacientes; houve a cura das infecções do trato urinário em todos os pacientes que não tiveram nenhuma anormalidade anatômica do trato urinário. Este estudo mostrou que com o tratamento da constipação, a maioria das crianças tornou-se continente e a recorrência de infecções do trato urinário foi impedida (NE 1B / GR B).

McGrath et al. (11) realizaram um estudo transversal em crianças com queixa de enurese, que foram atendidas em serviço de referência para continência urinária. Os dados relativos aos hábitos das crianças foram obtidos a partir de questionários dos pais e das avaliações do pediatra. Dos 277 participantes, com idades entre 4,8-17,5 anos (mediana 8,6 anos), 100 (36,1%) foram identificados como constipados pelo pediatra, em comparação com apenas 39 (14,1%) identificados pelos pais ($Kappa = 0,155$, $P = 0,003$). Constipação foi elevada entre as crianças com enurese, mas muitas vezes não era reconhecida pelos pais (NE 2 / GR B).

Kajiwara M et al. (15) estudaram, retrospectivamente, as diferenças entre enurese monossintomática e não monossintomática, avaliando LUTS e constipação. Oitenta e oito pacientes (9,8 + / - 3,1 anos) foram incluídos, 67 com enurese monossintomática e 21 com enurese não monossintomática. Além de estar associada com história de infecções do trato urinário, obstrução mecânica e refluxo vesico-ureteral, a constipação também foi fortemente associada com a enurese não monossintomática em comparação com a enurese monossintomática (NE 2 / GR C).

Bael et al. (12) estudaram a eficácia do tratamento da incontinência urinária (IU) em crianças com incontinência fecal funcional (IFF) ou constipação intestinal concomitantes. Após o tratamento da IU, a IFF caiu de 32% para 21% ($P = 0,035$). Contudo, o número de crianças constipadas foi pequeno demais para análise estatística. Embora a população estudada seja bastante limitada, o resultado apóia uma relação mútua entre LUTS e constipação (NE 2 / GR B).

Koff et al. (13) realizaram um estudo prospectivo para avaliar a prevalência de SDE em crianças com refluxo vesicoureteral e determinar se a disfunção vesical e/ou distúrbios intestinais poderiam influenciar a história natural ou evolução pós-tratamento de crianças com refluxo vesicoureteral primário. 143 crianças com refluxo vesicoureteral primário foram incluídas. Falhas do tratamento

Tabela 3 – Estudos sobre Constipação e LUTS em crianças

Refs.	Nível de Evidência (ICUD)	GR	Nº de Pacientes	Idade Média (anos)	Contexto
Loening-Baucke V. (1997)	1	B	234	9	Coorte prospectiva de pacientes pediátricos, avaliando a frequência de incontinência urinária e infecções do trato urinário antes e após o tratamento da constipação. Acompanhamento médio: 15 meses
McGrath et al. (2008)	2	B	277	8.6	Estudo transversal para identificar a prevalência de constipação em crianças com enurese.
Bael et al. (2007)	2	B	202	6-12	Estudo multicêntrico, prospectivo, para avaliar a prevalência de sintomas de “distúrbios da defecação”, antes e após o tratamento para a IU em crianças (acompanhamento após 6 meses = 89%). No entanto, o estudo apresentou limitações (poucos pacientes com constipação; n = 14). Não foi relatado cálculo do tamanho da amostra.
Koff SA et al. (1998)	2	B	143	Não relatada	Coorte prospectiva avaliando a prevalência da síndrome de disfunção das eliminações em crianças com refluxo vesicoureteral. Período de acompanhamentos não relatado.
Loening-Baucke V. (2007)	2	C	482	4-17	Estudo retrospectivo para avaliar a prevalência de constipação e incontinência urinária em crianças
Kajiwara M et al. (2008)	2	C	88	9,8	Estudo retrospectivo, avaliando a prevalência de bexiga hiperativa e constipação em crianças com enurese primária.

Tabela 3 – Dados da literatura sobre prisão de ventre e LUTS em crianças – continuação.

Refs.	Nível de Evidência (ICUD)	GR	Nº de Pacientes	Idade Média (anos)	Contexto
De Paepe et al. (2000)	2	C	20	4,45	Exercícios do assoalho pélvico e treinamento vesical em crianças com disfunção miccional. Ausência de grupo controle. Amostra pequena.
Robson et al. (2005)	3	C	170	>3,5 (idade mínima de inclusão)	Estudo de caso-controle de pacientes com enurese primária e secundária.
Kasirga E et al. (2006)	3	C	69	63,5 meses (casos) e 82 meses (controles)	Estudo de caso-controle para avaliar LUTS em crianças com constipação funcional.
Erickson BA et al. (2003)	3	C	46	7,7	Estudo retrospectivo avaliando o uso de polietileno glicol 3350 para constipação em crianças com síndrome da disfunção das eliminações
Lucanto et al. (2000)	3	C	11	8,1	Série de casos de pacientes pediátricos com constipação crônica e LUTS para avaliar as características urodinâmicas e a motilidade intestinal.
Chrzan R et al. (2008)	4	C	50	9,6	Estudo retrospectivo para avaliar o uso de enemas colônicos para constipação persistente em crianças com disfunções miccionais. População muito limitada. Apenas resultados descritivos.
Chase et al. (2004)	4	D	-	-	Consenso sobre crianças com disfunção intestinal e LUTS. Ausência de relato de consenso Delphi.

ICUD = *International Consultation on Urological Disease*

cirúrgico do refluxo (refluxo persistente, recorrente e contralateral) ocorreram apenas em crianças com SDE. Os autores concluíram que a SDE é frequente e muitas vezes não reconhecida em crianças com refluxo primário. A SDE pode estar associada com atraso na resolução espontânea do refluxo vesicoureteral e com aumento nas taxas de infecção do trato urinário, o que leva mais frequentemente à cirurgia de reimplante ureteral (NE 2 / GR B).

Loening-Baucke (14) avaliou a prevalência de constipação intestinal, bem como da incontinência fecal e urinária em crianças atendidas em nível de atenção primário, nos Estados Unidos. 482 crianças (7-17 anos) foram incluídas no estudo. A prevalência de constipação intestinal foi de 22,6% e foi semelhante em meninos e meninas. A prevalência de incontinência fecal (> ou = 1/semana) foi de 4,4%. A incontinência fecal esteve associada à constipação intestinal em 95% dos pacientes. A prevalência de incontinência urinária foi de 10,5% (3,3% diurna, 1,8% diurna e noturna, 5,4% enurese). Incontinência urinária e incontinência fecal foram mais frequentemente observadas em crianças com constipação do que nas crianças sem constipação (NE 2 / GR C).

De Paepe et al. (16) analisaram os resultados do tratamento de crianças com LUTS e constipação, usando um programa de treinamento comportamental. A terapia consistiu em instruções sobre frequência miccional, postura adequada no banheiro, regras para aplicação diária em nível domiciliar, e biofeedback para possibilitar adequado relaxamento dos músculos do assoalho pélvico. 20 crianças foram tratadas e 13 tiveram um bom resultado (tornaram-se continentas e obtiveram resolução da constipação). Este estudo mostra que o treinamento da musculatura do assoalho pélvico e o treinamento vesical podem melhorar tanto LUTS como constipação. Contudo, a população estudada foi bastante limitada (poucos indivíduos incluídos) e não houve grupo controle (NE 2 / GR C).

CONSTIPAÇÃO E LUTS EM MULHERES DE MEIA IDADE

A constipação pode afetar 12-32% das mulheres (6,7). As mulheres com constipação estão mais propensas que os homens a procurar atendimento médico para avaliação desta condição. Há 5 estudos que examinaram a prevalência de constipação e

sua associação com LUTS e/ou POP em mulheres de meia-idade (6,7,22,23,24). Estes estudos estão resumidos na tabela 4.

Varma et al. (6) analisaram dados de um grupo aleatoriamente selecionado de 2.109 mulheres, com idade entre 40-69 anos, para descrever a prevalência de “evacuação obstrutiva” e identificar fatores de risco associados. Defecação obstrutiva que ocorreu pelo menos semanalmente foi relatada por 12,3% das mulheres. Foram fatores de risco independentes: histerectomia vaginal ou laparoscópica [odds ratio (OR) = 2,01, intervalo de confiança de 95% (IC) = 1,15-3,54], utilização de três ou mais medicamentos [1,81 (1,36-2,42)], prolapso pélvico sintomático [2,34 (1,47-3,71)], a cirurgia para incontinência urinária [2,52 (1,29-4,90)], e história de cirurgia pélvica [1,35 (1,03-1,78)]. As mulheres que tinham sido submetidas à histerectomia vaginal, cirurgia para POP ou para incontinência urinária tiveram quase duas vezes maior risco para desenvolver evacuação obstrutiva (NE 2 / GR B).

Ewing et al. (22) realizaram um estudo de coorte avaliando fatores de risco para o desenvolvimento de incontinência urinária pós-parto. Um total de 723 mulheres foram recrutadas para o estudo. Seis meses após o parto, 45% das mulheres relatavam incontinência urinária. Constipação crônica foi o segundo mais forte preditor para ocorrência de incontinência pós-parto (OR = 1,86 IC 95% = 1,03-3,34), juntamente com os problemas de incontinência pré-existentes [4,49 (3,09-6,53)] e com episiotomia em pelo menos um parto [1,96 (1,25-3,07)] (NE 2 / GR C).

Soligo et al. (7) avaliaram a prevalência e os padrões de constipação em mulheres com sintomas urinários e / ou POP. Setecentos e oitenta e seis pacientes consecutivas foram estudadas com questionário e avaliação clínica estruturada. Trinta e dois por cento das mulheres apresentaram constipação. Prolapso genital de grau 2 ou superior esteve presente em 44% das mulheres. A colpocele posterior foi mais freqüente em mulheres constipadas (35% vs 19%, P < 0,0001), resultando em um fator de risco para constipação intestinal (OR = 2,31 IC 95% = 1,63-3,27). Em contrapartida, os graus mais elevados de colpocele anterior aparentemente foram fatores protetores contra a constipação [0,80 (0,66-0,96)]. Constipação esteve relacionada exclusivamente com

Tabela 4 – Estudos sobre constipação e LUTS em mulheres de meia-idade.

Refs	Nível de Evidência	GR	Nº de Pacientes	Idade Média	Contexto
Varma MG et al. (2008)	2	B	2109	56	Estudo de base populacional, descrevendo a prevalência de defecação obstrutiva e identificando fatores de risco associados em mulheres de meia idade
Ewings et al. (2005)	2	C	723	Não reportado (>16 anos na inclusão)	Estudo de coorte prospectiva para avaliar fatores de risco para IU após o parto. Acompanhamento= 76.9% após 6 meses.
Soligo M et al. (2006)	2	C	786	60	Estudo retrospectivo para avaliar a prevalência e padrões de constipação em mulheres com LUTS ou prolapso. Ausência de relato detalhado das características urodinâmicas das pacientes.
Ng et al. (2002)	3	C	320	45,1	Estudo transversal avaliando a prevalência de disfunção anorretal em mulheres com LUTS.
Spence-Jones et al. (1994)	3	C	73	52	Estudo de caso-controle avaliando disfunção intestinal entre mulheres com prolapso uterino ou IU aos esforços.

defeitos do aspecto posterior assoalho pélvico (NE 2 / GR C).

Spence-Jones et al. (24) realizaram um estudo caso-controle para investigar a importância etiológica da constipação em pacientes com prolapso útero-vaginal e incontinência urinária de esforço. Vinte e três mulheres com prolapso útero-vaginal (idade média = 57 anos), 23 mulheres com incontinência urinária de esforço (idade média = 52 anos) e 27 mulheres controles

(idade média = 52 anos) foram incluídas. Todos os três grupos foram comparáveis em termos de idade, paridade e peso ao nascer das crianças. No entanto, a ocorrência de constipação antes do surgimento dos sintomas ginecológicos foi significativamente mais comum em mulheres com prolapso útero-vaginal (61% vs 4%, $P < 0,001$) e em mulheres com incontinência urinária de esforço (30% vs 4%, $P < 0,05$), quando comparadas aos controles. No momento da consulta,

Tabela 5 - Relatos de casos de constipação e LUTS na literatura (pacientes neurológicos).

Refs	Nº de Pacientes	Idade Média	Contexto
Pannek et al. (2009)	2	62,5	Deterioração aguda da função vesical devido à constipação.
Karatzoglou et al. (2008)	1	25	Paciente com tumor de nervo periférico apresentando constipação e retenção urinária.
Gividen et al. (2002)	1	14	Melhora da disfunção vesical e incontinência urinária após enema anterógrado
Milne HJ (2006)	1	16	Constipação e infecções do trato urinário na apresentação de Sarcoma de Ewing pélvico.

95% das mulheres com prolapso útero-vaginal estavam constipadas, em comparação com apenas 11% das mulheres do grupo controle. Constipação parece ser um fator importante na patogênese do prolapso útero-vaginal e da incontinência urinária de esforço (NE 3 / GR C).

Ng et al. (23) avaliaram a prevalência de disfunção anorretal em mulheres com LUTS. 320 mulheres que compareceram ao ambulatório de uroginecologia para avaliação urodinâmica foram convidadas a preencher um questionário estruturado. Quarenta e nove (15,9%) mulheres relataram ter incontinência anal. Constipação foi relatada por 100 (31,5%) mulheres. Uma análise de regressão logística múltipla revelou que o principal fator de risco associado à incontinência anal e à constipação foi a presença de prolapso útero-vaginal (OR = 5,02 IC 95% = 2,19-11,5 para incontinência anal; OR = 1,78 IC 95% = 1,03-3,09 para a constipação) (NE 3 / GR C).

CONSTIPAÇÃO E LUTS EM IDOSOS

Existe apenas um estudo de coorte prospectivo que avaliou o efeito do tratamento da constipação em idosos com LUTS concomitantes (1). Charach et al. Estudaram 52 pacientes, com idades entre 65 e 89 (média 72 +/- 13) anos, com constipação crônica e LUTS, recrutados em clínicas de gastroenterologia

e urologia. Todos os pacientes eram continentemente e não apresentavam dificuldades para deambulação. Antes do tratamento da constipação ser iniciado, os pacientes completaram um questionário sobre seu padrão evacuatório, LUTS, função sexual e humor. O seguimento foi de 4 meses. Após o tratamento da constipação, houve aumento no número de evacuações semanais, de 1,5 +/- 0,9 para 4,7 +/- 1,2 (P <0,001), os pacientes passaram menos tempo no vaso sanitário (25 +/- 2,1 versus 63 +/- 1,9 min, P <0,0001), houve redução na ocorrência de urgência miccional (16 versus 34, P <0,001), frequência (25 versus 47, P <0,001) e sensação de ardência durante a micção (6 versus 17, P <0,05). O fluxo urinário melhorou em 32 dos 52 pacientes (P <0,001). O volume residual pós-miccional diminuiu de 85 +/- 39,5 para 30 +/- 22,56 ml (P <0,001). Houve também uma diminuição significativa no número de pacientes com bacteriúria (5 versus 17, P <0,001), e uma melhora nos escores de função sexual e humor (P <0,05). O tratamento da constipação melhorou significativamente LUTS, bem como, o humor e a qualidade de vida dos pacientes (NE 2, GR B).

CONSTIPAÇÃO E LUTS EM PACIENTES NEUROLÓGICOS

As disfunções urinária e intestinal neurogênicas, que ocorrem, por exemplo, em pacientes

com lesões na medula espinhal, compartilham várias semelhanças. Os nervos afetados têm as mesmas origens medulares e o padrão de funcionamento intestinal e vesical pode sofrer alterações ao longo dos anos (25). No entanto, há apenas relatos de caso e estudos de revisão (26,27,28,29,30), avaliando constipação e LUTS em pacientes neurológicos. A Tabela 5 apresenta os estudos publicados até o momento em pacientes com doenças neurológicas.

Apenas recentemente, Pannek et al. (26) publicaram um artigo interessante relatando dois casos de pacientes neurológicos com compressão mecânica da bexiga por impactação fecal. O primeiro paciente (63 anos, sexo masculino), com diagnóstico de paraplegia pós-traumática desde os 17 anos de idade, estava realizando cateterismo vesical intermitente. Ele apresentou abdome distendido e massas palpáveis no quadrante inferior esquerdo. O toque retal revelou impactação fecal. A tomografia computadorizada mostrou dilatação do cólon por fecaloma, comprimindo a bexiga e o ureter esquerdo, resultando em dilatação do trato urinário superior. O segundo paciente (62 anos, sexo masculino), com tetraplegia pós-traumática (sub C7) desde os 42 anos de idade, havia sido submetido à secção das raízes aferentes sacrais e implante de um estimulador de Brindley. Ele procurou a emergência hospitalar com retenção urinária, devido ao mau funcionamento do dispositivo de Brindley. O exame físico revelou mínima distensão abdominal e massas palpáveis no quadrante inferior esquerdo. No exame de toque retal, foi detectado fecaloma. O exame de video-urodinâmica demonstrou compressão da bexiga contra a sínfise púbica, tornando impossível o esvaziamento vesical, apesar de contrações detrusoras efetivas. Ambos os pacientes foram tratados com enemas de limpeza do cólon. Após o sucesso do tratamento da constipação, houve resolução da dilatação do trato urinário superior no primeiro paciente, e no segundo paciente houve o restabelecimento da função do dispositivo de Brindley (defecação e micção acionadas eletricamente). Estes relatos de casos demonstram que a impactação fecal maciça, devido à disfunção intestinal neuropática, podem impedir mecanicamente o esvaziamento da bexiga.

DISCUSSÃO

Muita atenção tem sido empregada na avaliação do cólon, reto e ânus de crianças com constipação crônica, com ou sem encoprese, mas

pouca atenção tem sido dada a uma possível associação com os sintomas do trato urinário inferior, tais como incontinência urinária, infecção urinária e retenção urinária (10), apesar do fato bem conhecido de que o trato urinário inferior e do trato intestinal inferior são estruturas interligadas (31). Anatomicamente, bexiga e reto apresentam estreita relação e compartilham o suporte da musculatura do assoalho pélvico. Sugeriu-se que a distensão do reto por impactação fecal em crianças poderia dificultar o esvaziamento vesical, bem como induzir hiperatividade do detrusor (32). Além disso, tanto a hiperatividade detrusora quanto a disfunção intestinal podem levar à hiperatividade da musculatura do assoalho pélvico, resultando em aumento do tônus muscular, o que geral a síndrome de disfunção das eliminações (Figura 1) (16). A história médica detalhada e o exame físico completo são indispensáveis para crianças com LUTS e/ou constipação crônica. Demonstrou-se que não basta apenas perguntar aos pais sobre o hábito intestinal da criança, pois a constipação é frequentemente não reconhecida e não relatada pelos pais (11). Além disso, é importante prestar atenção durante o exame físico para achados que sugiram impactação de fezes, como massas abdominais e/ou distensão abdominal. Exames complementares, como o ultra-som, podem fornecer informações adicionais sobre a repleção intestinal.

Quando uma criança apresenta enurese, torna-se importante diferenciar enurese monossintomática da enurese não-monossintomática: Kajiwara et al. verificaram que a constipação é mais frequentemente encontrada em associação com a enurese não-monossintomática (15). Também no contexto do refluxo vesico-ureteral, faz sentido pesquisar sobre constipação, pois essa condição pode causar atraso na resolução do refluxo, além de infecções do trato urinário. Nesta situação, o tratamento efetivo da constipação pode evitar infecções recorrentes do trato urinário, que muitas vezes são uma indicação para a cirurgia reimplante (13). Em crianças com constipação e LUTS concomitantes, o tratamento adequado da constipação também pode melhorar ou eliminar os sintomas urinários: Loening-Baucke et al. realizaram um estudo prospectivo, verificando a cura da incontinência urinária diurna e noturna, apenas por tratar a constipação, em 89% e 63% dos pacientes, respectivamente. Além disso, as infecções do trato urinário desapareceram em todos os pacientes que não tiveram nenhuma evidência de anormalidade

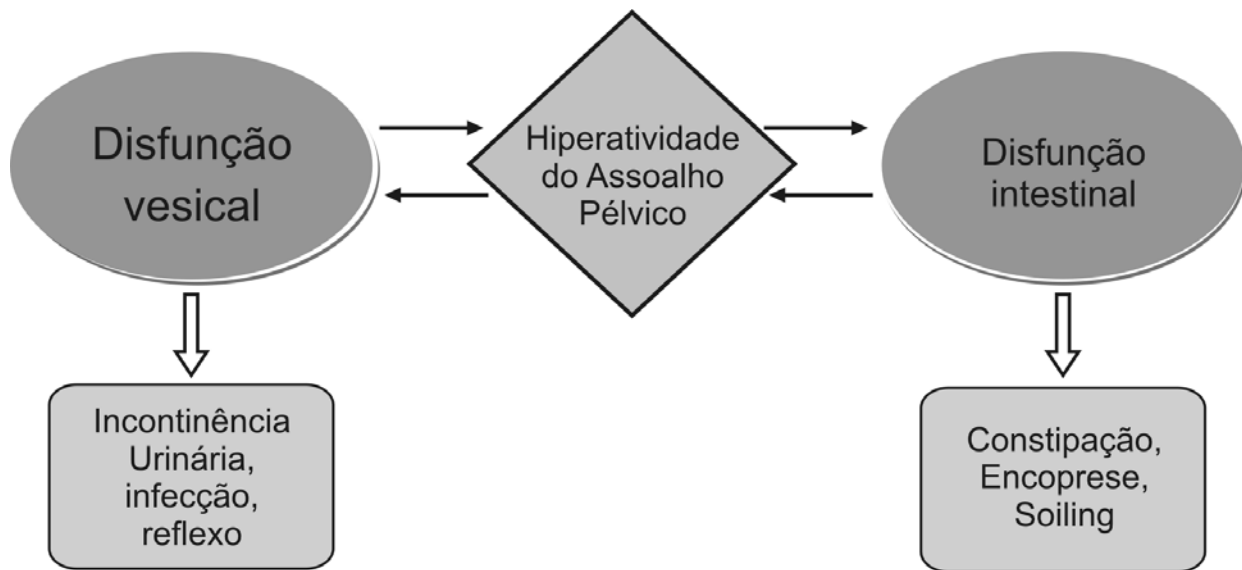


Figura 1: Hiperatividade da musculatura do assoalho pélvico após disfunção da bexiga e do intestino

* Modificado de acordo com De Paepe et al. (16)

anatômica do trato urinário (10).

A constipação em mulheres pode afetar significativamente a qualidade geral de vida (33). Hábitos intestinais devem ser investigados, especialmente na avaliação de mulheres com histerectomia prévia, cirurgia para prolapso genital e/ou incontinência urinária. Demonstrou-se que essas condições são fatores de risco independentes para constipação, provavelmente devido a uma lesão iatrogênica da inervação (6,7,23). De outro lado, a constipação em mulheres jovens é um fator de risco para ocorrência de prolapso útero-vaginal futuro e incontinência urinária de esforço (24). A constipação tem sido freqüentemente descrita como fator de risco para prolapso genitais (34). As mulheres grávidas também devem ter seus hábitos intestinais investigados, porque há boas evidências de que a constipação crônica é um fator de risco para a ocorrência de incontinência urinária pós-parto (22). Quando uma mulher grávida apresenta-se com constipação crônica, é preciso tratar essa condição a tempo como tentativa de prevenir a incontinência urinária pós-parto.

Em pesquisas de base comunitária, incontinência fecal (IF) foi fortemente associada à incontinência urinária e à bexiga hiperativa em homens e mulheres. Entre os pacientes idosos institucionalizados, a associação entre incontinência urinária e IF é ainda mais forte (35). Também foi verificado que a constipação e os sintomas urinários são muito comuns e preocupantes na população idosa

em geral (1). No único estudo prospectivo que avaliou constipação e LUTS em indivíduos idosos, Charach et al. (1) demonstraram que o tratamento da constipação também melhora ou elimina sintomas urológicos como urgência, freqüência e sensação de ardência miccional. Além disso, melhora nos escores de atividade sexual e de humor foram relatadas. Desta forma, é importante lembrar que o tratamento da constipação crônica em pacientes idosos, pelo uso adequado de laxantes, a ingestão adequada de líquidos, estímulo para exercícios físicos e desimpactação, se necessário, também pode melhorar ou mesmo curar os sintomas urológicos.

De fato, há poucos relatos de caso sobre a relação entre a disfunção neurogênica do intestino e disfunção neurogênica do trato urinário (26,27,28,29,30). Documentou-se que o intestino distendido pode impedir mecanicamente o esvaziamento da bexiga e também pode causar dilatação do trato urinário superior (26). Esta informação deve ser considerada, especialmente no seguimento de longo prazo dos pacientes neurológicos, quando inesperadamente ocorre deterioração da função do trato urinário superior ou inferior; nesta situação é obrigatório excluir impaction de fezes pela palpação abdominal e toque retal, bem como através um simples exame de raios-X, ultra-som e/ou tomografia computadorizada. O enema do cólon é amplamente utilizado para o tratamento deste tipo de constipação. Nestes pacientes, com um tratamento bem sucedido, há recuperação da função do trato urinário.

CONCLUSÕES

Estudos em crianças verificaram que a constipação está associada a problemas do trato urinário, incluindo infecções, enurese, refluxo vesico-ureteral e dilatação do trato urinário superior. Como consequência desta interação entre a disfunção vesical e disfunção intestinal, é possível a ocorrência de hiperatividade dos músculos do assoalho pélvico. É importante que crianças com LUTS tenham seus hábitos intestinais investigados através de uma história clínica orientada e exame clínico apropriado, já que a constipação pode não ser reconhecida e não relatada pelos pais.

Estudos realizados em mulheres de meia idade descrevem uma alta prevalência de constipação entre as pacientes que sofrem de disfunção do trato urinário inferior. Há evidências para sugerir uma associação entre constipação intestinal e incontinência urinária, bem como entre constipação e POP e vice-versa.

O único estudo prospectivo que avaliou a população idosa mostrou claramente que o tratamento efetivo da constipação melhora significativamente os sintomas urinários concomitantes; isto resulta em melhores escores de atividade sexual, humor e qualidade de vida.

Os dados disponíveis sobre pacientes neurológicos sugerem que a disfunção intestinal neurogênica e constipação crônica secundária podem dificultar mecanicamente o esvaziamento vesical. Constipação crônica e impação de fezes podem ocorrer no seguimento de longo prazo de pacientes com lesão medular, e podem causar deterioração inesperada do trato urinário superior e/ou disfunção do trato urinário inferior.

Em conclusão, apesar da aparente relação entre constipação e LUTS, um maior número de estudos prospectivos e controlados ainda é necessário, especialmente no que diz respeito aos idosos e à população neurológica.

REFERÊNCIAS

- Charach G, Greenstein A, Rabinovich P, Groskopf I, Weintraub M: Alleviating Constipation in the Elderly Improves Lower Urinary Tract Symptoms. *Gerontology* 2001; 47:72-76.
- Buntzen S, Nordgren S, Delbro D, Hultén L: Anal and rectal motility responses to distention of the urinary bladder in man. *Int J Colorect Dis.* 1995; 10: 148-51.
- Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* 1999;45 (Suppl 2):II1-II5.
- Bharuch AE, Wald A, Enck P, Rao S. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1510-18.
- American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force (2005) An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(Suppl 1):S1-S4.
- Varma MG, Hart SL, Brown JS, Creasman JM, Van Den Eeden SK, Thom DH: Obstructive Defecation in Middle-Aged Women. *Dig Dis Sci.* 2008; 53:2702-09.
- Soligo M, Salvatore S, Emmanuel AV, De Ponti E, Zoccatelli M, Cortese M, et al. Patterns of constipation in urogynecology: clinical importance and pathophysiologic insights. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):50-5.
- Kistner M. Dysfunctional elimination behaviors and associated complications in school-age children. *J Sch Nurs.* 2009; 25(2):108-16.
- Chase JW, Homsy Y, Siggaard C, Sit F, Bower WF: Functional Constipation in Children. *J Urol.* 2004; 171: 2641-43.
- Loening-Baucke V: Urinary Incontinence and Urinary Tract Infection and Their Resolution With Treatment of Chronic Constipation of Childhood. *Pediatrics.* 1997; 100(2 Pt 1):228-32.
- McGrath KH, Caldwell PH, Jones MP. The frequency of constipation in children with enuresis: a comparison with parental reporting. *J Paediatr Child Health.* 2008;44(1-2):19-27.
- Bael AM, Benninga MA, Lax H, Bachmann H, Janhsen E, De Jong TP, et al. Functional urinary and fecal incontinence in neurologically normal children: symptoms of one 'functional elimination disorder'? *BJU Int.* 2007;99(2):407-12.
- Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol.* 1998;160(3 Pt 2):1019-22.
- Loening-Baucke V. Prevalence rates for constipation and faecal and urinary incontinence. *Arch Dis Child.* 2007;92(6):486-9.
- Kajiwara M, Kato M, Mutaguchi K, Usui T. Overactive bladder in children should be strictly differentiated from monosymptomatic enuresis.

- Urol Int. 2008;80(1):57-61.
16. De Paepe H, Renson C, Van Laecke E, Raes A, Vande Walle J, Hoebeke P. Pelvic-floor therapy and toilet training in young children with dysfunctional voiding and obstipation. *BJU Int.* 2000;85(7):889-93.
 17. Robson WL, Leung AK, Van Howe R. Primary and secondary enuresis: similarities in presentation. *Pediatrics.* 2005;115(4):956-9.
 18. Kasirga E, Akil I, Yilmaz O, Polat M, Gözmen S, Egemen A. Evaluation of voiding dysfunctions in children with chronic functional constipation. *Turk J Pediatr.* 2006;48(4):340-3.
 19. Erickson BA, Austin JC, Cooper CS, Boyt MA. Polyethylene glycol 3350 for constipation in children with dysfunctional elimination. *J Urol.* 2003; 170(4):1518-20.
 20. Lucanto C, Bauer SB, Hyman PE, Flores AF, Di Lorenzo C. Function of hollow viscera in children with constipation and voiding difficulties. *Dig Dis Sci.* 2000;45(7):1274-80.
 21. Chrzan R, Klijn AJ, Vijverberg MA, Sikkels F, de Jong TP. Colonic washout enemas for persistent constipation in children with recurrent urinary tract infections based on dysfunctional voiding. *Urology.* 2008;71(4):607-10.
 22. Ewings P, Spencer S, Marsh H, O'Sullivan M. Obstetric risk factors for urinary incontinence and preventative pelvic floor exercises: cohort study and nested randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol.* 2005; 25(6):558-64.
 23. Ng SC, Chen YC, Lin LY, Chen GD. Anorectal dysfunction in women with urinary incontinence or lower urinary tract symptoms. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(2):139-45.
 24. Spence-Jones C, Kamm MA, Henry MM, Hudson CN. Bowel dysfunction: a pathogenic factor in uterovaginal prolapse and urinary stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(2):147-52.
 25. Faaborg PM, Christensen P, Finnerup N, Laurberg S, Krogh K. The pattern of colorectal dysfunction changes with time since spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2008; 46:234-38.
 26. Pannek J, Göcking K, Bersch U. 'Neuropathic' urinary tract dysfunction: don't overlook the bowel! *Spinal Cord.* 2009;47:93-94.
 27. Karatzoglou P, Karagiannidis A, Kountouras J, Christofiridis CV, Karavalaki M, Zavos C, et al. Von Recklinghausen's disease associated with malignant peripheral nerve sheath tumor presenting with constipation and urinary retention: a case report and review of the literature. *Anticancer Res.* 2008; 28(5B):3107-13.
 28. Gividen J, Van Savage JG. Improvement in neuropathic bladder after the antegrade continence enema procedure. *Urology.* 2002;59(1):137.
 29. Milne HJ. An unusual cause of constipation presenting to the emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2006;13(2):119-21.
 30. Merenda L, Brown JP. Bladder and bowel management for the child with spinal cord dysfunction. *J Spinal Cord Med.* 2004;27(1):16-23.
 31. Wyndaele JJ, Kovindha A, Madersbacher H et al.: Neurologic Urinary and Faecal Incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (ed.), *Incontinence.* Paris, Health Publication Ltd. 2009; Committee 10, pp. 797.
 32. O'Regan S, Yazbeck S, Hamberger B, Schick E: Constipation: a commonly unrecognized cause of enuresis. *Am J Dis Child.* 1986; 140:260-261.
 33. Irvine EJ, Ferrazzi S, Pare P, Thompson WG, Rance L. Health-related quality of life in functional GI disorders: focus on constipation and resource utilization. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(8):1986-93.
 34. Koelbl H, Nitti V, Baessler K et al.: Pathophysiology of Urinary Incontinence, Faecal Incontinence and Pelvic Organ Prolapse. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (ed.), *Incontinence.* Paris, Health Publication Ltd. 2009; Committee 4, pp. 283.
 35. Norton C, Whitehead W, Bliss DZ et al.: Conservative and Pharmacological Management of Faecal Incontinence in Adults. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (ed.), *Incontinence.* Paris, Health Publication Ltd. 2009; Committee 16, pp. 1333.

Endereço para correspondência:

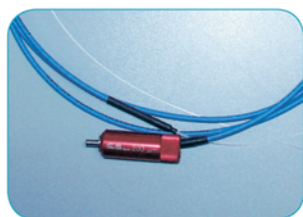
Márcio Augusto Averbeck
 Rua Soledade, n. 569. Bairro Três Figueiras.
 CEP: 90470-340
 Porto Alegre (RS), Brasil
 Telefone: +55 51 3378 9995
 Fax: +55 51 3378 9996
 Email: marcioaverbeck@gmail.com

 Aceito:
 7 de junho de 2010

TECNOLOGIA PARA UROLOGIA

Produtos inovadores de alta tecnologia

Endourologia (LASER)



HOLMIUM LASER 20W

É a melhor alternativa no tratamento minimamente invasivo da Litotripsia Endourológica. Possui todas as potências e frequências necessárias para uma rápida e eficiente fragmentação dos cálculos. Pode ser utilizado no tratamento terapêutico de tumores e neoplasias de bexiga, estenoses de ureter e pelve. Oferece rápida recuperação do paciente, reduzindo custos e efeitos com procedimentos pós-operatórios.

Tecnologia em procedimentos não invasivos (SWL)



INTEGRA

Compacto e modular é uma nova opção em Litotripsia por Ondas de Choque Eletromagnéticas, seu sistema de geração de ondas orientadas, permite localização e fragmentação precisa através de imagem apurada.



DUET

Equipamento de Litotripsia Extra-corpórea Eletro-hidráulica com duas fontes de ondas de choque, que podem ser operadas sincronizadas ou assincronizadas. Permite a variação controlada do número, intensidade e frequência das ondas de choque.



O Grupo Direx está no mercado, desde os anos 80, fornecendo equipamentos para a área de urologia. É responsável por algumas das inovações mais interessantes da endourologia e litotripsia extra-corpórea por ondas de choque.

DIREX
An **initia** Partner

www.direxgroup.com

Taxa de Subtipos de Carcinoma de Células Renais em Diferentes Etnias

Alexander Sankin, Jacob Cohen, Hongbei Wang, Richard J. Macchia, Nicholas Karanikolas

Escola Médica da Universidade Estadual de Nova York Downstate, Brooklyn, Nova York, EUA

RESUMO

Objetivo: Identificar possíveis diferenças étnicas entre os subtipos histológicos de carcinoma de células renais (CCR) entre pacientes negros e não-negros, em um sistema de atenção à saúde sem diferenças quanto ao acesso dos pacientes.

Materiais e Métodos: Criamos um banco de dados prospectivo, multicêntrico, composto de pacientes que foram submetidos a nefrectomia parcial ou radical entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de setembro de 2009. Para a finalidade deste estudo, os dados obtidos foram: idade ao diagnóstico, etnia, tamanho do tumor, presença de invasão linfática, presença de invasão capsular, situação da margem cirúrgica e histologia do tumor.

Resultados: 204 tumores renais foram identificados (Tabela 1). Destes, 117 (57,4%) em pacientes negros e 87 (42,6%) em pacientes não-negros. A idade à época da cirurgia variou de 37 a 87 anos, com mediana de 62 anos. O tamanho do tumor variou de 1,0 a 22,0 centímetros, com mediana de 5,0 cm. Globalmente, tivemos a seguinte distribuição dos tumores: CCR de células claras em 97 casos (47,5%); CCR papilar em 65 casos (31,9%); CCR cromóforo em 13 casos (6,4%); CCR de duto coletor/medular em 2 casos (1,0%); CCR com múltiplos subtipos histológicos em 8 casos (3,9%); tumores malignos de outras origens em 6 casos (2,9%); e histologia benigna em 13 casos (6,4%). Entre os pacientes negros, CCR papilar foi observado em 56 casos (47,9%), em comparação com 9 casos (10,3%) em pacientes não-negros ($p < 0,001$) (Tabela 2). CCR de células claras esteve presente em 38 (32,5%) dos pacientes negros e em 59 (67,8%) dos não-negros ($p < 0,001$).

Conclusões: Em nosso estudo, o CCR papilar apresentou ocorrência muito maior entre os pacientes negros, em comparação aos pacientes não-negros. Este é o primeiro estudo a documentar uma disparidade étnica tão grande entre os subtipos de CCR.

Palavras-chave: neoplasia renal; células renais; carcinoma

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células renais (CCR) é a sétima doença maligna mais comum em humanos, tendo sido responsável por cerca de 59.702 novos casos de câncer nos Estados Unidos, em 2009 (1). A classificação histológica do CCR tem passado por várias revisões importantes, de modo que as atuais diretrizes (2004) da Organização Mundial da Saúde (OMS) já incorporam novos achados citogenéticos e marcadores mo-

leculares que auxiliam no diagnóstico, prognóstico e tratamento (2). O CCR é hoje reconhecido como uma neoplasia complexa, constituída por vários subtipos de tumores diferentes, cada um com distintas características genéticas e clínicas. Estudos populacionais anteriores sobre diferenças étnicas nos padrões de incidência e evolução do CCR falharam ao não mostrar seus diferentes subtipos histológicos (3). Procuramos, então, identificar possíveis diferenças étnicas nos padrões dos subtipos histológicos de carcinoma de células renais em um

sistema de atenção à saúde com diversidade étnica e sem diferenças de acesso.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizamos avaliação retrospectiva multicêntrica de um grupo de pacientes submetidos a nefrectomia parcial ou radical entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de setembro de 2009. Os hospitais participantes foram: um centro acadêmico de cuidados terciários, um hospital de veteranos e um hospital municipal, assegurando uma população étnica diversificada. Todas as lâminas foram submetidas a uma análise patológica centralizada, utilizando-se a classificação histológica de células renais da OMS (2004) para distribuir os tumores em células claras, papilares, cromóforos ou na variedade medular/duto coletor. Não diferenciamos os CCR papilares tipo 1 e tipo 2. Os dados foram coletados por meio da revisão dos prontuários e obtenção dos seguintes parâmetros: idade ao diagnóstico, etnia, tamanho do tumor, presença de invasão linfática, presença de invasão capsular, situação da margem cirúrgica e histologia do tumor.

RESULTADOS

Duzentos e quatro tumores de rim foram identificados (Tabela 1). Destes, 117 (57,4%) em pacientes negros e 87 (42,6%) em pacientes não-negros. A idade à época da cirurgia variou de 37 a 87 anos, com mediana de 62 anos. Entre os pacientes negros, a faixa etária foi de 37 a 82 anos, com mediana de 63 anos; entre os não-negros, foi de 40 a 87 anos, com mediana de 60 anos.

O tamanho do tumor variou de 1,0 a 22,0 centímetros (mediana de 5,0 cm). O tamanho dos tumores entre os negros variou de 1,4 a 20,0 cm e, entre os não-negros, de 1,0 a 22,0 cm. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao tamanho do tumor, entre negros e não negros, ao subdividi-los em grupos de até 4 cm, maior que 4 centímetros e menor ou igual a 7 cm e maior que 7 cm ($p = 0,25$).

Tanto em negros como em não negros a maioria dos tumores mostrou ausência de invasão linfática (4,3% e 11,9%; $p = 0,05$), ausência de invasão capsular (91,3% e 86,9%; $p = 0,32$) e margens cirúrgicas negativas (94,8% e 94,0%; $p = 0,82$).

Globalmente, tivemos a seguinte distribuição dos tumores: CCR de células claras em 97 casos (47,5%); CCR papilar em 65 casos (31,9%); CCR cromóforos em 13 casos (6,4%); CCR de duto coletor/medular em 2 casos (1,0%); CCR com múltiplos subtipos histológicos em 8 casos (3,9%); tumores malignos de outras origens em 6 casos (2,9%); e histologia benigna em 13 casos (6,4%). Entre os pacientes negros, CCR papilar foi observado em 56 casos (47,9%), em comparação com 9 casos (10,3%) em pacientes não-negros ($p < 0,001$) (Tabela 2). CCR de células claras esteve presente em 38 (32,5%) dos pacientes negros e em 59 (67,8%) dos não-negros ($p < 0,001$).

COMENTÁRIOS

Nosso estudo encontrou um aumento maior que quatro vezes na ocorrência de CCR papilar em negros, quando comparados aos não-negros. Este é o primeiro estudo a documentar uma disparidade étnica tão grande entre os subtipos de CCR.

Este fenômeno de variabilidade neoplásica entre as diferentes etnias tem sido observado em outros tumores urológicos. O câncer de próstata é uma neoplasia bem estudada e que tende a se comportar de forma diversa em diferentes etnias. Em comparação aos brancos, os negros têm maior probabilidade de apresentarem câncer de próstata em idade mais precoce (4). A probabilidade de tratamentos cirúrgicos é menor em pacientes negros com câncer de próstata, assim como sua sobrevida global também é menor (5).

Há uma série de grandes estudos populacionais que estabelecem disparidades étnicas entre pacientes com CCR. Estes relatos, no entanto, centraram-se em temas como sobrevida global e acesso a cuidados de saúde.

Taxas de Subtipos de CCR em diferentes etnias

Tabela 1. Características basais dos pacientes.

	Negros # (%)	Não-Negros # (%)	Total	
Características dos pacientes				
Número de pacientes	117 (57,4)	87 (42,6)	204 (100)	
Idade				
Variação	37 - 82	40 - 87	37 - 87	
Média	60,3	64,1	61,9	
Mediana	63	60	62	
Menos de 65 anos	74/117 (63,2)	52/87 (59,8)	126/204 (61,8)	
65 anos ou mais	43/117 (36,8)	35/87 (40,2)	78/204 (38,2)	p = 0,61
Características do tumor				
Tamanho (cm)				
Variação	1,4 - 20,0	1,0 - 22,0	1,0 - 22,0	
Média	5,9	5,1	5,6	
Mediana	5,0	4,9	5,0	
4 cm ou menos	41/113 (36,3)	35/82 (42,7)	76/195 (39,0)	
Maior que 4 cm e menor ou igual a 7 cm	38/113 (33,6)	31/82 (37,8)	69/195 (35,4)	
Maior que 7 cm	34/113 (30,1)	16/82 (19,5)	50/195 (25,6)	p = 0,25
Invasão linfática				
Sim	5/115 (4,3)	10/84 (11,9)	15/199 (7,5)	
Não	110/115 (95,7)	74/84 (88,1)	184/199 (92,5)	p = 0,05
Invasão capsular				
Sim	10/115 (8,7)	11/84 (13,1)	21/199 (10,6)	
Não	105/115 (91,3)	73/84 (86,9)	178/199 (89,4)	p = 0,32
Margem cirúrgica				
Positiva	6/115 (5,2)	5/84 (6,0)	11/199 (5,5)	
Negativa	109/115 (94,8)	79/84 (94,0)	188/199 (94,5)	p = 0,82

Tabela 2. *Etnia e histologia do tumor.*

	Negros # (%)	Não-negros # (%)	Total # (%)	
Histologia do tumor				
CCR de células claras	38 (32,5)	59 (67,8)	97 (47,5)	p < 0,001
CCR papilar	56 (47,9)	9 (10,3)	65 (31,9)	p < 0,001
CCR cromóforo	6 (5,1)	7 (8,0)	13 (6,4)	p = 0,40
CCR de duto coletor/medular	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (1,0)	p = 0,22
CCR de múltiplas histologias	6 (5,1)	2 (2,3)	8 (3,9)	p = 0,30
Outras neoplasias malignas	2 (1,7)	4 (4,6)	6 (2,9)	p = 0,23
Benignos	7 (6,0)	6 (6,9)	13 (6,4)	p = 0,79
Total	117	87	204	

CCR = carcinoma de células renais

Um artigo recente de Stafford et al. revelou que os negros apresentavam um aumento global na incidência de carcinoma de células renais e diminuição da taxa de sobrevivência quando comparados a outras etnias (6). Zini et al. concluiu que pacientes negros com CCR tinham 50% menos chances de passar por uma nefrectomia, em comparação aos pacientes brancos (7). Um estudo realizado por Brendt et al. também abordou a menor taxa de sobrevivência entre os negros com carcinoma de células renais, propondo uma possível explicação com base no maior número de comorbidades e na menor taxa de tratamento cirúrgico (8). Embora estes estudos tenham trazido muitas tendências interessantes a respeito do CCR, nenhum deles forneceu informações sobre seus subtipos histológicos.

Além da já bem descrita associação entre carcinoma renal medular e doença ou traços falciformes em pacientes negros, existem poucos relatos de diferenças étnicas em relação a outras histologias de CCR (9). Historicamente, os tumores de células claras têm sido responsáveis por 70% a 80% dos CCRs, seguido de 10% a 15% de papilares, 3% a 5% de cromóforos e 1% a 2% de medulares/duto coletor (10). A incidência de 47,9% de tumores papilares em pacientes negros, que re-

latamos em nosso estudo, é a primeira deste tipo e quatro vezes a incidência de tumores papilares em pacientes não-negros. Uma explicação para o observado pode ser uma predisposição genômica dos negros em expressar genes únicos ligados ao desenvolvimento de CCRs papilares.

O CCR papilar é comumente encontrado em duas síndromes genéticas clássicas: no CCR papilar hereditário e na síndrome composta por leiomiomatose hereditária e carcinoma de células renais. Também já foi descrita a associação entre tumores papilares e doença renal cística adquirida. As anormalidades cromossômicas dos tumores papilares são distintas das anormalidades genéticas do cromossomo 3 e Von Hippel-Lindau. Tumores papilares normalmente demonstram trissomia dos cromossomos 7 e 17 e perda do cromossomo Y. Mutações do oncogene MET, que codifica o fator de crescimento do hepatócito, são as mais comumente encontradas nos tumores papilares, que normalmente apresentam multicentricidade e hipovascularização.

Como esperado após a chegada da terapia de células alvo direcionadas para o CCR, agentes moleculares exclusivos e distintos dos inibidores da tirosina-quinase estão sendo desenvolvidos para os tumores papilares. Se os pacientes negros

com CCR realmente têm uma predisposição para a expressão de tumores do tipo papilar, eles poderão beneficiar-se de um aconselhamento precoce e do tratamento com novos agentes cujo alvo seja este tumor em especial.

Mais recentemente, os CCRs papilares foram subdivididos em tipo 1 e tipo 2, sendo que os tumores do tipo 2 apresentam características clínico-patológicas mais agressivas e um pior prognóstico (11). Nossa análise retrospectiva não permitiu inferir a influência do subtipo do tumor sobre a evolução clínica e prognóstico após o tratamento. Desta forma, não apresentamos quaisquer dados sobre sua evolução, assim como não diferenciamos os subtipos de CCR papilar. Como nota, existem estudos demonstrando não haver diferenças quanto à sobrevida livre de doença entre o CCR papilar e o de células claras (12).

É necessário considerar também a possível influência de fatores que possam causar confusão quanto à expressão variável dos subtipos de CCR. Estudos anteriores demonstraram uma predisposição de pacientes do sexo masculino e de pacientes com doença renal em fase terminal de desenvolverem CCR papilar (13,14). Este viés em potencial deve ser levado em conta ao se desenhar futuros estudos com o objetivo de analisar diferenças étnicas entre os subtipos de CCR.

CONCLUSÃO

Até onde sabemos, nosso estudo foi o primeiro a relatar que pacientes negros parecem ter maior risco de desenvolver CCR papilar do que a população em geral. Este resultado deve ser ainda confirmado por grandes estudos populacionais que analisem as diferentes histologias de CCR em relação a uma ampla gama de fatores demográficos, geográficos e ambientais. Em vista da complexa base genética e molecular do CCR e de sua influência na resposta aos tratamentos adjuvantes, fatores como etnia e variações étnicas podem ser importantes no aconselhamento de pacientes sobre o prognóstico e os resultados do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society: Cancer Facts & Figures 2009. Atlanta: American Cancer Society 2009. Available at. http://oralcancerfoundation.org/facts/pdf/Us_Cancer_Facts.pdf
2. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z: 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol.* 2006; 49: 798-805.
3. Vaishampayan UN, Do H, Hussain M, Schwartz K: Racial disparity in incidence patterns and outcome of kidney cancer. *Urology.* 2003; 62: 1012-7.
4. 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; 101: 1280-3.
5. Schwartz K, Powell IJ, Underwood W 3rd, George J, Yee C, Banerjee M: Interplay of race, socioeconomic status, and treatment on survival of patients with prostate cancer. *Urology.* 2009; 74: 1296-302.
6. Stafford HS, Saltzstein SL, Shimasaki S, Sanders C, Downs TM, Sadler GR: Racial/ethnic and gender disparities in renal cell carcinoma incidence and survival. *J Urol.* 2008; 179: 1704-8.
7. Zini L, Perrotte P, Capitanio U, Jeldres C, Duclos A, Arjane P, et al.: Race affects access to nephrectomy but not survival in renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009; 103: 889-93.
8. Berndt SI, Carter HB, Schoenberg MP, Newschaffer CJ: Disparities in treatment and outcome for renal cell cancer among older black and white patients. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3589-95.
9. Assad L, Resetkova E, Oliveira VL, Sun W, Stewart JM, Katz RL, et al.: Cytologic features of renal medullary carcinoma. *Cancer.* 2005; 105: 28-34.
10. Reuter VE, Presti JC Jr: Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors. *Semin Oncol.* 2000; 27: 124-37.
11. Yamashita S, Ioritani N, Oikawa K, Aizawa M, Endoh M, Arai Y: Morphological subtyping of papillary renal cell carcinoma: clinicopathological characteristics and prognosis. *Int J Urol.*

2007; 14: 679-83.

12. Dall'Oglio MF, Antunes AA, Pompeo AC, Mosconi A, Leite KR, Srougi M: Prognostic relevance of the histological subtype of renal cell carcinoma. *Int Braz J Urol.* 2008; 34: 3-8.

13. Schrader AJ, Sevinc S, Olbert PJ, Hegele A, Varga Z, Hofmann R: Gender-specific characteristics and survival of renal cell carcinoma. *Urologe A.* 2008; 47: 1182, 1184-6.

14. Ishikawa I, Kovacs G: High incidence of papillary renal cell tumours in patients on chronic haemodialysis. *Histopathology.* 1993; 22: 135-9.

Aceito, após revisão:
30 de julho de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Alexander Sankin
Division of Urology
State University of New York Downstate Medical School
450 Clarkson Ave,
Brooklyn, NY, 11203, USA
Fax: + 1 718 270-3848
E-mail: alexsankin@gmail.com

COMENTÁRIO DO EDITOR

Já é conhecido, desde algum tempo, que os carcinomas de células renais (CCR) são mais comuns em negros em comparação aos não-negros e asiáticos. Além de mais comuns, os carcinomas de células renais tendem a ser mais agressivos na população negra, com maior taxa de mortalidade específica, mesmo quando o tamanho do tumor e o estágio são considerados como variáveis independentes. Pacientes negros têm incidência significativamente maior e menor taxa de sobrevida do que todas as outras etnias/grupos étnicos, mesmo quando a neoplasia é mais localizada.

Este estudo mostra as taxas de diferentes tipos de carcinoma de células renais em uma população composta de muitas etnias. Nos pacientes negros, quase metade dos tumores foram CCRs papilares, em comparação a apenas 10% entre os não-negros. Esta disparidade não é comumente abordada. Além disso, verificou-se uma taxa muito menor de CCR de células claras em negros, o que não é um achado comum na literatura.

Os leitores poderiam ter se beneficiado de dados a respeito da sobrevida ou da progressão da doença, o que, infelizmente, não foi possível neste estudo. Sem dúvida, devido às disparidades étnicas na incidência de carcinoma de células renais neste estudo, deve-se considerar a expansão e confirmação destes achados, os quais poderiam ajudar a elucidar fatores biológicos, comportamentais e ambientais que potencialmente podem ser abordados.

Dr. Fabio Tavora

*Departamento de Patologia
Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart
Fortaleza, CE, Brasil
E-mail: ftavora@gmail.com*

COMENTÁRIO DO EDITOR

O carcinoma de células renais (CCR) tende a se manifestar com prognósticos e evoluções variáveis. Artigos anteriores já apontaram alguns parâmetros de prognóstico, como os subtipos patológicos e o grupo étnico dos pacientes. No entanto, a questão da etnia ainda não está totalmente resolvida. A literatura epidemiológica mostrou menor sobrevida em negros norte-americanos com CCR. Tripathi et al. concluíram que a sobrevida global de pacientes com CCR metastático foi significativamente menor entre os negros norte-americanos. Vaishampayan et al. chegaram a conclusão semelhante para o CCR localizado, enfatizando sua maior incidência e pior evolução em pacientes negros dentro da mesma faixa etária e estadiamento. No entanto, nenhum deles men-

cionou disparidades entre os subtipos histológicos, ressaltando a vantagem deste recente manuscrito, que se baseou em dados de um sistema de atenção à saúde sem distinção de acesso pelos pacientes. Stafford publicou um importante estudo comparando grupos étnicos (brancos, negros, hispânicos e originados da Ásia-Pacífico), concluindo que pacientes negros tenderam a uma incidência mais elevada e menor sobrevida, enquanto os pacientes asiáticos mostraram o contrário. No entanto, até mesmo este artigo não abordou as subdivisões histológicas dos tumores.

Com este importante estudo, temos a oportunidade de avançar em nossos conhecimentos a respeito da correlação entre etnias e subtipos histológicos de CCR. Novos estudos deverão ainda investigar a predominância do CCR papilar na população negra, que paradoxalmente apresentou um pior prognóstico do que se conhece até então para esse subtipo histológico.

REFERÊNCIAS

1. Tripathi RT, Heilbrun LK, Jain V, Vaishampayan UN: Racial disparity in outcomes of a clinical trial population with metastatic renal cell carcinoma. *Urology*. 2006; 68: 296-301.
2. Vaishampayan UN, Do H, Hussain M, Schwartz K: Racial disparity in incidence patterns and outcome of kidney cancer. *Urology*. 2003; 62: 1012-7.
3. Berndt SI, Carter HB, Schoenberg MP, Newschaffer CJ: Disparities in treatment and outcome for renal cell cancer among older black and white patients. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3589-95.
4. Zini L, Perrotte P, Capitanio U, Jeldres C, Duclos A, Arjane P, et al.: Race affects access to nephrectomy but not survival in renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009; 103: 889-93.
5. Stafford HS, Saltzstein SL, Shimasaki S, Sanders C, Downs TM, Sadler GR: Racial/ethnic and gender disparities in renal cell carcinoma incidence and survival. *J Urol*. 2008; 179: 1704-8.

Dr. Avraham Shtricker

Departamento de Cirurgia Urológica

The E. Wolfson Medical Center

Holon, Israel

E-mail: shtrickeravi@hotmail.com



XXXIII CONGRESSO BRASILEIRO DE UROLOGIA

FLORIANÓPOLIS SC

Uma ponte para o futuro.

Não perca a
oportunidade de
participar do
maior e
melhor evento
da Urologia
Brasileira!

22 a 26 de novembro de 2011
CENTRO SUL - Centro de Convenções de Florianópolis

www.sbu2011.com.br

TEMÁRIO

- Adrenal
- Disfunção Miccional/Uro-Neurologia
- DST
- Endourologia e Litíase
- Imagem
- Reprodução Humana
- Medicina Sexual
- Próstata
- Urogeriatria
- Transplante
- Trauma
- Urologia de Consultório
- Urologia Feminina e Assoalho Pélvico
- Uro-Oncologia
- Uro-pediatria
- Vídeo-laparoscopia e robótica
- Pesquisa em Urologia

CONVIDADOS ESTRANGEIROS CONFIRMADOS

- | | |
|--------------------------------|---------------------------------|
| Arthur L Burnett (EUA) | Miguel L. Podestá (Argentina) |
| Craig Niederberger (EUA) | Pieter Daels (Argentina) |
| Francesco Francesca (Itália) | Rene Sotelo Noguera (Venezuela) |
| Inderbir Singh Gill (EUA) | Shlomo Raz (EUA) |
| John M. Fitzpatrick (Irlanda) | Vipul Patel (EUA) |
| João Luiz Pippi Salle (Canadá) | William J. Catalona (EUA) |
| Manoj Monga (EUA) | |



PROGRAMAÇÃO SOCIAL:

- UROFEST - um luau a beira mar no Parador 12
- Apresentação do Ballet Bolchoi

SECRETARIA EXECUTIVA

eventus
System

Rua Lucélia, 209 - Ed. Eventus Empresarial
Horto Florestal
CEP: 40295-130 - Salvador - Bahia - Brasil
Tel: (55) (71) 2104-3477 Fax: (55) (71) 2104-3434
E-mail: eventus@eventusystem.com.br
<http://www.eventusystem.com.br>

AGÊNCIA DE TURISMO OFICIAL

eventus
turismo

Tel.: 55 71 2104-3420
E-mail: turismo@eventusturismo.com.br
www.eventusturismo.com.br

REALIZAÇÃO:

SBU

**SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE UROLOGIA**

Prazo para envio de trabalhos:
29 de julho de 2011

Levitra®. Vardenafila cloridrato.

INDICAÇÕES: TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL. **CONTRA-INDICAÇÕES:** HIPERSENSIBILIDADE A QUALQUER COMPONENTE DA FÓRMULA. VARDENAFILA É CONTRA-INDICADA A PACIENTES EM USO CONCOMITANTE COM NITRATOS OU DOADORES DE ÓXIDO NÍTRICO, POIS PODEM POTENCIALIZAR OS EFEITOS HIPOTENSIVOS DOS NITRATOS. É CONTRA-INDICADO O USO CONCOMITANTE COM INIBIDORES DE PROTEASE DO HIV (EX. INFINAVIR, RITONAVIR) POR SEREM POTENTES INIBIDORES DO CYP3A4. SEU USO NÃO É INDICADO EM MULHERES E CRIANÇAS. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** ANTES DE INICIAR QUALQUER TRATAMENTO PARA DISFUNÇÃO ERÉTIL, O MÉDICO DEVE AVALIAR A CONDIÇÃO CARDIOVASCULAR DE SEUS PACIENTES, JÁ QUE EXISTE UM DETERMINADO RISCO CARDÍACO ASSOCIADO À ATIVIDADE SEXUAL. A VARDENAFILA TEM PROPRIEDADES VASODILATADORAS QUE PODEM CAUSAR REDUÇÕES LEVES E TRANSITÓRIAS DA PRESSÃO ARTERIAL. PACIENTES COM OBSTRUÇÃO DO FLUXO VENTRICULAR ESQUERDO, COMO ESTENOSE AÓRTICA E ESTENOSE SUBAÓRTICA HIPERTRÓFICA IDIOPÁTICA PODEM SER SENSÍVEIS À AÇÃO DE VASODILATADORES, INCLUSIVE AOS INIBIDORES DA PDES. EM GERAL, AGENTES PARA O TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL NÃO DEVEM SER UTILIZADOS EM HOMENS PARA OS QUAIS A ATIVIDADE SEXUAL NÃO É RECOMENDADA PELA SUA CONDIÇÃO CARDIOVASCULAR SUBJACENTE. DOSES TERAPÊUTICAS (10 MG) E DOSES SUPRATERAPÊUTICAS (80 MG) DE LEVITRA® PRODUZIRAM AUMENTOS NO INTERVALO QTc. PACIENTES COM PROLONGAMENTO CONGÊNITO DO INTERVALO QT E OS QUE TOMAM MEDICAMENTOS ANTIARRÍTMICOS CLASSE IA OU III DEVEM EVITAR O USO DE LEVITRA®. EM GERAL, OS AGENTES PARA O TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL DEVEM SER UTILIZADOS COM CUIDADO EM PACIENTES COM DEFORMAÇÕES ANATÔMICAS DO PÊNIS OU COM CONDIÇÕES QUE POSSAM PREDISPOR AO PRIAPISMO. A SEGURANÇA E A EFICÁCIA DA ASSOCIAÇÃO DA VARDENAFILA COM OUTROS TRATAMENTOS PARA A DISFUNÇÃO ERÉTIL NÃO FORAM ESTUDADAS, ASSIM COMO NOS: PACIENTES PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA GRAVE, DOENÇA RENAL TERMINAL QUE REQUEIRA DIÁLISE, HIPOTENSÃO, ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL OU INFARTO DO MIOCÁRDIO NOS ÚLTIMOS 6 MESES, ANGINA DO PEITO INSTÁVEL E DOENÇAS HEREDITÁRIAS DEGENERATIVAS CONHECIDAS DA RETINA. HÁ RELATOS DE PERDA TEMPORÁRIA DA VISÃO E DE CASOS DE NEUROPATIA ÓPTICA NÃO-ARTERITICA EM CONEXÃO COM A INGESTÃO DE LEVITRA® E DE OUTROS INIBIDORES DE PDES. O PACIENTE DEVE SER ALERTADO PARA, EM CASOS DE SÚBITA PERDA DE VISÃO, SUSPENDER A INGESTÃO DE LEVITRA® E CONSULTAR IMEDIATAMENTE UM MÉDICO. O USO CONCOMITANTE DE VARDENAFILA E ALFA-BLOQUEADORES PODE CAUSAR HIPOTENSÃO SINTOMÁTICA EM ALGUNS PACIENTES. O USO ASSOCIADO SÓ DEVERÁ SER INICIADO SE O PACIENTE ESTIVER ESTÁVEL NA TERAPIA COM O ALFA-BLOQUEADOR. EM CONJUNTO COM TANSULINA, VARDENAFILA PODE SER ADMINISTRADA A QUALQUER MOMENTO, JÁ COM OUTROS ALFA-BLOQUEADORES, DEVE-SE CONSIDERAR UM INTERVALO DE TEMPO ENTRE AS ADMINISTRAÇÕES. O USO CONCOMITANTE DE INIBIDORES POTENTES DO CYP3A4 PODE PRODUZIR AUMENTO CONSIDERÁVEL DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE VARDENAFILA. EM ASSOCIAÇÃO COM ERITROMICINA, CETOCONAZOL OU ITRACONAZOL NÃO SE DEVE EXCEDER UMA DOSE MÁXIMA DE 5 MG. VARDENAFILA NÃO DEVE SER ADMINISTRADA COM DOSES DE CETOCONAZOL E DE ITRACONAZOL MAIORES QUE 200 MG. OBSERVOU-SE UM PEQUENO AUMENTO (DEPENDENTE DA CONCENTRAÇÃO) DO EFEITO ANTIAGREGANTE DO NITROPRUSSIATO DE SÓDIO, UM DOADOR DE ÓXIDO NÍTRICO, COM CONCENTRAÇÕES SUPRATERAPÊUTICAS DE VARDENAFILA EM ESTUDOS *IN VITRO* COM PLAQUETAS HUMANAS. A ASSOCIAÇÃO DE HEPARINA COM VARDENAFILA NÃO AFETOU O TEMPO DE SANGRAMENTO EM RATOS, PORÉM ESSA INTERAÇÃO NÃO FOI ESTUDADA EM SERES HUMANOS. O PACIENTE DEVE ESTAR CIENTE DE SUA RESPOSTA AO LEVITRA® ANTES DE DIRIGIR OU OPERAR MÁQUINAS. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO:** VARDENAFILA É METABOLIZADA PRINCIPALMENTE POR MEIO DAS ENZIMAS HEPÁTICAS, PELO CYP3A4, COM CERTA CONTRIBUIÇÃO DAS ISOFORMAS CYP3A5 E CYP2C. POR ISSO, OS INIBIDORES DO *CITOCROMO P450* PODEM REDUZIR A DEPURAÇÃO DA VARDENAFILA. QUANDO ADMINISTRADA SIMULTANEAMENTE COM VARDENAFILA (5 MG) EM VOLUNTÁRIOS SADIOS A ERITROMICINA (500 MG, 3X/DIA), UM INIBIDOR DO CYP3A4, PROVOCOU UM AUMENTO DE 4 VEZES NA AUC E DE 3 VEZES NA CMÁX DA VARDENAFILA. O CETOCONAZOL (200 MG) (INIBIDOR DO CYP3A4) PROVOCOU UM AUMENTO DE 10 VEZES NA AUC E UM INCREMENTO DE 4 VEZES NA CMÁX DA VARDENAFILA. A COADMINISTRAÇÃO DE VARDENAFILA (10 MG) E DE UM INIBIDOR DA PROTEASE DO HIV, O INFINAVIR (800 MG, 3X/DIA), RESULTOU EM UM INCREMENTO DE 16 VEZES NA AUC E 7 VEZES NA CMÁX DA VARDENAFILA. APÓS 24 HORAS DA CO-ADMINISTRAÇÃO, OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE VARDENAFILA FORAM DE APROXIMADAMENTE 4% DA CMÁX. O RITONAVIR (600 MG, 2X/DIA), INIBIDOR DO CYP3A4 E CYP2C9, OCASIONOU AUMENTO DE 13 VEZES NA CMÁX E 49 VEZES NA AUC-24 DE VARDENAFILA NA DOSE DE 5 MG E PROLONGOU SIGNIFICATIVAMENTE A T½ DE LEVITRA® PARA 25,7 HORAS. O USO CONCOMITANTE DE INIBIDORES POTENTES DO CYP3A4 PODE PROVOCAR UM AUMENTO CONSIDERÁVEL DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE VARDENAFILA. O NICORANDIL, DEVIDO AO SEU TEOR DE NITRATO, TEM POTENCIAL PARA INTERAÇÃO SÉRIA COM VARDENAFILA. **NITRATOS E DOADORES DE ÓXIDO NÍTRICO:** NÃO HÁ INFORMAÇÕES SOBRE OS POSSÍVEIS EFEITOS HIPOTENSORES DA VARDENAFILA, QUANDO ADMINISTRADA A PACIENTES EM ASSOCIAÇÃO COM NITRATOS, LOGO SEU USO É CONTRA-INDICADO. **ALFA-BLOQUEADORES:** CONSTATOU-SE HIPOTENSÃO COM A CO-ADMINISTRAÇÃO DE LEVITRA® EM VOLUNTÁRIOS SADIOS NORMOTENSOS COM TITULAÇÃO FORÇADA DOS ALFA-BLOQUEADORES (TANSULOSINA OU TERAZOSINA) EM DOSES ELEVADAS POR 14 DIAS OU MENOS, PORÉM OS INDIVÍDUOS NÃO ESTAVAM ESTÁVEIS À TERAPIA COM ALFA-BLOQUEADORES E O ESTUDO PODE TER RELEVÂNCIA CLÍNICA LIMITADA. EM PACIENTES

ESTÁVEIS SOB TERAPIA DE ALFA-BLOQUEADOR, LEVITRA® DEVE SER INICIADO COM A MÍNIMA DOSE INICIAL RECOMENDADA DE 5 MG. DEVE-SE CONSIDERAR UM INTERVALO DE TEMPO EM CASO DE PRESCRIÇÃO CONCOMITANTE DE LEVITRA® COM ALFA-BLOQUEADORES, EXCETO TANSULOSINA. **REAÇÕES ADVERSAS:** EM GERAL, A VARDENAFILA APRESENTOU BOA TOLERABILIDADE. OS EVENTOS ADVERSOS OBSERVADOS FORAM TRANSITÓRIOS E DE INTENSIDADE LEVE A MODERADA. **ENSAIOS CLÍNICOS CONTROLADOS COM PLACEBO:** QUANDO A VARDENAFILA FOI ADMINISTRADA CONFORME RECOMENDADO NOS ESTUDOS CLÍNICOS CONTROLADOS POR PLACEBO, OBSERVARAM-SE AS SEGUINTE REAÇÕES ADVERSAS (MARÇO 2004): REAÇÕES ADVERSAS À DROGA, RELATADAS POR ≥ 1% DOS PACIENTES TRATADOS COM VARDENAFILA (N = 3.293) E QUE FORAM MAIS FREQUENTES COM A DROGA DO QUE COM PLACEBO (N = 1.861), EM TODOS OS ESTUDOS CONTROLADOS COM PLACEBO QUE UTILIZARAM DOSES DE 5 MG, 10 MG E 20 MG DE VARDENAFILA. DESCREVE-SE A SEGUIR A OCORRÊNCIA DAS REAÇÕES ADVERSAS COM VARDENAFILA X PLACEBO, RESPECTIVAMENTE, SEPARADAS POR SISTEMA CORPÓREO. **DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO - CEFALÉIA:** 10,4% X 2,0%; **VERTIGEM:** 1,6% X 0,3%. **DISTÚRBIOS VASCULARES - RUBOR:** 11,3% X 0,8%. **DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS, TORÁDICOS E DO MEDIASTINO - CONGESTÃO NASAL:** 4,0% X 0,3%. **DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS - DISPEPSIA:** 2,5% X < 0,1%; **NÁUSEAS:** 1,2%, X 0,3%. **DEMAIS ENSAIOS CLÍNICOS - PARA AS DEMAIS REAÇÕES ADVERSAS, CONSIDEROU-SE: MUITO FREQUENTE ≥ 10%, FREQUENTE ≥ 1% A < 10%, POUCO FREQUENTE ≥ 0,1% A < 1%, RARA ≥ 0,01% A < 0,1%, DISTÚRBIOS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO - RARA: HIPERSENSIBILIDADE. DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS - RARA: ANSIEDADE. DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO - MUITO FREQUENTE: CEFALÉIA; FREQUENTE: VERTIGEM; POUCO FREQUENTE: SONOLÊNCIA; RARA: SÍNCOPE. DISTÚRBIOS OCULARES - POUCO FREQUENTE: AUMENTO DE LACRIMEJAMENTO E ALTERAÇÕES VISUAIS; RARA: AUMENTO DA PRESSÃO INTRA-OCULAR. DISTÚRBIOS CARDÍACOS - RARA: ANGINA DO PEITO E ISQUEMIA DE MIOCÁRDIO. DISTÚRBIOS VASCULARES - MUITO FREQUENTE: RUBOR; POUCO FREQUENTE: HIPERTENSÃO, HIPOTENSÃO E HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA. DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS, TORÁDICOS E DO MEDIASTINO - FREQUENTE: CONGESTÃO NASAL; POUCO FREQUENTE: DISPNEIA E EPISTAXE; RARA: EDEMA DE LARINGE. DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS - FREQUENTE: DISPEPSIA E NÁUSEAS; POUCO FREQUENTE: TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA ANORMAIS E YGTP AUMENTADA. DISTÚRBIOS CUTÂNEOS E SUBCUTÂNEOS - POUCO FREQUENTE: EDEMA FACIAL E REAÇÃO DE FOTOSSENSIBILIDADE. DISTÚRBIOS MÚSCULO-ESQUELÉTICOS E DO TECIDO CONJUNTIVO - POUCO FREQUENTE: DORES NAS COSTAS, MIALGIA E AUMENTO DA CREATINA FOSFOQUINASE SANGUÍNEA; RARA: RIGIDEZ MUSCULAR. DISTÚRBIOS DO SISTEMA REPRODUTIVO E MAMAS - RARA: ERECÇÕES PROLONGADAS OU DOLOROSAS E PRIAPISMO. **PÓS-COMERCIALIZAÇÃO:** HÁ RELATOS DE INFARTO DO MIOCÁRDIO EM ASSOCIAÇÃO TEMPORAL COM O USO DE VARDENAFILA E ATIVIDADE SEXUAL. RELATARAM-SE RAROS CASOS DE NEUROPATIA ÓPTICA ISQUÊMICA ANTERIOR NÃO-ARTERITICA (NAION), UMA CAUSA DE DIMINUIÇÃO DA VISÃO COM POSSÍVEL PERDA PERMANENTE DA VISÃO, DE RELAÇÃO TEMPORAL COM O USO DE INIBIDORES DA PDES, INCLUSIVE DE LEVITRA®. A MAIORIA DESSES PACIENTES APRESENTAVA FATORES DE RISCO SUBJACENTES ANATÔMICOS OU VASCULARES PARA O DESENVOLVIMENTO DE NAION, INCLUINDO BAIXA RELAÇÃO CUP/DISC (CROWDED DISC), IDADE ACIMA DE 50 ANOS, DIABETES, HIPERTENSÃO, DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA, HIPERLIPIDEMIA E TABAGISMO. HÁ RAROS RELATOS PÓS-COMERCIALIZAÇÃO DE DISTÚRBIOS VISUAIS COM PERDA DA VISÃO (TEMPORÁRIA OU PERMANENTE) COM RELAÇÃO TEMPORAL COM O USO DE INIBIDORES DA PDES, INCLUSIVE DE LEVITRA®. NÃO É POSSÍVEL DETERMINAR SE ESSES EVENTOS ESTÃO DIRETAMENTE RELACIONADOS AO USO DE INIBIDORES DA PDES, A PACIENTES COM FATORES DE RISCO VASCULARES OU ALTERAÇÕES ANATÔMICAS SUBJACENTES OU A UMA ASSOCIAÇÃO DESSES FATORES, OU AINDA A OUTROS FATORES. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** **USO ORAL:** DOSE INICIAL RECOMENDADA É DE 10 MG, ADMINISTRADA SE NECESSÁRIO, CERCA DE 25 A 60 MINUTOS ANTES DA ATIVIDADE SEXUAL. NOS ESTUDOS CLÍNICOS, A VARDENAFILA MOSTROU-SE EFICAZ QUANDO ADMINISTRADA ATÉ 4 A 5 HORAS ANTES DA RELAÇÃO SEXUAL. A FREQUÊNCIA MÁXIMA RECOMENDADA É DE 1 VEZ POR DIA. LEVITRA® PODE SER INGERIDO JUNTO OU FORA DA REFEIÇÃO. O ESTÍMULO SEXUAL É NECESSÁRIO PARA QUE SE OBTENHA A RESPOSTA NATURAL AO TRATAMENTO. **FAIXA DE DOSES:** A DOSE PODE SER AJUSTADA PARA 20 MG OU 5 MG, DEPENDENDO DA EFICÁCIA E DA TOLERABILIDADE. **INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA:** NÃO É NECESSÁRIO AJUSTAR A DOSE EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA LEVE (*CHILD-PUGH A*). A DEPURAÇÃO DA VARDENAFILA APRESENTA-SE REDUZIDA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA MODERADA (*CHILD-PUGH B*); PORTANTO, DEVE-SE UTILIZAR A DOSE INICIAL DE 5 MG, QUE PODE SER AUMENTADA POSTERIORMENTE COM BASE NA EFICÁCIA E NA TOLERABILIDADE, ATÉ 10 MG. VARDENAFILA NÃO FOI ESTUDADA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA GRAVE (*CHILD-PUGH C*). **INSUFICIÊNCIA RENAL:** NÃO É NECESSÁRIO AJUSTAR A DOSE EM PACIENTES COM COMPROMETIMENTO RENAL. VARDENAFILA NÃO FOI ESTUDADA EM PACIENTES SOB DIÁLISE. MS- 1.0429.0103. **PRODUTO DE VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.****

LEV 79078382/OE/9/MONTORSI ET AL 2004 / JAN 09



**Contraindicação: uso de qualquer iPDE5 com nitratos.
Interação medicamentosa: cetoconazol.**

Satisfação do casal

Registrado. Levitra® prolonga a duração da relação sexual.^{1,2}

Registre sua marca.



LEVITRA®
vardenafila cloridrato



Levitra® aumenta em aproximadamente três vezes a duração da relação sexual em homens com DE e com comorbidade.^{1,2}

• 93% dos homens consideram o tempo de ereção um fator extremamente importante para uma ótima relação sexual.³

Material destinado à classe médica. UIII 23 junho 2009/742/BR.

1. Rosenberg MT, Adams PL, McBride TA, et al. Improvement in duration of erection following phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy with vardenafil in men with erectile dysfunction: the ENDURANCE study. *Int J Clin Pract.* 2009; 63(1):27-34
2. Miner M, Gilderman L, Bailen J, et al. Vardenafil in men with stable statin therapy and dyslipidemia. *J Sex Med.* 2008;5(6):1455-67
3. Taylor H, Leitman R. Men with Erectile Dysfunction (ED) Want Improved Relations With Their Partners. *Harris Interactive.* 2001;1(14):1-4



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Risco de Crise Catecolaminérgica em Pacientes Submetidos à Ressecção de um Feocromocitoma Insuspeito

Gina Song, Bonnie N. Joe, Benjamin M. Yeh, Maxwell V. Meng, Antonio C. Westphalen, Fergus V. Coakley

Departamentos de Radiologia (GS, BNJ, BMY, ACW, FVC) e Urologia (MVM), Universidade da Califórnia em San Francisco, San Francisco, Califórnia, EUA

RESUMO

Objetivo: relatar o risco de crise catecolaminérgica em pacientes submetidos à ressecção de feocromocitoma insuspeito.

Materiais e Métodos: ao longo de um período de quatro anos, identificamos retrospectivamente quatro pacientes que foram submetidos à ressecção de feocromocitoma adrenal cujo diagnóstico era insuspeito com base na avaliação clínica, bioquímica e de imagens realizadas do pré-operatório.

Resultados: Nenhum dos pacientes apresentava características clínicas pré-operatórias de excesso de catecolaminas. A triagem bioquímica pré-operatória em dois pacientes foi normal. A tomografia computadorizada realizada em todos os pacientes mostrou um aumento inespecífico de massa adrenal. Durante a ressecção cirúrgica da massa adrenal observou-se instabilidade hemodinâmica em dois dos quatro pacientes, sendo que um deles sofreu um infarto do miocárdio.

Conclusão: Tanto cirurgiões como radiologistas devem manter um grau elevado de suspeita de feocromocitoma, já que o tumor pode ser assintomático, bioquimicamente negativo e não apresentar características específicas nos exames de imagem. A ressecção de tais feocromocitomas insuspeitos traz um substancial risco de instabilidade hemodinâmica intraoperatória.

Palavras-chave: *adrenal gland neoplasms; imaging; surgery; pheochromocytoma; catecholamines*
Int Braz J Urol. 2011; 37: 35-41

INTRODUÇÃO

Embora haja conscientização disseminada a respeito das características clínicas e radiológicas clássicas do feocromocitoma, talvez não seja tão conhecido o fato que 10% dos feocromocitomas não estão associados a sintomas de excesso de produção de catecolaminas e que até 35% dos feocromocitomas têm exames de imagem atípicos (1-5). Assim, o diagnóstico pode ser insuspeito a ponto de uma massa adrenal ou retroperitoneal indeterminada, na verdade um feocromocitoma, poder ser ressecada sem o início de bloqueio bioquímico ainda no pré-operatório. Portanto, esse paciente encontra-se em risco de uma potencial crise catecolaminérgica, com risco de vida intraoperatório.

Enquanto os riscos da administração de contraste iodado e de biópsia percutânea já foram relatados para

estes casos de feocromocitomas insuspeitos (6-8), o risco de cirurgias nesta população ainda não foi bem descrito, pelo menos até onde sabemos. Recentemente, encontramos vários pacientes que foram submetidos à ressecção cirúrgica de um feocromocitoma insuspeito. Portanto, realizamos este estudo exatamente para relatar o risco de crise catecolaminérgica em pacientes submetidos à ressecção de um feocromocitoma insuspeito.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo retrospectivo foi aprovado pelo Comitê de Pesquisas em Seres Humanos, dispensando-se a exigência de consentimentos informados. Entre 2004 e 2007, os autores do estudo identificaram quatro casos de feocromocitoma

patologicamente comprovados e que foram submetidos à ressecção cirúrgica. Todos os exames de imagem disponíveis e os registros clínicos dos pacientes foram revisados pelo pesquisador principal. Os exames de imagem pré-operatórios consistiram, em todos os quatro pacientes, de tomografia computadorizada (CT) com múltiplas imagens axiais contíguas, realizada na fase venosa após contraste intravenoso, com fases tardias adicionais obtidas em dois pacientes. Um dos

pacientes também foi submetido a um PET-scan de corpo inteiro após a administração intravenosa de 16,4 miliCurie de fluoro-2-desoxi-D-glicose (FDG), utilizando-se imagens atenuadas corrigidas. Nenhum dos pacientes foi submetido a imagens com iodo-131-meta-iodobenzilguanidina. Em todos os quatro pacientes, o diagnóstico de feocromocitoma foi confirmado pelo exame anatomopatológico do material ressecado cirurgicamente.

Tabela 1. Características clínicas, de imagem e operatórias dos quatro pacientes submetidos à ressecção de um feocromocitoma insuspeito.

Idade (anos)	Sexo	Indicação para CT	Exames Laboratoriais	Modalidade e achados de imagens	Evolução intraoperatória e pós-operatória
1 76	F	Estadiamento de adenoma cecal túbulo-viloso.	Ácido vanilil-mandélico e normetanefrina normais na urina de 24 horas.	CT com contraste intravenoso, fases venosa e tardias. Massa adrenal à direita de 1,3 x 1,7 cm, com ganho homogêneo e < 50% de washout nas imagens tardias (141 HU a 87 HU).	Hemicolectomia direita e adrenalectomia abertas. Pressão arterial intraoperatória subiu a 200/100 mmHg, seguida por queda até 70/30 mmHg após a administração de anti-hipertensivos. Ectopia ventricular transitória, com bigeminismo. Alterações pós-operatórias na troponina e no ECG, que mostrou infarto do miocárdio sem onda Q.
2 64	F	Dor abdominal.	Nenhum.	CT com contraste intravenoso e fase venosa. Massa retroperitoneal, surgindo da glândula adrenal esquerda, de 4,0 x 4,5 cm, com ganho heterogêneo.	Laparotomia exploratória e adrenalectomia abertas. Pressão arterial intraoperatória subiu a 200/100 mmHg. Normotensa após rápida remoção da lesão.
3 49	M	Estadiamento de melanoma metastático.	Nenhum.	PET-scan e CT com fase venosa portal com ganho pós-contraste intravenoso. Ganho heterogêneo de massa adrenal esquerda de 2,8 x 2,9 cm, SUV de 4,8.	Adrenalectomia laparoscópica. Evolução intraoperatória e pós-operatória sem eventos.
4 25	F	Re-estadiamento de linfoma Hodgkin previamente tratado com quimio e radioterapia.	Metanefrina e normetanefrina plasmáticas normais.	CT sem contraste, fase venosa portal com ganho pós-contraste intravenoso e fases tardias. Ganho homogêneo de massa adrenal à direita de 2,2 x 1,8 cm, com < 50% de washout nas imagens tardias (130 HU a 107 HU).	Adrenalectomia laparoscópica. Evolução intraoperatória e pós-operatória sem eventos

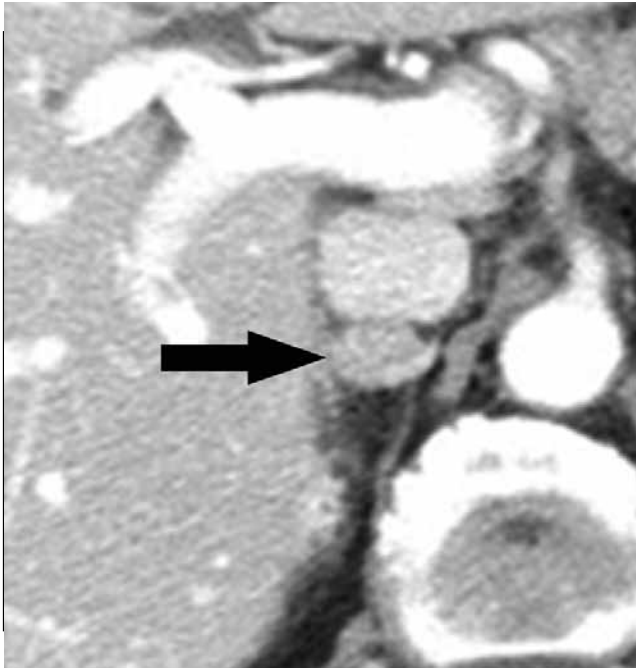


Figura 1 - CT axial com fase venosa portal com ganho pós-contraste em uma mulher de 76 anos de idade submetida a um estadiamento pré-operatório de massa cecal (Caso 1 da Tabela 1). Uma massa adrenal direita com ganho homogêneo (seta) pode ser vista, mostrando menos de 50% de washout nas imagens tardias (não mostradas). O paciente realizou hemicolectomia direita e adrenalectomia, pois o diagnóstico pré-operatório foi possível metástase adrenal. A cirurgia foi complicada por instabilidade hemodinâmica e um infarto do miocárdio sem onda Q no pós-operatório. O anatomopatológico final revelou adenoma cecal túbulo-viloso e feocromocitoma adrenal.

RESULTADOS

As características clínicas e radiológicas, assim como a evolução intra e pós-operatória dos quatro pacientes deste estudo estão resumidas na Tabela 1. Três dos pacientes foram submetidos a exames de imagem com o propósito de estadiar uma neoplasia maligna, e um paciente para avaliação uma dor abdominal. Nenhum dos quatro pacientes apresentava quadro clínico pré-operatório de excesso de catecolaminas. Um dos pacientes foi submetido a uma análise sorológica que demonstrou níveis normais de metanefrinas e normetanefrinas plasmáticas. Outro paciente realizou uma análise urinária, que demonstrou níveis normais de ácido vanililmandélico e normetanefrina.

Todos os pacientes apresentavam uma massa adrenal (diâmetro médio de 2,7 cm; variação de 1,7 a 4,5 cm) com ganho heterogêneo (n = 2) ou homogêneo (n = 2) observado na CT. Imagens tardias obtidas em dois casos mostraram menos de 50% de washout. Um paciente apresentou imagens adicionais obtidas à PET-

scan, as quais revelaram aumento da captação de FDG no interior da lesão. Os achados radiológicos dos quatro pacientes estão descritos nas Figuras 1 a 4. Todos os quatro pacientes foram submetidos à adrenalectomia, aberta (n = 2) ou laparoscópica (n = 2). A evolução intraoperatória de dois pacientes mereceu atenção devido à labilidade da pressão arterial, com picos sistólicos/diastólicos de 200/100 a 220/110 mmHg. A evolução pós-operatória de um desses dois pacientes foi complicada por níveis elevados de troponina que chegaram a 9,7 e por um eletrocardiograma consistente com infarto do miocárdio com ausência de onda Q.

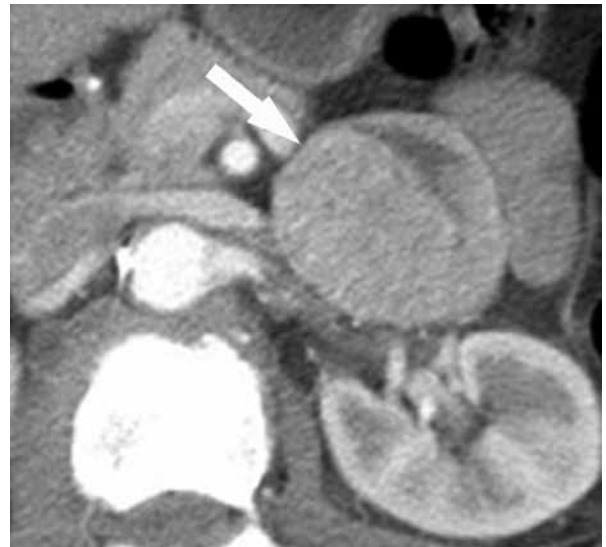


Figura 2 - CT axial com fase venosa portal com ganho pós-contraste em mulher de 64 anos com dor abdominal (Caso 2 da Tabela 1). Massa de ganho heterogêneo (seta) pode ser vista anteriormente aos vasos renais esquerdos. A glândula adrenal esquerda (não mostrada) foi identificada na região imediatamente superior a essa massa. Feita laparotomia exploradora e adrenalectomia com base em diagnóstico pré-op de sarcoma retroperitoneal. A cirurgia mostrou massa exofítica da parte inferior da adrenal esquerda, com instabilidade hemodinâmica intra-op. A massa foi rapidamente removida e o anatomopatológico final revelou feocromocitoma.

COMENTÁRIOS

Nosso estudo ilustra a importância de se manter sempre uma elevada suspeita a respeito da existência um feocromocitoma no momento em que se detecta qualquer massa retroperitoneal. Apesar de já terem sido relatados casos de instabilidade hemodinâmica relacionada à ressecção cirúrgica ou laparoscópica de um feocromocitoma suspeito

ou conhecido (9,10), o risco de ressecção de um feocromocitoma insuspeito ainda não foi bem descrito, pelo menos até onde seja de nosso conhecimento. Dois de nossos pacientes apresentaram instabilidade hemodinâmica intraoperatória que poderia ter sido controlada pelo uso adequado de um alfa-bloqueador



Figura 3 – A) CT axial com fase venosa portal com ganho pós-contraste em um homem de 49 anos com melanoma (Caso 3 da Tabela 1). Pode-se ver massa adrenal esquerda com ganho homogêneo (seta). B) Imagem coronal de PET-scan mostra captação aumentada de fluoro-2-desoxi-D-glicose (FDG) pela massa. Paciente foi submetido a adrenalectomia laparoscópica devido a possível doença metastática, sem intercorrências intra e pós-op. O anatomopatológico final revelou feocromocitoma.

no pré-operatório. A morbidade pós-operatória em nossa população também poderia ter sido evitada, uma vez que o infarto do miocárdio que aconteceu em um de nossos pacientes esteve presumivelmente relacionado à carga hipertensiva súbita no intraoperatório.

Definir as características típicas de um feocromocitoma é difícil, desde que o ganho heterogêneo e o washout pobre vistos na CT, assim como a captação de FDG vista à PET-scan, também poderiam ser encontrados em casos de metástases ou adenomas (1,4,11). A obtenção de imagens adicionais por ressonância magnética (RM) também é problemática, já que até 35% dos feocromocitomas não exibem o sinal alto em T2 (“lightbulb bright”), classicamente associado ao feocromocitoma (1). As diretrizes atuais para o diagnóstico pré-operatório, incluem, então, estudos adicionais após a detecção de uma massa adrenal com características inespecíficas nas imagens transversais. A meta-iodobenzilguanidina (MIBG) tem, supostamente, uma excelente especificidade de até 100% e é capaz de aumentar a sensibilidade de detecção do feocromocitoma até por volta de 80% (10,12).

Dada a sensibilidade sub-ótima dos marcadores bioquímicos isolados, recomenda-se atualmente a



Figura 4 – CT axial com fase venosa portal com ganho pós-contraste em mulher de 25 anos de idade para re-estadiamento de linfoma Hodgkin previamente tratado com quimio e radioterapia (Caso 4 da Tabela 1) mostra massa adrenal direita com ganho homogêneo (seta). Paciente submetida à adrenalectomia laparoscópica com suspeita de recidiva do linfoma, e evolução intra e pós-operatória sem intercorrências. O anatomopatológico final revelou feocromocitoma.

combinação entre imagens obtidas com MIBG e testes bioquímicos (12,13). A abordagem com esse tipo de imagens pode resultar em melhor identificação pré-operatória dos feocromocitomas e facilitar o início de alfa-bloqueadores já no pré-operatório. Tanto o pré-tratamento apropriado com alfa-bloqueadores, como a pronta disponibilidade de agentes anti-hipertensivos no intraoperatório, têm mostrado diminuição na labilidade intraoperatória (14).

Embora o pré-tratamento não exclua a possibilidade de alteração da pressão arterial intraoperatória (9,10), um controle mais favorável da pressão arterial pode ser alcançado com a combinação de medicações pré-tratamento e intraoperatórias (15). Em uma recente série de 24 pacientes submetidos a adrenalectomia laparoscópica para feocromocitoma adrenal (a maioria foi tratada no pré-operatório com prazosin), nenhum caso de instabilidade hemodinâmica intraoperatória foi relatada (16). Enquanto esse bloqueio farmacológico é capaz de prevenir alterações hemodinâmicas clinicamente significativas, ele não consegue impedir alterações bioquímicas. Por exemplo, a análise dos níveis seriados de catecolaminas em 11 pacientes submetidos a 12 adrenalectomias laparoscópicas, enquanto eram mantidos com bloqueador alfa-1 intravenoso, mostrou elevações significantes que foram relacionadas à indução do pneumoperitônio e à manipulação da glândula adrenal (17).

Nossos relatos têm diversas limitações. O estudo é uma série pequena de casos retrospectivos que não foram identificados de forma sistemática. Pacientes que apresentam ganhos de imagem nas massas adrenais, washouts pobres ou com aumento da captação de FDG (PET-scan) e submetidos à ressecção não foram estudados prospectivamente; desta forma, desconhece-se a frequência de feocromocitomas em massas adrenais que apresentem imagens com características inespecíficas. Apenas dois dos quatro pacientes fizeram triagem dos níveis de catecolaminas; assim, não foi realizada uma avaliação sistemática da taxa de falsos negativos, quer por análise da urina ou do plasma. Imagens adicionais com MIBG não foram realizadas em nenhum dos nossos pacientes; portanto, a taxa de falsos negativos por MIBG também não foi obtida.

Concluindo, relatamos que dois dos quatro pacientes submetidos à ressecção de feocromocitoma insuspeito mantiveram instabilidade hemodinâmica intraoperatória. Este estudo enfatiza o quadro assintomático, as características inespecíficas das imagens, o potencial falso-negativo da análise laboratorial pré-operatória e o conseqüente risco de crise catecolaminérgica em pacientes com massas adrenais. Depois de tudo isso exposto, cirurgiões e radiologistas devem manter elevadas as suspeitas de um feocromocitoma antes da ressecção de massas adrenais inespecíficas, mesmo em pacientes assintomáticos. Novos estudos são necessários para melhor delinear o valor pré-operatório das imagens e da avaliação bioquímica deste tipo de pacientes.

CONFLITOS DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Blake MA, Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, Sweeney AT, Mueller PR, et al.: Pheochromocytoma: an imaging chameleon. *Radiographics*. 2004; 24 (Suppl 1): S87-99.
2. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ: State-of-the-art adrenal imaging. *Radiographics*. 2001; 21: 995-1012.
3. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT: Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc*. 1981; 56: 354-60.
4. Dunnick NR, Korobkin M: Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 179: 559-68.
5. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR: The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev*. 2004; 25: 309-40.
6. Mukherjee JJ, Peppercorn PD, Reznek RH, Patel V, Kaltsas G, Besser M, et al.: Pheochromocytoma: effect of nonionic contrast medium in CT on circulating catecholamine levels. *Radiology*. 1997; 202: 227-31.
7. Bessell-Browne R, O'Malley ME: CT of

- pheochromocytoma and paraganglioma: risk of adverse events with i.v. administration of nonionic contrast material. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188: 970-4.
8. Casola G, Nicolet V, vanSonnenberg E, Withers C, Bretagnolle M, Saba RM, et al.: Unsuspected pheochromocytoma: risk of blood-pressure alterations during percutaneous adrenal biopsy. *Radiology.* 1986; 159: 733-5.
 9. Kinney MA, Warner ME, vanHeerden JA, Horlocker TT, Young WF Jr, Schroeder DR, et al.: Perianesthetic risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection. *Anesth Analg.* 2000; 91: 1118-23.
 10. Bravo EL, Tagle R: Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev.* 2003; 24: 539-53.
 11. Yoon JK, Remer EM, Herts BR: Incidental pheochromocytoma mimicking adrenal adenoma because of rapid contrast enhancement loss. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 187: 1309-11.
 12. Guller U, Turek J, Eubanks S, Delong ER, Oertli D, Feldman JM: Detecting pheochromocytoma: defining the most sensitive test. *Ann Surg.* 2006; 243: 102-7.
 13. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr: Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4533-9.
 14. Weismann D, Fassnacht M, Schubert B, Bonfig R, Tschammler A, Timm S, et al.: A dangerous liaison-pheochromocytoma in patients with malignant disease. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13: 1696-701.
 15. Chung PC, Ng YT, Hsieh JR, Yang MW, Li AH: Labetalol pretreatment reduces blood pressure instability during surgical resection of pheochromocytoma. *J Formos Med Assoc.* 2006; 105: 189-93.
 16. Castilho LN, Simoes FA, Santos AM, Rodrigues TM, dos Santos Junior CA: Pheochromocytoma: a long-term follow-up of 24 patients undergoing laparoscopic adrenalectomy. *Int Braz J Urol.* 2009; 35: 24-31; discussion 32-5.
 17. Rocha MF, Tauzin-Fin P, Vasconcelos PL, Ballanger P: Assessment of serum catecholamine concentrations in patients with pheochromocytoma undergoing videolaparoscopic adrenalectomy. *Int Braz J Urol.* 2005; 31: 299-307; discussion 307-8.

Aceito, após revisão:
3 de agosto de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Fergus Coakley
Chief, Abdominal Imaging University of California, San Francisco
Box 0628, M-372, 505 Parnassus Avenue
San Francisco, CA 94143-0628, USA
E-mail: fergus.coakley@radiology.ucsf.edu

COMENTÁRIO DO EDITOR

Os autores deste trabalho merecem ser elogiados, porque, apesar dos dados modestos e da análise retrospectiva, eles levantaram algumas questões bastante relevantes para aqueles que estudam e tratam doenças adrenais.

Em primeiro lugar, eles destacaram que as massas adrenais - e eu gostaria de acrescentar as massas retroperitoneais em geral - podem ser feocromocitomas ou paragangliomas sem sinais clínicos ou com sintomas muito sutis, que não levam o médico a considerá-las como lesões que produzem substâncias adrenérgicas. Em minha experiência pessoal (1-3), tive a

oportunidade de encontrar alguns feocromocitomas que não haviam sido diagnosticados no pré-operatório, da mesma maneira que os autores deste trabalho. E, ainda pior, já me deparei com feocromocitomas diagnosticados por endocrinologistas como não funcionantes e que produziram descargas adrenérgicas na sala de cirurgia, causando todos os riscos descritos pelos autores.

Em segundo lugar, os autores mostraram que qualquer cirurgia tem a chance de encontrar um paciente que não foi devidamente diagnosticado e que, no início do procedimento, apresenta reações que se acredita serem decorrentes de um feocromocitoma, levando a uma instabilidade hemodinâmica. Isso cria um dilema para a equipe cirúrgica: avançar ou interromper o procedimento? Em minha opinião, a medida mais segura é parar o procedimento e preparar adequadamente o paciente para uma outra cirurgia, a ser realizada 30 ou 45

dias depois. No entanto, reconheço que se a equipe é muito experiente (tanto cirurgiões como anestesistas) e o hospital disponha de todos os recursos necessários (medicamentos e suporte), o procedimento pode ser realizado com boas chances de sucesso.

Finalmente, e este é o ponto principal de minha análise diante dos fatos apresentados pelos autores, cada um dos casos de massa adrenal ou retroperitoneal suspeita de ser um feocromocitoma ou paraganglioma, independentemente da existência de sintomas, deve ser exaustivamente avaliado por um endocrinologista com experiência em doenças adrenais. Pessoalmente, eu não me considero capaz de fazer tal avaliação e creio que a maioria dos cirurgiões de adrenais também não sejam. Pela minha própria experiência, creio que a maioria dos endocrinologistas não seja capaz de executar essa tarefa.

REFERÊNCIAS

1. Castilho LN: Laparoscopic adrenalectomy--experience of 10 years. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004; 48: 776-83.
2. Castilho LN, Simoes FA, Santos AM, Rodrigues TM, dos Santos Junior CA: Pheochromocytoma: a long-term follow-up of 24 patients undergoing laparoscopic adrenalectomy. *Int Braz J Urol.* 2009; 35: 24-31; discussion 32-5.
3. Castilho LN, Castillo OA, Dénes FT, Mitre AI, Arap S: Laparoscopic adrenal surgery in children. *J Urol.* 2002; 168: 221-4.

Dr. Lísias Nogueira Castilho
Seção de Urologia
Universidade Católica de Campinas
Campinas, SP, Brasil
E-mail: lisias@dglnet.com.br

A Retirada Precoce da Sonda Nasogástrica é Benéfica em Pacientes Submetidos a Cistectomia Radical com Derivação Urinária

Ioannis Adamakis, Stavros I. Tyritzis, George Koutalellis, Theodoros Tokas, Konstantinos G. Stravodimos, Dionysios Mitropoulos, Constantinos A. Constantinides

1o Departamento de Urologia, Escola Médica da Universidade de Atenas, Hospital LAIKO, Atenas, Grécia

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito benéfico da retirada precoce da sonda nasogástrica (SNG) em pacientes submetidos à cistectomia radical com derivação urinária.

Pacientes e Métodos: 43 pacientes consecutivos, submetidos à cistectomia radical com derivação urinária, foram randomizados em 2 grupos. No grupo intervenção (n = 22), a SNG foi removida 12 horas após a cirurgia. Comparativamente, no grupo controle (n = 21), a SNG permaneceu até o aparecimento dos primeiros flatos. Nos dois grupos avaliou-se o aparecimento de ruídos peristálticos e os tempos para deambulação, início de dieta normal e alta hospitalar. Também foi registrado o nível de desconforto do paciente devido à presença da SNG.

Resultados: Os dois grupos apresentaram homogeneidade estatística quanto às suas características basais. Dois pacientes do grupo intervenção (9,09%) e três pacientes do grupo controle (14,3%) desenvolveram íleo adinâmico pós-operatório e foram tratados conservadoramente. Não houve diferenças significantes, entre os dois grupos, em relação a eventos intra ou pós-operatórios ou em relação ao trato intestinal e outras complicações. Todos os pacientes preferiram que a SNG fosse removida primeiro, em comparação aos outros drenos coexistentes.

Conclusões: Até onde sabemos, este é o primeiro estudo prospectivo randomizado a avaliar a retirada precoce da SNG após cistectomia radical. Defendemos sua retirada precoce, independentemente do tipo de derivação urinária realizada, uma vez que não há correlações com o surgimento de íleo adinâmico e traz vantagens em termos de conforto do paciente e deambulação mais precoce.

Palavras-chave: câncer de bexiga; cistectomia; desvio urinário; sonda nasogástrica

INTRODUÇÃO

A cistectomia radical com derivação urinária para o tratamento do câncer de bexiga músculo-invasivo é, ainda hoje, considerada uma cirurgia com grande variedade

de riscos intra e pós-operatórios. Todavia, durante as últimas décadas, houve evolução da experiência cirúrgica em relação às diversas técnicas. Desta forma, o risco de complicações já é muito menor, embora o íleo adinâmico seja a mais comum resultando em jejum prolongado e aumento do tempo de hospitalização dos pacientes (1).

Um modo comum de se evitar este tipo de complicação é a utilização da sonda nasogástrica (SNG), considerada um instrumento útil para descomprimir o intestino e o estômago e aumentar a motilidade intestinal, trazendo segurança em relação aos cuidados pós-operatórios. Em décadas anteriores, a passagem de SNGs havia se tornado como que uma tradição devido à sensação de segurança que trazia durante a evolução pós-operatória.

Há, recentemente, uma série de estudos prospectivos randomizados no campo da cirurgia geral e ginecologia que dão apoio à opinião de que os benefícios da retirada precoce da SNG superam seus riscos (2-9). Na última década houve tendência de retirada precoce da SNG também após cirurgias urológicas de maior complexidade, incluindo a cistectomia radical com derivação urinária (10-14).

Um estudo de metanálise de 33 artigos, recentemente publicado pela Cochrane, concluiu que a descompressão por SNG deve ser abandonada em favor de seu uso seletivo, uma vez que ela não cumpre qualquer dos objetivos pretendidos (15).

O objetivo do nosso estudo foi sustentar esta opinião, provando que as SNGs podem ser precocemente removidas de forma segura após a cirurgia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Após aprovação institucional, no período de março de 2004 a abril de 2008 avaliamos, prospectivamente, 56 pacientes. Treze pacientes foram excluídos do estudo: sete, devido à recusa em participar e seis devido a internação na unidade de terapia intensiva, história prévia de cirurgia abdominal de grande porte e/ou radio ou quimioterapia neoadjuvante. Os demais 43 pacientes, após assinarem o termo de consentimento informado, foram randomicamente distribuídos em dois grupos: o grupo intervenção e o grupo controle, com 22 e 21 pacientes, respectivamente. Suas características demográficas estão listadas na Tabela 1. Com intenção curativa, todos (30 homens e 13 mulheres) foram submetidos à cistectomia radical por câncer invasivo da bexiga. As cirurgias foram

realizadas por quatro cirurgiões diferentes.

O plano de cuidados perioperatórios dos dois grupos encontra-se na Tabela 2. Os pacientes do grupo intervenção seguiram a estratégia comum de admissão pré-operatória incluindo internação dois dias antes da cirurgia e aconselhamento sobre a importância da deambulação precoce e da fisioterapia pulmonar comparadas com a necessidade de uso de SNG. O preparo intestinal foi realizado no dia anterior à cirurgia, normalmente com uma solução de fosfato de sódio. Na noite anterior à cirurgia, foi administrada dieta líquida e os pacientes não receberam mais nada, por via oral, após a meia-noite. No dia da cirurgia, os pacientes receberam profilaxia para trombose venosa profunda, incluindo heparina de baixo peso molecular e meias elásticas, além de quimioprofilaxia, geralmente com a administração intravenosa da ampicilina e metronidazol.

Após a indução anestésica, foi introduzida uma SNG para descompressão do intestino e do estômago e seu posicionamento correto foi verificado pelo cirurgião no intra-operatório. Realizou-se incisão infraumbilical, iniciada logo abaixo da cicatriz umbilical e estendendo-se até a sínfise púbica, e comprimento máximo de 12 cm. A cirurgia foi realizada por via intraperitoneal. Em homens, removeu-se a bexiga, próstata, vesículas seminais e os ureteres distais; nas mulheres, a bexiga e o útero. Linfadenectomia pélvica bilateral foi parte rotineira do planejamento cirúrgico. A derivação urinária foi feita com o conduto ileal de Bricker (em 13 pacientes) ou por neobexiga ortotópica (9 pacientes).

O segmento intestinal rotineiramente utilizado media de 15 a 20 cm, localizando-se a cerca de 20 cm da válvula ileocecal. Uma alça maior, de 36 cm, formatada de acordo com nossa modificação pessoal da técnica S-pouch, foi utilizada para formar a neobexiga (16). Na maioria dos casos foram utilizados grampeadores para isolar o segmento de intestino assim como para restaurar a continuidade do trânsito intestinal. Um ou dois drenos foram normalmente utilizados para a drenagem de fluidos pós-operatórios. O uso simultâneo de analgesia epidural não foi comum no pós-operatório. A dor pós-operatória foi controlada com o uso sistêmico de opióides e anti-inflamatórios não esteroidais. Em

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes.

	Grupo de intervenção	Grupo controle	valor de p
Total de pacientes (n)	22	21	
Sexo (n)			
Homens	16	14	
Mulheres	6	7	
Idade média (anos ± DP)	66,1±6,73	66,3±4,46	0,932
Tipo de derivação urinária			0,915
Neobexiga	9	9	
Bricker	13	12	
Peso médio (kg ± DP)	78,5±10,77	79,1±15,7	0,886
Tempo cirúrgico médio (horas ± DP)	4,09±0,79	3,64±0,41	0,026
Perda média de sangue (unidades ± DP)	2,5±1,56	2,61±1,36	0,731
Comorbidades (n)			
Nenhuma	14	12	
Neoplasia concomitante	1	0	
Doença cardíaca	11	14	
Hipertensão	3	6	
Diabetes	4	5	
DPOC	2	5	

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica, DP = desvio-padrão.

todos os casos foi utilizada metoclopramida por 48 horas após a cirurgia. A SNG foi retirada dentro de 12 horas.

A deambulação (com fisioterapia respiratória se necessária) foi geralmente iniciada no primeiro dia pós-operatório, juntamente com dieta líquida; os pacientes tiveram sua primeira refeição normal após 3 a 4 dias. Este plano de cuidados pós-operatórios foi aplicado independentemente da presença de flatos ou ruídos intestinais. Íleo adinâmico pós-operatório foi definido como ausência de flatos ou fezes normais por 5 dias, associada a sintomas secundários como náuseas, vômitos e distensão abdominal, confirmados por exames de imagem. Os critérios para alta hospitalar segura incluíram ingestão oral adequada, controle da dor

com medicação oral e presença de evacuação. Todos os pacientes que apresentaram íleo adinâmico foram tratados conservadoramente, com reinserção da SNG e modificação da dieta.

Os 21 pacientes do grupo controle foram operados durante o mesmo período, pelo mesmo grupo de cirurgiões, com técnicas cirúrgicas idênticas. A derivação urinária foi realizada com o conduto ileal de Bricker (9 pacientes) e neobexiga ortotópica (12 pacientes). O plano pré-operatório foi idêntico ao do grupo intervenção. A única diferença no pós-operatório foi que a SNG foi mantida até o aparecimento dos primeiros flatos.

Após 12 horas de pós-operatório, foi feita uma simples pergunta aos pacientes: qual “tubo” (cateter, dreno, SNG) que preferiam que fosse re-

Tabela 2. Plano de cuidados perioperatórios (P.O.: dia pós-operatório).

	Grupo de intervenção	Grupo controle	valor de p
Uso de grampeadores (n)			1,0
Sim	21	16	
Não	1	5	
Uso de anestesia epidural			1,0
Sim	3	2	
Não	19	19	
Retirada da SNG (n)			
12 horas de pós-operatório	22	0	
1° P.O.	0	6	
2° P.O.	0	9	
3° P.O.	0	5	
4° P.O.	0	1	
Deambulação (n)			0,289
1° P.O.	16	12	
2° P.O.	6	9	

movido primeiro, devido ao desconforto que estavam causando.

A “homogeneidade estatística dos dois grupos de pacientes foi analisada utilizando-se os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. O teste do qui-quadrado de Pearson foi utilizado para analisar a “relação” entre o momento de retirada da SNG e as técnicas operatórias (tipo de derivação, uso de grampeadores). O uso de anestesia epidural foi avaliado pelo teste exato de Fisher. Realizamos ainda o teste paramétrico (teste t para amostras independentes) para comparar o tempo de cirurgia (média), com intervalo de confiança de 95%. Finalmente, o teste U de Mann-Whitney foi usado para avaliar os resultados cirúrgicos.

RESULTADOS

Não houve diferença estatística em nenhum dos parâmetros demográficos ou clínicos entre os dois grupos. Nenhum paciente perdeu o seguimen-

to ou abandonou o estudo. Da mesma forma, nenhuma diferença foi registrada na evolução pós-operatória, especialmente quanto aos movimentos intestinais, deambulação ou a dieta do paciente.

Os principais resultados estão descritos nas Tabelas 2 e 3.

O único parâmetro que mostrou diferença estatisticamente significativa foi o tempo cirúrgico médio ($p = 0,026$). Complicações foram raras e comparáveis entre os dois grupos ($p = 0,69$) (ver Tabela 3).

Quanto à questão sobre a retirada das sondas, todos os pacientes (100%) responderam que preferiam que a SNG fosse a primeira a ser removida.

COMENTÁRIOS

Os relatos das taxas de morbidade e mortalidade nos primeiros 90 dias após cistectomia radical têm atingido índices não desprezíveis de

Tabela 3. Evolução.

	Grupo de intervenção	Grupo controle	valor de p
Primeiros ruídos intestinais (n)			0,898
1° P.O.	9	9	
2° P.O.	10	8	
3° P.O.	3	3	
4° P.O.		1	
Primeiros flatos (n)			0,955
1° P.O.	2	1	
2° P.O.	13	14	
3° P.O.	4	4	
4° P.O.	3	2	
Tempo médio para dieta regular (dias ±	3,45±0,9	3,43±0,74	0,203
Primeira evacuação (dias ± DP)	4,77±1,19	4,33±1,06	0,14
Alta hospitalar (dias ± DP)	12,6±3,4	12,43±2,71	0,686
Complicações (n)		NS	0,69
Nenhuma	19	22	
Íleo	2	3	
Vazamento de urina do dreno	0	2	
Insuficiência cardíaca	2	0	
Febre	2	2	

DP = desvio-padrão

64% (17) e 5,6% (18). Esta é principal razão pela qual muitos urologistas preferem ser mais conservadores em seu plano de tratamento pós-operatório. Uma das principais preocupações pós-operatórias está relacionada ao surgimento de íleo paralítico. Para evitar esta complicação, em muitos casos a SNG é mantida por vários dias após a cirurgia. A manutenção da SNG por mais de um dia, porém, está associada ao desconforto do paciente, aumento de complicações pulmonares (como atelectasias e infecções respiratórias), refluxo gastroesofágico e desequilíbrio eletrolítico (10). A deambulação precoce tem sido tradicionalmente encorajada a fim de estimular o peristaltismo intestinal e prevenir

eventos respiratórios; porém, apesar do grande impacto clínico, parece ter pouco ou nenhum efeito sobre a retirada da SNG (11).

Existem métodos alternativos para a descompressão do trato gastrointestinal (TGI). Alguns centros têm testado o uso de um tubo de gastrostomia, com resultados positivos [19-22]. Em 1976, foi publicado o primeiro estudo comparando tubos de gastrostomia e SNGs, concluindo que as gastrostomias têm lugar definitivo na cirurgia urológica (19). Quinze anos depois, Van Poppel et al. relataram que gastrostomias entubadas podem ser um procedimento fácil para a descompressão gástrica após procedimentos de derivação urinária,

mas que só deveriam ser utilizadas como alternativa para as SNGs (20). Finalmente, em 2000, Buscarini et al. apresentaram um estudo clínico incluindo 709 pacientes sugerindo a gastrostomia entubada realizada pela técnica de Stamm como um método eficaz e com baixo índice de complicações (0,05%) (22). Atualmente, essa técnica não é tão popular entre os urologistas devido a ser invasiva e à baixa necessidade de descompressão gástrica de longa duração.

A retirada precoce da SNG tem sido um assunto controverso. Em 1999, Donat, et al. apresentaram o primeiro estudo prospectivo comparando 27 pacientes que receberam metoclopramida intravenosa, combinada com a retirada da SNG antes de 24 horas, com 54 pacientes do grupo controle. Os resultados focaram a importância da combinação entre metoclopramida e retirada precoce da SNG para a redução de atelectasias pós-operatórias, para o retorno precoce da função intestinal e para segurança da anastomose do intestino delgado (10). Em 2003, Pruthi et al., com uma amostra relativamente pequena de pacientes, foram os primeiros a colocar foco em um plano específico pré-operatório de preparo intestinal e educação do paciente, aliado à incisão de tamanho limitado, à abordagem cirúrgica por via pré-peritoneal, ao uso de grampeadores, à retirada precoce da SNG e à alta hospitalar também mais precoce de seus pacientes (12). No mesmo ano, numa casuística de 430 pacientes, Inman et al. compararam retrospectivamente pacientes que utilizaram SNGs no pós-operatório com aqueles que não utilizaram, sugerindo que as SNGs poderiam retardar a recuperação funcional gastrointestinal e aumentar o tempo de internação (13). Finalmente, em 2005, Park et al. destacaram a importância do uso do fosfato de sódio no preparo intestinal e na redução da incidência de íleo adinâmico pós-operatório, além de sustentarem a opinião que a retirada precoce da SNG após a cistectomia não está relacionada com a presença de íleo adinâmico (14). Outros autores ainda propõem o uso de goma de mascar para estimular a motilidade intestinal (23).

O íleo paralítico pós-operatório está associado a fatores pré, intra e pós-operatórios tais

como jejum prolongado, estresse cirúrgico combinado com hiperatividade simpática, dor não controlada, hipotensão, hipovolemia, dissecação cirúrgica e administração excessiva de solução salina. Em nosso estudo tentamos evitar todos os fatores acima, com a cooperação de nossos anestesistas, criando um cuidadoso plano de atendimento prospectivo pré e pós-operatório, incorporando as respectivas medidas.

No pré-operatório realizamos um metuculoso esforço de aconselhamento para reforçar a importância do preparo intestinal, da deambulação precoce e dos exercícios pulmonares. As soluções de fosfato de sódio cumprem os critérios relacionados à tolerabilidade, à preparação adequada do íleo e a reduzida morbidade. Embora os pacientes não se beneficiem do preparo intestinal, como sugere uma recente metanálise de cirurgias abdominais de grande porte (24), decidimos utilizar o preparo intestinal de um dia. No entanto, não consideramos a limpeza intestinal como fator importante no preparo pré-operatório do paciente. Além disso, não defendemos o jejum prolongado, pois isto provoca resistência à insulina e não é recomendado pelas diretrizes internacionais de anesthesiologia (25).

O esvaziamento gástrico de água e outros líquidos claros têm uma curva exponencial extremamente rápida (50% do que é consumido é eliminado dentro de 20 minutos) (26). O plano de cuidados pré-operatórios dificilmente incluiu quimioprofilaxia desde o dia anterior devido ao segmento de intestino delgado utilizado na maioria dos casos. Desta forma, puderam ser evitadas possíveis complicações pós-operatórias como íleo ou colite pseudomembranosa causada por superinfecção pelo *Clostridium difficile* (27).

No aspecto intra-operatório, a realização da cistectomia radical com uma incisão infraumbilical limitada a não mais que 12 centímetros trouxe diversos benefícios. As alças intestinais não bloqueiam o campo cirúrgico e estão mais protegidas dentro do abdômen devido ao menor tamanho da incisão peritoneal. Por fim, a dor pós-operatória é limitada neste tipo de incisão. O uso de grampeadores durante todas as fases da cirurgia

ia proporciona menor tempo cirúrgico, reduz a perda sanguínea intra-operatória e facilita a manipulação intestinal (28). Nesta situação, o risco de edema intestinal e íleo pós-operatório torna-se bastante reduzido e a introdução precoce de dieta normal é facilitada.

Dos 43 pacientes, apenas cinco tiveram complicações do trato gastrointestinal. Tais complicações ocorreram sem diferença significativa entre os dois grupos e não estiveram relacionadas a estimativas aumentadas de perda sanguínea, à necessidade de transfusão de sangue ou a outras complicações maiores, como febre.

Este estudo não está isento de limitações. Em primeiro lugar, nossa casuística é pequena, embora homogênea. Em segundo lugar, nossos pacientes foram operados por quatro cirurgiões diferentes, criando-se um possível viés. No entanto, a técnica utilizada por todos os cirurgiões de nosso departamento foi exatamente a mesma, embora possa ter havido diferenças nos tempos cirúrgicos. Além disso, a questão da retirada da sonda foi bastante simples, não subjetiva, mas refletiu com precisão o desconforto do paciente. Finalmente, é óbvio que este estudo não seguiu a abordagem multimodal de um programa acelerado (sem preparo intestinal mecânico, sem drenagens, analgesia epidural etc.), mas foi conduzido de modo a manter o foco total nos efeitos da SNG sobre a evolução pós-operatória do paciente.

De acordo com o que sabemos, este é o primeiro estudo prospectivo randomizado avaliando a importância da retirada precoce da SNG após cistectomia radical com derivação urinária. Acreditamos que a SNG não afeta os movimentos intestinais e não previne um íleo paralítico prolongado no pós-operatório. Nossos resultados estão de acordo com a literatura atual que afirma que a retirada precoce da SNG pode ser vantajosa em termos de conforto para o paciente.

REFERÊNCIAS

1. Chang SS, Cookson MS, Baumgartner RG, Wells N, Smith JA Jr: Analysis of early complications after radical cystectomy: results of a collaborative care pathway. *J Urol.* 2002; 167: 2012-6.
2. Cheatham ML, Chapman WC, Key SP, Sawyers JL: A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. *Ann Surg.* 1995; 221: 469-76; discussion 476-8.
3. Cunningham J, Temple WJ, Langevin JM, Kortbeek J: A prospective randomized trial of routine postoperative nasogastric decompression in patients with bowel anastomosis. *Can J Surg.* 1992; 35: 629-32.
4. Wu CC, Hwang CR, Liu TJ: There is no need for nasogastric decompression after partial gastrectomy with extensive lymphadenectomy. *Eur J Surg.* 1994; 160: 369-73.
5. Seenu V, Goel AK: Early oral feeding after elective colorectal surgery: is it safe. *Trop Gastroenterol.* 1995; 16: 72-3.
6. Carrère N, Seulin P, Julio CH, Bloom E, Gouzi JL, Pradère B: Is nasogastric or nasojejunal decompression necessary after gastrectomy? A prospective randomized trial. *World J Surg.* 2007; 31: 122-7.
7. Akbaba S, Kayaalp C, Savkilioglu M: Nasogastric decompression after total gastrectomy. *Hepatogastroenterology.* 2004; 51: 1881-5.
8. Chung HY, Yu W: Reevaluation of routine gastrointestinal decompression after gastrectomy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50: 1190-2.
9. Cuttillo G, Maneschi F, Franchi M, Giannice R, Scambia G, Benedetti-Panici P: Early feeding compared with nasogastric decompression after major oncologic gynecologic surgery: a randomized study. *Obstet Gynecol.* 1999; 93: 41-5.
10. Donat SM, Slaton JW, Pisters LL, Swanson DA: Early nasogastric tube removal combined with metoclopramide after radical cystectomy and urinary diversion. *J Urol.* 1999; 162: 1599-602.
11. Schuster TG, Montie JE: Postoperative ileus after abdominal surgery. *Urology.* 2002; 59: 465-71.
12. 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: 661-5; discussion 665-6.
13. Inman BA, Harel F, Tiguert R, Lacombe L, Fradet Y: Routine nasogastric tubes are not required following cystectomy with urinary diversion: a comparative analysis of 430 patients. *J Urol.* 2003; 170: 1888-91.
14. Park HK, Kwak C, Byun SS, Lee E, Lee SE: Early removal of nasogastric tube after cystectomy with urinary diversion: does postoperative ileus risk increase? *Urology.* 2005; 65: 905-8.
15. Nelson R, Edwards S, Tse B: Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 3: CD004929.
16. Constantinides C, Manousakas T, Chrisofos M, Gi-

- annopoulos A: Orthotopic bladder substitution after radical cystectomy: 5 years of experience with a novel personal modification of the ileal s pouch. *J Urol*. 2001; 166: 532-7.
17. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al.: Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*. 2009; 55: 164-74.
 18. Isbarn H, Jeldres C, Zini L, Perrotte P, Baillargeon-Gagne S, Capitanio U, et al.: A population based assessment of perioperative mortality after cystectomy for bladder cancer. *J Urol*. 2009; 182: 70-7.
 19. Fromang DL, Drylie DM: Urinary diversion: adjunctive tube gastrostomy. *J Urol*. 1976; 115: 27-8.
 20. Van Poppel H, Baert L: The percutaneous operative gastrostomy for gastric decompression in major urological surgery. *J Urol*. 1991; 145: 100-2.
 21. van Adrichem NP, van Leewaarden B, Vos P, Wagenaar J: Gastrostomy instead of gastric intubation for stomach decompression after large urologic operations. *Urologe A*. 1993; 32: 480-1.
 22. Buscarini M, Stein JP, Lawrence MA, Lieskovsky G, Skinner DG: Tube gastrostomy after radical cystectomy and urinary diversion: surgical technique and experience in 709 patients. *Urology*. 2000; 56: 150-2.
 23. Kouba EJ, Wallen EM, Pruthi RS: Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urology*. 2007; 70: 1053-6.
 24. Guenaga KK, Matos D, Wille-Jørgensen P: Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 1: CD001544.
 25. 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: 41-8.
 26. Ljungqvist O, Søreide E: Preoperative fasting. *Br J Surg*. 2003; 90: 400-6.
 27. Physicians' Desk Reference: Montvale NJ. (56th ed.), Medical Economics Company Inc. 2002; pp. 446.
 28. Chang SS, Smith JA Jr, Cookson MS: Decreasing blood loss in patients treated with radical cystectomy: a prospective randomized trial using a new stapling device. *J Urol*. 2003; 169: 951-4.a

Aceito, após revisão:
6 de junho de 2010

Endereço para correspondência:
Dr. Stavros Tyrizis
Department of Urology
Athens University Medical School
LAIKO Hospital
17 Agiou Thoma str.
11527, Athens, Greece
Fax: + 00 30 210 932-7744
E-mail: statyr@freemail.gr

Câncer Invasivo de Bexiga após os 80 Anos: Ressecção Transuretral ou Cistectomia?

Oscar R. Faba, Joan Palou, Guillermo Urdaneta, Luis Gausa, Humberto Villavicencio

Departamento de Urologia, Fundação Puigvert, Universidade Autônoma de Barcelona, Barcelona, Espanha

RESUMO

Objetivo: Descrever a morbidade e a sobrevida de pacientes acima de 80 anos de idade, portadores de câncer de bexiga com invasão muscular (CBIM), e tratados com cistectomia radical (CR) ou ressecção transuretral (RTU) em nossa instituição.

Materiais e Métodos: Revisamos nossa base de dados e selecionamos todos os pacientes acima de 80 anos de idade que, entre 1993 e 2005, foram submetidos à CR ou RTU para o tratamento de CBIM. Vinte e sete pacientes foram submetidos à CR, com idade média de 82 anos e seguimento médio de 16,4 meses. A CR foi realizada após o diagnóstico de um CBIM prévio em 14 casos (51,9%). O escore da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) foi de III ou IV em 23 pacientes (85,1%). Setenta e dois pacientes com idade média de 84 anos e seguimento médio de 33 meses, com diagnóstico de CBIM, foram tratados por RTU. O escore ASA foi de III ou IV em 64 pacientes (88,8%).

Resultados: Em 18 casos (66,7%), o estágio patológico verificado na CR foi pT3. A média de permanência hospitalar foi de 16 dias. Complicações precoces foram observadas em oito pacientes (29,6%), com sobrevida global (SG) de 42,94%, e sobrevida câncer-específica (SCE) de 60,54%. Nos pacientes submetidos à RTU, o estadiamento clínico foi T2 em 36 casos (50%). A permanência hospitalar média foi de 7 dias, com taxa de reinternação (TR) de 87,5%. A SG e a SCE foram inferiores a 20%.

Conclusões: em pacientes octogenários a CR é um procedimento seguro, com taxas de complicações e sobrevida comparáveis às séries de CRs na população geral. Dentro desta faixa etária, a RTU para pacientes com CBIM é um procedimento de morbidade muito menor, embora com menor sobrevida câncer-específica.

Palavras-chave: *urinary bladder neoplasms; cystectomy; endoscopy; aged*

INTRODUÇÃO

O aumento da incidência e prevalência de neoplasias genitourinárias durante as últimas décadas pode ser atribuído à evolução demográfica e ao aumento da expectativa de vida. O Instituto Nacional do Câncer calcula que 89% dos tumores de bexiga são encontrados em pacientes com mais de 55 anos e que a média de idade ao diagnóstico é 73 anos (1).

O tratamento padrão para o câncer de bexiga com invasão muscular (CBIM) é a cistectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral, sendo justificada em pacientes com expectativa de vida superior a dois anos.

Em pacientes com mais de 80 anos de idade a cirurgia radical tende a ser evitada, pois acredita-se que esteja associada ao aumento da morbimortalidade. Historicamente, esses pacientes têm sido tratados com ressecção transuretral (RTU), um pro-

cedimento menos agressivo. O escore da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) para pacientes submetidos a grandes cirurgias tem sido aceito como fator preditivo de morbi-mortalidade de forma mais significativa do que a idade, isoladamente (2). Nos últimos sete anos temos realizado cistectomias radicais (CRs) naqueles pacientes com idade avançada, mas que apresentem um escore ASA compatível com este tipo de cirurgia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Revisamos nossa base de dados referente a todos os pacientes com câncer de bexiga invasivo e idade acima de 80 anos tratados com cistectomia radical ou RTU entre 1993 e 2005, e que não receberam terapia adjuvante ou neoadjuvante.

Cistectomia Radical

Entre 1993 e 2005, 27 pacientes com mais de 80 anos e portadores de CBIM foram submetidos à CR com derivação urinária. Vinte e dois (81,5%) eram do sexo masculino e 5 (18,5%) do sexo feminino, com idade média de 82 ± 3 anos (variação de 80 a 91 anos). Os critérios de inclusão foram: história clínica detalhada, exame físico e parâmetros cardiovasculares e pulmonares, além das condições metabólicas e nutricionais. Indicações de CR foram baseadas no achado de CBIM à RTU, ou tumores superficiais recorrentes de alto grau que não responderam à terapia com Bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Antes da cirurgia todos os pacientes foram classificados segundo o escore ASA (3). Após a cirurgia, os pacientes foram monitorados por 24 horas na unidade de cuidados pós-operatórios. Os cateteres ureterais foram retirados 7 a 10 dias após a cistectomia.

Ressecção Transuretral

Setenta e dois pacientes com mais de 80 anos de idade (59 homens e 13 mulheres) tiveram o diagnóstico de CBIM e foram considerados aptos para RTU. Todos os casos foram estadiados por exame bimanual sob anestesia e submetidos à RTU (completa ou paliativa). Biópsias múltiplas e aleatórias foram coletadas para documentar a presença de carcinoma in situ. O seguimento dos pacientes consistiu em cistoscopia e nova RTU, no caso de recorrência e/ou

progressão. Durante o seguimento, o número de reinternações e estado de saúde dos pacientes foram considerados para avaliar a progressão da doença.

Mortalidade peri-operatória foi definida como morte por qualquer causa e que tenha ocorrido até 30 dias após a cirurgia. A taxa de mortalidade global incluiu as mortes relacionadas ou não ao câncer. A taxa de morbidade incluiu as complicações precoces consideradas como efeitos adversos durante a hospitalização ou que ocorreram nos primeiros 30 dias após a cirurgia, assim como as complicações tardias ocorridas mais de 30 dias após a cirurgia.

RESULTADOS

Cistectomia

Os exames anatomopatológicos das CRs revelaram carcinoma urotelial em 26 dos 27 pacientes (96,3%). O estadiamento foi pT3 em 18 casos (66,7%), sendo encontrada associação com carcinoma de próstata em 10 casos (37%) (Tabela 1). A derivação urinária foi por conduto ileal em 24 pacientes (88,8%), por derivação cutânea em 2 pacientes (7,40%) e por substituição ortotópica pela técnica de Studer em 1 paciente (3,80%).

Doença cardiovascular concomitante foi a comorbidade mais frequente com hipertensão arterial em 10 pacientes (37%), história prévia de infarto agudo do miocárdio em 3 pacientes (11,1%) e arritmia em 2 pacientes (7,4%). Outras doenças concomitantes foram diabetes em 4 pacientes (14,8%), asma brônquica em 1 paciente (3,7%) e enfisema em 3 pacientes (11,1%).

Transusão de sangue intra ou pós-operatória foi necessária em 10 pacientes (37%); além disso, houve 2 casos (7,4%) de mortalidade intra-operatória. Complicações precoces ocorreram em 8 pacientes (29,6%): íleo paralítico em 4, infecção da ferida operatória em 3, abscesso intra-abdominal em 1 e fístula êntero-cutânea em outro. As complicações maiores foram: infarto agudo do miocárdio em 1 paciente, enquanto outro paciente necessitou ser reoperado devido a sangramento.

A permanência hospitalar média foi de 16 dias (variação de 8 a 28 dias) e o tempo médio de seguimento foi de 16,4 meses (1,4 a 84,2 meses). Outras doenças foram encontradas em 8 pacientes durante o seguimento, sendo que quatro delas envolveram linfonodos e 4 foram múltiplas.

Câncer Invasivo de Bexiga após os 80 Anos

Tabela 1: Características dos pacientes

Características dos pacientes		Cistectomia (%)	RTU (%)
Número de pacientes		27	72
Sexo	Homens	22	59
	Mulheres	5	13
ASA (%)	II	4 (14,8)	0
	III	19 (70,4)	20 (27,7)
	IV	4 (14,8)	44 (61,1)
	pT0	2 (7,4)	
Estágio (%)	pT2/cT2	3 (11,1)	36 (50)
	cT2-T3		24 (33,3)
	pT3/cT3	18 (66,7)	10 (13,9)
	pT4/cT4	4 (14,8)	2 (2,8)
	Escamoso	1 (3,7)	
	Câncer de próstata associado	10 (37)	

ASA = escore da Sociedade Americana de Anestesiologia, RTU = ressecção transuretral

A sobrevida global (SG) foi de 42,94%, enquanto a sobrevida câncer-específica (SCE) foi de 60,54% (Tabela 2, Figura 1).

Ressecção transuretral

Dos pacientes submetidos à RTU, o estadiamento foi cT2 em 36 casos (50%); em 10, foi cT3 (13,9%); em 24 casos, cT2-T3 (33,3%); e, em 2 casos, cT4 (2,8%). O grau foi G3 em 49 pacientes (68%). Quarenta e nove pacientes (68%) foram submetidos a uma RTU completa, enquanto a ressecção foi incompleta nos outros 32% (Tabela 1).

Transfusão de sangue intra ou pós-operatória foi necessária em 10 pacientes (13,8%), não havendo nenhum caso de óbito intra-operatório. Quanto às complicações precoces, foi necessária intervenção hemostática em 6 pacientes (8,3%) e dois pacientes apresentaram manifestações de angina, necessitando de cuidados intensivos. A permanência hospitalar média foi de 7 dias, com taxa de reinternação de 87,5% (30 pacientes foram reinternados apenas 1 vez, 11 pacientes reinternados duas vezes e 11 foram reinternados três ou mais vezes). O seguimento médio foi de 19 meses, com SG e SCE menores que

20% (Tabela 2, Figura 2).

Ao final do seguimento, 8 pacientes (11%) estavam vivos, 47 (65%) morreram devido ao câncer, 7 (9,7%) morreram devido a outras causas e 7 (9,7%) haviam perdido o seguimento.

COMENTÁRIOS

No passado, idade avançada era uma contraindicação para cistectomia. Alguns estudos relatavam taxas de mortalidade peri-operatória de 5,5% em pacientes com menos de 60 anos, contra 11% em pacientes entre 60 e 70 anos (4). Melhorias nas técnicas cirúrgicas, nos controles anestésicos e nos cuidados pós-operatórios reduziram as complicações graves de uma taxa inicial de 51% até os 10% a 30% atuais; a taxa de mortalidade pós-cirúrgica diminuiu para 2% (5), enquanto as taxas de transfusão, permanência no hospital, complicações precoces e tardias e sobrevida são comparáveis às dos pacientes com menos de 65 anos. Além disso, pacientes com um escore ASA compatível com grandes intervenções podem ser elegíveis para a cistectomia, pois um escore compatível com grandes procedimentos

Tabela 2. Taxa de complicações e evolução oncológica na CR e na RTU.

	Cistectomia	RTU
Taxa global de complicações (%)	33,2	11,1
Transfusões (%)	37	13,8
Seguimento (meses)	19	16,4
Sobrevida global (%)	42,9	14,5
Sobrevida câncer-específica (%)	60,5	16,1
Reinternação (%)	42	87,5

CR = cistectomia radical, RTU = ressecção transuretral

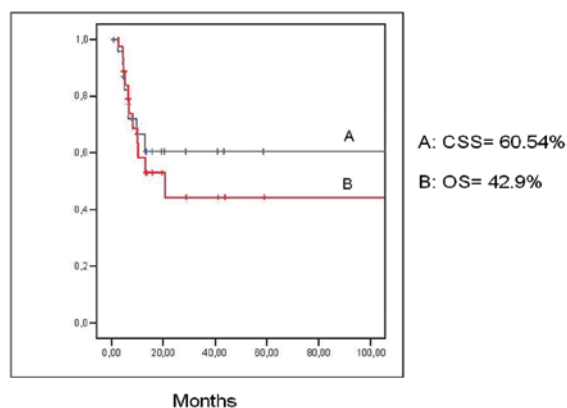


Figura 1. Taxas de sobrevivência nos pacientes submetidos à cistectomia radical: A) Sobrevida câncer-específica (SCE), B) Sobrevida global (SG).

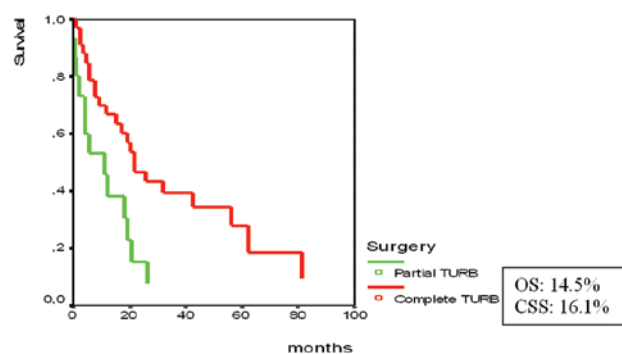


Figura 2. Taxas de sobrevivência após ressecção transuretral do tumor da bexiga (RTUTB) parcial ou completa.

reflete, com precisão maior do que a própria idade, o estado funcional de um paciente (2,3).

Há 15 anos, em nossa instituição só realizávamos RTUs. Mais tarde, começamos a realizar CRs a partir dos 80 anos com dois objetivos principais: aprimorar o controle local da doença, com melhor evolução oncológica, e minimizar as complicações.

Em relação ao controle local da doença, a proporção de pacientes com estadiamento patológico avançado em nossa série foi a mais elevada de todas as séries analisadas (81,48%) (6-8), sustentando a indicação de CR já que a aplicação de alternativas conservadoras (RTU) renderia um controle muito inferior do tumor. Nossa taxa de SG de 42,94% é semelhante a séries de pT3 publicadas com populações mais jo-

vens (9,10); a diferença dos dados dos pacientes idosos é devida a um período de seguimento menor.

Em relação à taxa de SCE, obtivemos 60,54% e observamos diferenças importantes em cada etapa. Se compararmos os pacientes com estágio patológico pT2 com os demais estágios juntos, durante nosso período de seguimento, todos os pacientes pT2 continuam vivos enquanto a sobrevivência do restante do grupo foi 55,48%. A maioria das séries revistas reportam taxas de SCE entre 62% e 84% (11-14), não havendo diferenças significantes em relação à SG ou à SCE nas séries de CR analisadas entre pacientes mais jovens e acima de 70 anos de CR (15,16).

Comparando estes resultados com a ressecção transuretral de tumor de bexiga (RTU) para o CBIM,

podem ser vistos bons resultados nos casos de tumores T2 pequenos (17,18). Nossa taxa de sobrevivência foi inferior a 20%, embora tenhamos lidado com pacientes não-selecionados e com tumores de grande volume (32% deles receberam apenas RTU paliativa). No final do seguimento, apenas 8 pacientes (11%) ainda estavam vivos e a taxa de SG foi inferior a 20%, independentemente se a RTU tivesse sido completa ou parcial (Figura 2). Portanto, considerando-se a mesma faixa etária e um seguimento semelhante dos pacientes, mesmo que este não tenha sido um estudo prospectivo e randomizado, viu-se que as sobrevivências global e específica foram muito mais favoráveis à CR.

Quanto às complicações, houve dois casos de mortalidade intra-operatória em nossa série (7,40%), enquanto a maioria dos estudos revistos apresentaram taxas entre 0% e 7,40%. As séries publicadas comparando a mortalidade intra-operatória em pacientes mais jovens e com mais de 70 anos mostraram não haver diferenças significantes entre os dois grupos (15).

A mortalidade peri-operatória nas séries publicadas de CR, algumas delas com 30 anos de seguimento e 1.359 pacientes com média de 67 anos de idade, foi de apenas 2% (19). Neste período, as principais causas de mortalidade foram devidas à descompensação cardiovascular, sepse frequentemente relacionada a fistula urinária ou intestinal, embolia pulmonar e grave hemorragia pós-operatória. Nos pacientes submetidos à RTUs não tivemos mortalidade intra ou peri-operatória. As complicações intra-operatórias mais frequentes foram: hemorragia, a qual foi responsável por reintervenções em 84% dos casos; perfuração (1,3%), cuja incidência foi variável nas diferentes séries consultadas (2,5% a 5%) (20); e síndrome de reabsorção.

Dez pacientes (37%) necessitaram de transfusão de sangue no intra ou no pós-operatório, com uma média de duas unidades transfundidas (1-3). Se compararmos a média de unidades transfundidas e o grau de hemorragia entre grupos de pacientes mais jovens e acima de 70 anos, encontraremos diferenças significativas quanto ao sangramento médio em mL e no número de pacientes transfundidos, apesar dos pacientes transfundidos serem em maior número no grupo acima de 70 anos (9). No caso de nossa série

de RTUs, a transfusão foi necessária em 10 pacientes (13,8%), número mais baixo quando comparado ao grupo com CR, mas mais elevado se comparado à nossa taxa global de transfusão em RTUs, que é de 3,4% (21).

O tempo médio de internação no grupo com CR foi de 16 dias (variação de 8 a 28). A permanência hospitalar varia entre 7 e 34 dias e, em nossa experiência, o prolongamento desse tempo em pacientes com mais de 80 anos está relacionado à solução mais difícil de suas complicações mais sérias. Além disso, pacientes com escore ASA pior potencialmente estarão sob maior risco de fístulas pós-operatórias relacionadas à derivação urinária (2). Em nossa série, o único paciente que desenvolveu uma fistula êntero-cutânea no pós-operatório apresentava uma escore ASA III.

O grupo submetido à RTU apresentou internação média de 7 dias, muito melhor do que no grupo submetido à CR, devido ao menor impacto da cirurgia endoscópica. O problema neste grupo foi a taxa de reinternação de 87%, na maioria dos casos relacionada à hematuria pela persistência do tumor.

A avaliação da relação risco-benefício impediu o uso dos protocolos de rádio-quimioterapia nesta coorte de pacientes com mais de 80 anos e comorbidades. Uma metanálise de estudos randomizados sobre quimioterapia neoadjuvante à base de cisplatina revelou diferença de 5% a favor da quimioterapia neoadjuvante. Nenhum estudo clínico randomizado comparou a sobrevivência após RTU isolada versus cistectomia no tratamento de pacientes com doenças músculo-invasivas. Assim, estudos com colaboração internacional sobre quimioterapia adjuvante são necessários para auxiliar os pesquisadores a avaliar o verdadeiro valor desse tipo de quimioterapia (22).

A limitação deste estudo é que ele foi do tipo descritivo e não uma análise comparativa de duas séries independentes de pacientes. Novos estudos prospectivos randomizados são necessários para confirmar estes resultados.

CONCLUSÕES

A CR em pacientes octogenários é um procedimento seguro, com taxas de complicações e sobrevi-

da comparáveis às de séries de pacientes com menos de 80 anos; portanto, consideramos que a idade não é uma contra-indicação para a cirurgia, desde que não haja um escore ASA desfavorável.

Dentro desta mesma faixa etária, e apesar de ser um procedimento com morbidade muito menor, a ressecção trans-uretral para pacientes com CBIM apresenta menor sobrevida câncer-específica.

REFERÊNCIAS

- Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlander N, Horner MJ, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Altekruse SF, Lewis DR, Clegg L, Eisner MP, Reichman M, Edwards BK (Ed.), SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/, based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008.
- Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M, Rischmann P, Sarramon J, Schulman C: Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. *Eur Urol.* 2001; 39: 79-84.
- Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T: ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth.* 1996; 77: 217-22.
- Zincke H: Cystectomy and urinary diversion in patients eighty years old or older. *Urology.* 1982; 19: 139-42.
- George L, Bladou F, Bardou VJ, Gravis G, Tallet A, Alzieu C, et al.: Clinical outcome in patients with locally advanced bladder carcinoma treated with conservative multimodality therapy. *Urology.* 2004; 64: 488-93.
- Soulié M, Straub M, Gamé X, Seguin P, De Petriconi R, Plante P, et al.: A multicenter study of the morbidity of radical cystectomy in select elderly patients with bladder cancer. *J Urol.* 2002; 167: 1325-8.
- Chang SS, Alberts G, Cookson MS, Smith JA Jr: Radical cystectomy is safe in elderly patients at high risk. *J Urol.* 2001; 166: 938-41.
- Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Cai J, Miranda G, Lieskovsky G, et al.: Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer.* 2005; 104: 36-43.
- Kulovac B, Aganovic D, Prcic A: Radical cystectomy early postoperative complications and mortality rate. *Med Arh.* 2005; 59: 358-9.
- Soloway MS, Lopez AE, Patel J, Lu Y: Results of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and the effect of chemotherapy. *Cancer.* 1994; 73: 1926-31.
- Gamé X, Soulié M, Seguin P, Vazzoler N, Tollon C, Pontonnier F, et al.: Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. *Eur Urol.* 2001; 39: 525-9.
- Stroumbakis N, Herr HW, Cookson MS, Fair WR: Radical cystectomy in the octogenarian. *J Urol.* 1997; 158: 2113-7.
- Ogawa A, Yanagisawa Y, Nakamoto T, Wajiki M, Hirabayashi N, Nakama M: Treatment of bladder carcinoma in patients more than 80 years old. *J Urol.* 1985; 134: 889-91.
- Lodde M, Palermo S, Comploj E, Signorello D, Mian C, Lusuardi L, et al.: Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2005; 47: 773-8; discussion 778-9.
- Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, Dellis A, Liakouras C, Skolarikos A: Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology.* 2005; 66: 299-304.
- May M, Fuhrer S, Braun KP, Brookman-Amissah S, Richter W, Hoschke B, et al.: Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. *Int Braz J Urol.* 2007; 33: 764-73; discussion 774-6.
- Solsona E, Iborra I, Ricós JV, Monrós JL, Dumont R: Feasibility of transurethral resection for muscle-infiltrating carcinoma of the bladder: prospective study. *J Urol.* 1992; 147: 1513-5.
- Herr HW: Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 89-93.
- Quek ML, Stein JP, Daneshmand S, Miranda G, Thangathurai D, Roffey P, et al.: A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy. *J Urol.* 2006; 175: 886-9; discussion 889-90.
- Mydlo JH, Weinstein R, Shah S, Solliday M, Macchia RJ: Long-term consequences from bladder per-

foration and/or violation in the presence of transitional cell carcinoma: results of a small series and a review of the literature. *J Urol.* 1999; 161: 1128-32.

21. Collado A, Chéchile GE, Salvador J, Vicente J: Early complications of endoscopic treatment for superficial

bladder tumors. *J Urol.* 2000; 164: 1529-32.

22. Calabrò F, Sternberg CN: Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009; 55: 348-58.

Endereço para correspondência:

Dr. Oscar Rodríguez Faba

C/ Cartagena, 340-350

Barcelona, 08025, Spain

Fax: + 34 9 3416-9730

E-mail: orodriguez@fundacio-puigvert.es

Aceito, após revisão:

7 de julho de 2010

COMENTÁRIOS DO EDITOR

Os tratados apenas por RTU. A cuidadosa revisão dessa amostra por um patologista com experiência em oncologia genitourinária é essencial para confirmar a invasão do tumor na camada muscular própria e descartar a presença de características patológicas adversas, como invasão linfática ou histologia micropapilar.

Em resumo, continua claramente a existir um subgrupo de pacientes com câncer de bexiga com invasão muscular para os quais a cistectomia não é uma opção viável devido às comorbidades

associadas ou devido à sua recusa em realizar uma intervenção cirúrgica agressiva. Nestes pacientes, os médicos devem adequar as opções de tratamento com base nas características do paciente e do próprio tumor.

Dr. Philippe E. Spiess

EDepartamento de Oncologia Interdisciplinar
Moffitt Câncer Center
Universidade do Sul da Flórida
Tampa, Flórida, EUA
E-mail: Philippe.Spiess@moffitt.org

Determinação Conjunta da Expressão da Neurod1, da Cromogranina-A, do KI67 e do Receptor Androgênico em Neoplasias da Próstata Tratadas Cirurgicamente

L. Cindolo, M. Cantile, R. Franco, P. Chiodini, G. Schiavo, I. Forte, I. Zlobec, L. Salzano, G. Botti, S. Gidaro, L. Terracciano, C. Cillo

Departamento de Urologia, S. Pio do Hospital Pietrelcina, Vasto, Itália (LC, SG), Departamento de Medicina Clínica e Experimental (MC, CC), Universidade Federico II, Nápoles, Itália, Patologia Cirúrgica (RF, IF), Instituto Nacional do Câncer G. Pascale, Nápoles, Itália, Departamento de Medicina Saúde Pública (PC), Segunda Universidade, Nápoles, Itália, Instituto de Patologia (GS, IZ, LT, CC), Universidade de Basileia, Basileia, Suíça, Departamento de Urologia (LS), Hospital G. Rummo, Benevento, Itália, Departamento de Ciências Cirúrgicas e Experimentais (SG), Universidade de Chieti-Pescara, Chieti, Itália.

Objetivo: A diferenciação neuro-endócrina é uma característica do câncer da próstata. O objetivo do estudo foi detectar simultaneamente a expressão de marcadores neuro-endócrinos relacionados, utilizando o método do micro-arranjo de tecido prostático (tissue microarray ou TMA).

Materiais e métodos: O foco do nosso estudo foi a detecção simultânea das expressões da NeuroD1, da Cromogranina-A (ChrA), do Receptor Androgênico (RA) e de Ki-67, por imuno-histoquímica, utilizando o método do micro-arranjo de tecido de neoplasia prostática. Os dados foram analisados com a versão 8.2 do SAS (SAS Inc, Cary, NC). As relações entre as expressões de NeuroD1, ChrA e RA, assim como as características dos pacientes, foram investigadas por análise de regressão logística multivariada. As distribuições da progressão da doença e da sobrevida global (SG) foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier.

Resultados: Houve reatividade tecidual para NeuroD1, ChrA e RA em 73%, 49% e 77% dos casos avaliados, respectivamente. Em relação à sobrevida global, ocorreram 87 óbitos e 295 pacientes vivos/não relatados (mediana de 6 anos de seguimento). Setenta e sete casos de progressão da doença foram registrados em uma mediana de 5,4 anos de seguimento. Observou-se correlação significativa entre as expressões de NeuroD1, ChrA e RA ($p < 0,001$ e $p < 0,03$, respectivamente). Adicionalmente, na análise multivariada, a ChrA mostrou-se fortemente associada ao score de Gleason e à expressão de Ki67 ($p < 0,009$ e $p < 0,0052$, respectivamente). A análise de sobrevida não mostrou associação entre os marcadores, tanto em relação à sobrevida global como à sobrevida especificamente relacionada ao câncer.

Conclusões: Os resultados destacam que a NeuroD1, a Cromogranina-A e os receptores androgênicos encontram-se fortemente associados, embora suas expressões não se correlacionem com a sobrevida global ou a progressão da doença.

Palavras-chave: *prostatic neoplasms; neuroendocrine cells; neurod1 protein; ki-67 antigen; chromogranin A, receptors, androgen prognosis.*

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CP) é a neoplasia mais comum dos países ocidentais e a segunda maior causa de morte relacionada ao câncer em homens (1,2). O curso clínico deste tipo de neoplasia é frequentemente desfavorável devido à mudança do status de andrógeno-dependente para hormônio-refratário. Tal mudança no curso clínico relaciona-se a um forte aumento em sua agressividade biológica e à diminuição significativa na sobrevida (3). Apenas alguns estudos com quimioterapia à base de docetaxel relataram resultados em termos de sobrevida, controle da dor, qualidade de vida e progressão da doença em pacientes com câncer de próstata metastático castração-resistente (CPCR) (4,5), embora o risco citotóxico da quimioterapia deva ser individualmente avaliado. Mais recentemente, a presença da diferenciação neuro-endócrina (DNE) tem sido considerada como uma variável associada ao desenvolvimento do CPCR (6,7) durante a história natural deste tipo de neoplasia. Em geral, as células de um tumor neuro-endócrino (NE) puro não expressam receptores androgênicos (RA), são resistentes à terapia de privação androgênica e não proliferam em resposta aos andrógenos (8). As interações epiteliais autócrinas-parácrinas e/ou a transdiferenciação são os mecanismos pelos quais as células NE agem na homeostase do CP (9).

A detecção precoce da atividade NE em adenocarcinomas da próstata poderia sugerir, ou mesmo antecipar, o diagnóstico precoce de comportamento refratário aos hormônios justificando, assim, mudanças nas abordagens terapêuticas. Infelizmente, o diagnóstico e a quantificação da atividade das células NE prostáticas ainda permanece um problema. A cromogranina A (ChrA), que apresenta expressão consistente durante a diferenciação das células NE (8), é o marcador mais frequentemente utilizado para detectar a diferenciação NE em pacientes com CP, tanto a nível tecidual quanto sérico (10,11).

Contudo, as diferenças entre os testes de detecção da ChrA sérica têm mostrado taxa significativa de discordância, sugerindo que os kits comerciais utilizados poderiam trazer informações contraditórias (12). Além disso, a ChrA tecidual não tem significância prognóstica em pacientes com metástase óssea de adenocarcinoma prostático (13). Outros marcadores NE (tais como CD56 tecidual e sinaptofisina) acrescentaram pouca informação em relação à aquisição do fenótipo NE na próstata humana (14). A enolase neurônio-específica (ENE) poderia tornar-se um importante marcador de progressão tumoral e servir como um preditor de sobrevida, juntamente com parâmetros clínicos, embora apenas em neoplasias prostáticas hormônio-refratárias avançadas (15,16). Estas evidências destacam que a identificação de novos marcadores diagnósticos e prognósticos é relevante para o manejo clínico de pacientes com CP, especialmente em relação à diferenciação neuro-endócrina. Após a identificação das características neurogênicas da região genômica 2q31-33 (locus HOX D), a qual contém os genes envolvidos com a conversão celular epitelial-neuronal (17), nós investigamos o papel da NeuroD1 em próstatas humanas normais e neoplásicas. Relatamos previamente que a NeuroD1 tecidual correlaciona-se com os indicadores de malignidade em CP pouco a moderadamente diferenciados e que poderia estar envolvida na fisiopatologia da diferenciação neuro-endócrina dessa neoplasia (14). Neste estudo, reportamos uma análise imuno-histoquímica utilizando um micro-arranjo tecidual (tissue micro array ou TMA), contendo um grande número de diferentes amostras de câncer de próstata, a fim de verificar a relevância prognóstica da NeuroD1 em conjunto com a reatividade tecidual da ChrA, RA e Ki67 e suas correlações.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliados, retrospectivamente, 732 pacientes (membros do Plano de Saúde

da Fundação Kaiser) com adenocarcinoma da próstata clinicamente localizado, tratados por prostatectomia radical ou ressecção transuretral (diagnóstico incidental) em um dos dois Hospitais Kaiser, em Portland (OR, EUA), entre 1971 e 1996. O protocolo completo do estudo, incluindo o acesso aos blocos e lâminas, foi revisado e aprovado pelo Comitê para a Proteção Humana do Kaiser Permanente, em Portland, OR. Todos os identificadores dos pacientes foram substituídos por números exclusivos e vinculados aos respectivos identificadores originais em arquivo único mantido sob alta segurança. Os prontuários médicos da coorte inteira foram resumidos de uma só vez, entre 1999 e 2001, para garantir critérios uniformes para o diagnóstico, progressão e estadiamento.

A seleção e classificação das amostras, assim como o manejo e o acompanhamento dos pacientes, foram extensivamente descritos em outro momento (18). Antes de 1992 (era pré-PSA), a progressão da doença era definida clinicamente com base nos resultados de cintilografia óssea, radiografia de tórax e/ou exame de toque retal. Após 1992, a progressão passou a ser definida pelo aumento das concentrações séricas de PSA em determinações seriadas feitas após um valor nadir de PSA pós-operatório (18). Foram excluídos os pacientes com doença N + ou M + no momento do diagnóstico, aqueles tratados com terapia hormonal neo-adjuvante ou pós-operatória ou, ainda, os que receberam quimioterapia. Como controle, a hiperplasia prostática benigna (HPB) foi avaliada em 89 amostras (não incluídas na análise).

Desenho do micro-arranjo tecidual

O TMA para as amostras de neoplasia prostática foi construído como já descrito anteriormente (18,19). Resumidamente, um fragmento (diâmetro de 0,6 mm) foi retirado da região menos diferenciada dos tumores prostáticos prévia e individualmente preparados em parafina (blocos doadores) e precisamente disposto em um novo bloco receptor de parafina (35-20 mm) utilizando um instrumento de precisão

customizado (Beecher Instruments, Silver Spring, MD). Os fragmentos foram colocados em um dos dois blocos receptores que definiram a replicação de TMA. Foram construídas seis réplicas de TMA, com um conjunto idêntico de tumores. Após a construção do bloco, cortes de 5 mm foram feitos em micrótomo. Originalmente, 732 blocos doadores foram disponibilizados para a construção deste TMA. Amostras de 74 tumores não puderam ser incluídas no estudo devido a dados incompletos de seguimento, à falta de tumor na amostra preparada (erro amostral), a tecidos danificados (artefatos devidos ao calor ou esmagamento da amostra) ou à total falta de tecido em algumas posições do arranjo (espaços vazios). O número de pacientes variou entre as análises dos marcadores individuais devido à variabilidade do número de amostras que puderam ser interpretadas nos cortes consecutivos. A presença de tecido neoplásico nas amostras preparadas foi verificada em um corte com hematoxilina-eosina. Todos os dados deste estudo foram baseados na análise de 658 amostras de adenocarcinoma da próstata.

Imuno-histoquímica

Cortes dos blocos de TMA (4 µm) foram transferidos para um sistema de lâmina revestida com adesivo (Instrumedics Inc, Hackensack, NJ, EUA). Após a incubação, realizou-se a imunodeteção com o método padrão do complexo avidina-biotina (LSAB-DAKO; Glostrup, Dinamarca, e DAB; Vector Laboratories, Burlingame, CA). As lâminas foram imuno-analisadas para NeuroD1 (sc-20805, 1:150; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA), Ki-67 (MIB1, 1:800; Dako, Glostrup, Dinamarca), cromogranina A (DAK-A3, 1:100; Dako, Milão, Itália) e receptores androgênicos (clone RA 441 1:300 DAKO, Glostrup, Dinamarca).

Cortes corados de TMA foram avaliados por patologistas utilizando critérios uniformes. A expressão de marcadores isolados foi registrada como negativa/positiva, considerando-se a expressão em tecidos normais versus neoplásicos, sendo as discrepâncias resolvidas em uma análise de revisão conjunta.

Avaliou-se a fração de células imuno-histoquimicamente positivas por fragmento. A neuro D1 foi classificada como 0%, 1-50%, > 50%; cromogranina A foi classificada como 0-4%, 5-9%, ≥ 10%. Para Ki67 e Receptores Androgênicos apenas a coloração do núcleo foi considerada. Os RAs foram classificados como 0-10%, 11-50% e > 50%, enquanto Ki67 foi visualmente classificado e estratificado em dois grupos (baixo: ≤ 10%; alto > 10%) (18). Os valores de corte utilizados nas análises foram selecionados com base no melhor efeito discriminatório possível.

Análise estatística

Os dados foram analisados com a versão 8.2 do SAS (SAS Inc, Cary, NC). Um valor bicaudal de $P < 0,05$ foi considerado significativo. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão e comparadas com ANOVA. As variáveis categóricas foram expressas como número ou porcentagem e comparadas pelo teste exato de Fisher. As relações entre as expressões de NeuroD1, ChrA e RA e as características clínicas dos pacientes foram investigadas por análise de regressão logística multivariada. As distribuições da progressão da doença e da sobrevida global (SG) foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

As principais características clínico-patológicas das biópsias estão listadas na Tabela 1. Os dados de acompanhamento da progressão da doença (mediana de 5,4; intervalo de 0,5-20 anos) foram disponibilizados em 631 casos. Para a sobrevida global, foram utilizados os dados de 623 pacientes (mediana de 6; intervalo de 2-20 anos). O escore de Gleason foi aplicado para todas as amostras de adenocarcinoma prostático no TMA (658 fragmentos), as quais foram classificadas como bem, moderadamente ou pouco diferenciadas (Gleason < 7, 7, e > 7, respectivamente). O escore

mostraram que o escore de Gleason (dados não apresentados) e os níveis de Ki67 tiveram influência significativa nos parâmetros de sobrevida ($p < 0,001$), enquanto a ChrA ($p = 0,7$), o RA ($p = 0,8$) NeuroD1 ($p = 0,7$) não mostraram

Tabela 1. Principais achados clínicos e patológicos em 658 pacientes.

Características	n (%) *
Mediana de idade (variação), years	65 (45-92)
Cirurgia	
PR	589 (89)
RTU	71 (11)
Escore de Gleason	
< 7	378 (57,5)
7	224 (34,0)
> 7	56 (8,5)
Estadiamento	
pT2	467 (71,0)
pT3	105 (16,0)
pT4	27 (4,1)
pTx	59 (9,0)
PIN de alto grau	25 (3,8)
Invasão perineural	270 (41,0)
Invasão da vesícula seminal	35 (5,3)
Invasão uretral	42 (6,4)
NeuroD1	
Ausente	107 (26,2)
Intermediário	130 (31,8)
Alto	172 (42,1)
ChrA	
Baixo	358 (57,0)
Intermediário	165 (26,3)
Alto	105 (16,7)
RA	
Baixo	142 (38,1)
Intermediário	131 (35,1)
Alto	100 (26,8)
Ki67	
Baixo	459 (85,5)
Alto	78 (14,5)

* Dados da tabela em números absolutos e porcentagens, exceto para a idade.

Abreviações: PR = prostatectomia radical; RTU = ressecção transuretral; PIN = neoplasia intraepitelial prostática; ChrA = cromogranina-A; RA = receptor androgênico; Ki67 = índice de marcação de Ki67.

de Gleason e o estadiamento patológico foram altamente preditivos da progressão ($p < 0,0001$) e da sobrevida global ($p < 0,0001$).

Imuno-histoquímica

Um total de 409 fragmentos de CP foi disponibilizado para se detectar a expressão da

proteína NeuroD1. Entre elas, 302 (73%) mostraram coloração citoplasmática positiva para NeuroD1 (Tabela 1). Apenas alguns casos mostraram tênue coloração do núcleo. Os resultados de acordo com o escore de Gleason estão na Tabela 2. A expressão da NeuroD1 mostrou significativa associação com as expressões de ChrA ($p < 0,001$) e de RA ($p < 0,004$) (Tabela 3). Apenas 3/89 (3%) dos casos de HPB mostraram fraca positividade. Falha de análise ocorreu em 249 casos, na maioria por falta de credibilidade na coloração ou devido à ausência de tecidos ou amostras perdidas/danificadas.

Dos 628 fragmentos de CP utilizados para determinação da expressão da ChrA, 270 (43%)

mostraram coloração positiva de moderada a alta (Tabela 1). Para a ChrA, 30 casos foram considerados sem valor para análise por falta de tecido ou devido a problemas técnicos. A análise imuno-histoquímica revelou positividade citoplasmática, enquanto que 206 casos foram completamente negativos. Vinte casos de HPB apresentaram positividade focal. Os resultados conforme o escore de Gleason estão apresentados na Tabela 3. A expressão da ChrA apresentou associação com o escore de Gleason, a NeuroD1, o RA e o índice de Ki67 ($p = 0,002$, $p < 0,001$, $p = 0,004$ e $p < 0,001$, respectivamente) (Tabelas 2 e 3).

A coloração para RA foi avaliada em 373 fragmentos de CP (Tabela 1), apresentando

Tabela 2. Padrão de expressão dos marcadores de acordo com grupos patológicos homogêneos de pacientes definidos pelo Escore de Gleason *

Marcadores patológicos	Gleason < 7	Gleason = 7	Gleason > 7	p
NeuroD1 (<i>faltantes: n = 249</i>)				0,547
Ausente	69 (28,9)	31 (22,6)	7 (21,2)	
Intermediário	77 (32,2)	43 (31,4)	10 (30,3)	
Alto	93 (38,9)	63 (46,0)	16 (48,5)	
ChrA (<i>faltantes: n = 30</i>)				0,002
Baixo	216 (59,5)	126 (58,3)	16 (32,7)	
Intermediário	97 (26,7)	51 (23,6)	17 (34,7)	
Alto	50 (13,8)	39 (18,1)	16 (32,7)	
RA (<i>faltantes: n = 285</i>)				0,142
Baixo	79 (36,1)	54 (43,5)	9 (30,0)	
Intermediário	78 (35,6)	37 (29,8)	16 (53,3)	
Alto	62 (28,3)	33 (26,6)	5 (16,7)	
Ki67 (<i>faltantes: n = 121</i>)				< 0,001
Baixo	282 (91,6)	147 (80,3)	30 (65,2)	
Alto	26 (8,4)	36 (19,7)	16 (34,8)	

* Dados da tabela em números absolutos e porcentagens.

Abreviações: ChrA = cromogranina-A; RA = receptor androgênico; Ki67 = índice de marcação de Ki67.

Tabela 3. Matriz de correlação de Spearman da reatividade tecidual dos marcadores *

	NeuroD1	ChrA	RA	Ki67
NeuroD1	-	0,187 (< 0,001)	0,189 (0,004)	0,013 (0,806)
ChrA	-	-	0,151 (0,004)	0,164 (< 0,001)
RA	-	-	-	0,091 (0,115)
Ki67	-	-	-	-

* Dados da tabela em coeficientes de correlação e valores de p.

Abreviações: ChrA = cromogranina-A; RA = receptor androgênico; Ki67 = índice de marcação da Ki67.

localização predominantemente nuclear. Detectou-se reatividade tecidual baixa, média e alta para RA (38%, 35% e 27%, respectivamente). A expressão do RA mostrou associação com a NeuroD1 e a ChrA ($p = 0,004$ e $p = 0,004$, respectivamente).

Alto índice de marcação de Ki67 foi encontrado em 14,5% de 537 fragmentos avaliadas (121 casos desprezados) e foi significativamente associado com elevada expressão da ChrA ($p < 0,001$) (Tabela 3). A análise univariada mostrou associação da ChrA e Ki67 com o escore de Gleason ($p = 0,002$ e $p < 0,001$) (Tabela 2). Com exceção dos receptores androgênicos, a análise multivariada mostrou todos os marcadores em significativa tendência de associação com o escore de Gleason (Tabela 4). A coloração positiva tanto da ChrA, do RA, como da NeuroD1 não se mostrou associada à invasão tumoral das vesículas seminais, da uretra ou à invasão perineural.

As curvas do modelo de Kaplan-Meier

qualquer influência significativa sobre os índices livre de progressão (Figura 1) e sobrevida global (dados não apresentados).

COMENTÁRIOS

Apesar de diversos estudos imuno-histoquímicos revelarem a presença de células NE em quase todos os adenocarcinomas da próstata (20), sua relevância prognóstica permanece controversa (21). A diferenciação neuroendócrina (identificada principalmente pela coloração positiva para ChrA) parece ser um importante preditor de falha do tratamento após prostatectomia radical em CP clinicamente localizado (21-23) e com baixo escore de Gleason (23). Contudo, o fato da atividade NE ainda ser difícil de se detectar, uma vez que o conhecimento da fisiopatologia da diferenciação neuroendócrina permanece obscuro, leva-nos à busca de novos biomarcadores (14).

*Tabela 4. Análise multivariada de associação com os marcadores, distribuída de acordo com grupos patológicos homogêneos **

	<i>NeuroD1</i>	<i>ChrA</i>	<i>AR</i>	<i>Ki67</i>
Idade, ano	0,99 (0,96-1,01)	0,99 (0,97-1,01)	0,99 (0,97-1,02)	1,00 (0,96-1,03)
Escore de Gleason ^				
< 7 (referência)				
7	1,44 (0,96-2,16)	1,06 (0,75-1,49)	0,77 (0,50-1,17)	2,53 (1,44-4,45)
> 7	1,72 (0,82-3,61)	2,88 (1,59-5,22)	0,92 (0,45-1,91)	4,86 (2,21-10,7)
Estadiamento				
pT2 (referência)				
pT3	0,99 (0,57-1,73)	1,02 (0,67-1,56)	1,03 (0,62-1,73)	0,87 (0,43-1,73)
pT4	0,70 (0,28-1,75)	1,14 (0,52-2,54)	0,93 (0,34-2,53)	1,76 (0,67-4,68)
pTx	0,91 (0,47-1,76)	0,71 (0,38-1,32)	0,94 (0,48-1,87)	2,24 (0,95-5,27)
Invasão perineural				
<i>Sim vs Não</i>	0,87 (0,59-1,27)	1,23 (0,89-1,69)	1,19 (0,80-1,77)	1,49 (0,89-2,51)

* *Dados da tabela são OR e intervalos de confiança de 95%. ^ p para o teste de tendência < 0,05 para NeuroD1, ChrA e Ki67.*

Abreviações: ChrA = cromogranina-A; RA = receptor androgênico; Ki67 = índice de marcação da Ki67.

Previamente, investigamos os efeitos do AMPc sobre as linhagens celulares epiteliais do câncer de próstata e detectamos uma variação significativa da expressão do gene HOX-D, além de termos identificado a área a montante do locus HOX-D no cromossomo 2q31-33 como potencialmente envolvida em um programa neurogênico ligado à DNE (17).

Entre os genes localizados nesta área genômica, a expressão da NeuroD1 mostrou-se relacionada ao CP (14). Novas evidências vêm reforçando a utilização de fatores de transcrição pró-neural, incluindo a NeuroD1, como biomarcadores de câncer (24), sugerindo que o início aberrante de programas de diferenciação pode representar uma vantagem seletiva. Um fato que corrobora fortemente nossos achados é a observação de que os marcadores de transdiferenciação neural durante a progressão para doença metastática, em diferentes modelos de CP (linhagens celulares neoplásicas derivadas de humanos, tumores de camundongos transgênicos e amostras de pacientes), mostraram-se associados a mudanças na expressão dos fatores de transcrição ativadores beta-Helix-Loop-Helix, incluindo o Hes6 e o Ascl1 (24).

A ativação de fatores de transcrição pró-neural pode muito bem ser um passo crucial para a progressão do CP, mesmo em casos sem tratamento prévio. Utilizando micro-arranjo tecidual, comparamos diferentes marcadores NE em pacientes com adenocarcinoma da próstata submetidos a prostatectomia radical. O ensaio imuno-histoquímico (EIH) mostrou nível muito baixo de expressão de marcadores NE na HPB (dados não apresentados), como já havia sido previamente relatado (14). Por outro lado, nos casos com neoplasia, encontramos maior prevalência da expressão de NeuroD1 (73% dos casos), de Ki-67 (85%) e de RA (62%), em relação à expressão da ChrA (42%). Neste estudo, todos os marcadores mostraram-se mútua e fortemente associados (Tabelas 2 e 3).

As bem documentadas correlações entre a expressão de Ki-67 e as características agressivas

do adenocarcinoma da próstata (18,23,25,26) foram aqui confirmadas por sua significativa associação com o escore de Gleason, a expressão da ChrA e a sobrevida. Por outro lado, a ausência de correlação com a NeuroD1 e o RA (Figura 2) pode ser explicada pelo fato de o Ki-67 ser um marcador de proliferação celular, enquanto a NeuroD1 e o RA estão implicados na via de diferenciação neuro-endócrina (9,14,27,28).

As evidências a favor de associações significativas entre ChrA, NeuroD1 e RA sugerem que suas expressões, provavelmente, não estejam simplesmente correlacionadas, mas também que seu significado biológico ainda permanece obscuro. Pode-se especular quanto às suas relações funcionais na indução ou na manutenção da atividade neuro-endócrina ou da diferenciação neuroendócrina no adenocarcinoma prostático.

No grupo de baixo grau (escore de Gleason < 7), a NeuroD1 e a ChrA foram detectadas em 71,1% e 40,5% dos casos, respectivamente. Em nossa opinião, essa observação é interessante e sugere que a NeuroD1 poderia estar ativada na gênese tumoral da próstata e que, provavelmente, possa ser um marcador mais preciso de células transdiferenciadas ou de células predispostas à DNE precoce.

Novos experimentos seriam necessários para demonstrar que um painel diagnóstico integrado (por exemplo, dopa-decarboxilase, a-metilacil-CoA racemase, receptores IL-8) deva ser proposto para a detecção precoce da atividade NE (9).

Uma limitação de nosso estudo refere-se aos valores de corte utilizados nas análises, selecionados com base no melhor efeito discriminatório possível, o que poderia predispor a resultados falsos positivos.

No entanto, como pode ser visto na Figura 1, apenas a expressão de Ki67 surgiu como uma importante variável prognóstica entre os marcadores testados com fins prognósticos. Uma constatação clara do estudo foi a fácil identificação do alto ou baixo

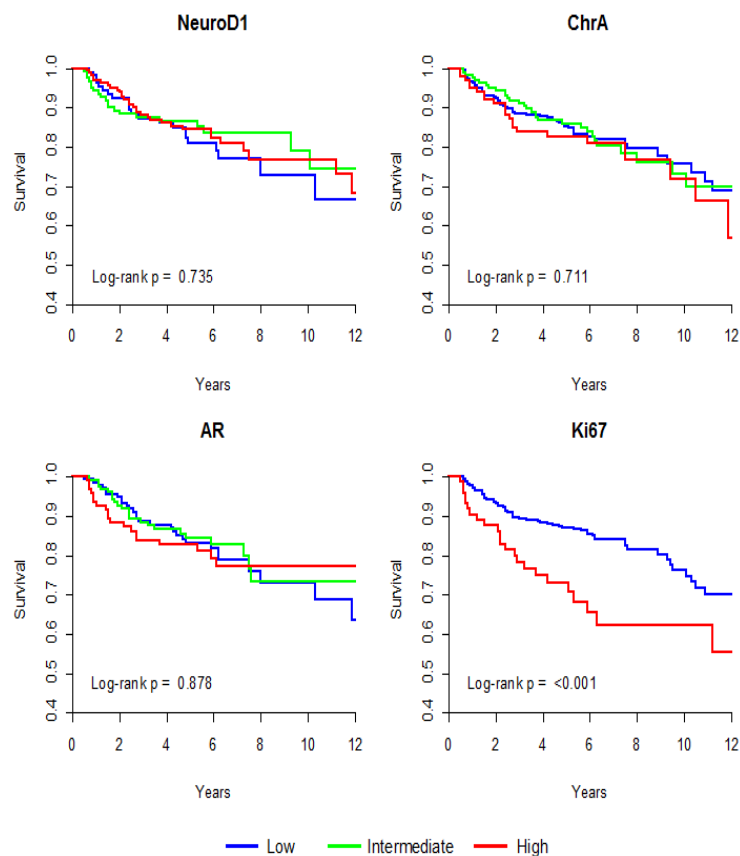


Figure 1 - Sobrevida livre de progressão de acordo com a reatividade tecidual dos marcadores. ChrA = Cromogranina-A, RA = receptor androgênico, Ki67 = Índice de Marcação da Ki67. No primeiro painel, a linha azul refere-se ao grupo sem reatividade tecidual da NeuroD1, indicada como “baixa”.

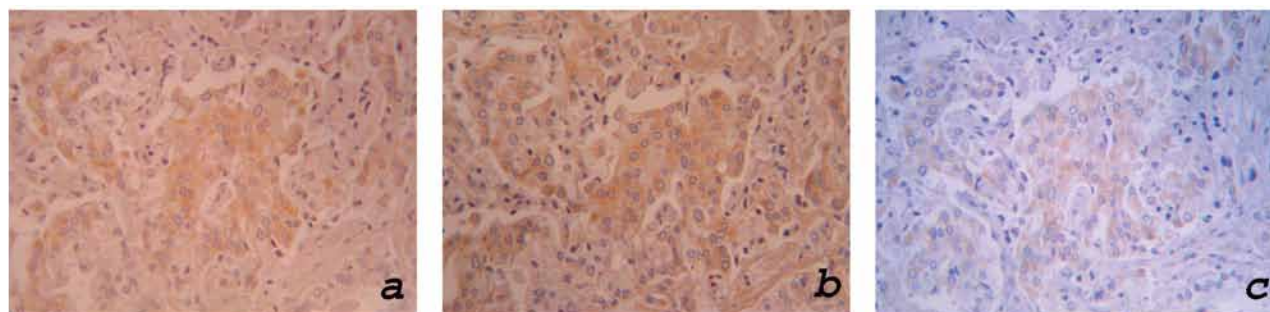


Figure 2 - Lâminas seqüenciais do mesmo câncer de próstata Gleason-4, mostrando elevada positividade para Cromogranina-A (A) e NeuroD1 (B), com ausência de expressão de receptores androgênicos (C). Coloração imuno-histoquímica, 40 x.

risco de progressão dos pacientes com CP, onde a maioria deles ficou no grupo intermediário para todos os marcadores. Este grupo intermediário inclui uma fração significativa de pacientes que experimentam progressão da doença, o que nos leva à necessidade de ter marcadores adicionais.

Além disso, utilizamos uma série histórica de pacientes tratados cirurgicamente (1971-1996; membros do Plano de Saúde da Fundação Kaiser) para a avaliação da significância prognóstica e das relações entre os marcadores. A probabilidade de influências devido à seleção de pacientes,

tratamento cirúrgico, dados de seguimento e qualidade dos tecidos não é desprezível. Por outro lado, o longo tempo de seguimento (mediana de quase 6 anos, com o maior tempo de seguimento acima de 12 anos) é um argumento interessante, sugerindo que as células do CP possam permanecer latentes por longos períodos de tempo (a progressão do CP também pode iniciar-se após 10 anos da prostatectomia). Finalmente, faltam dados referentes à forma como a progressão foi detectada (por meio do PSA pré-operatório e ao longo do seguimento ou de exames de imagem tradicionais), não se permitindo inferir qualquer possível relação entre o tipo de progressão, valores de PSA, marcadores NE e prognóstico.

CONCLUSÕES

Nosso estudo destaca a utilidade do micro arranjo tecidual para avaliação eficiente de candidatos a marcadores prognósticos do adenocarcinoma prostático. Enquanto alguns resultados confirmam achados anteriores, segundo nosso conhecimento é primeira vez que ChrA, RA e NeuroD1 foram avaliados em conjunto em um micro arranjo tecidual de próstata. A ausência de associação entre a reatividade tecidual da ChrA, do RA e da NeuroD1 com a sobrevida sugere que estes não podem ser considerados como marcadores prognósticos em pacientes com CP tratados cirurgicamente. No entanto, a melhor identificação da diferenciação neuro-endócrina poderia nos dizer algo mais sobre uma melhor taxa de resposta após um esquema de quimioterapia com carboplatina-etoposídeo (29).

Adicionalmente, a maior reatividade da NeuroD1 em relação à ChrA sugere, por exemplo, seu possível uso como alvo para a terapia com oligonucleotídeos anticomplementares (30).

REFERÊNCIAS

1. Prostate Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008: Globocan 2002. Available at <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/prostate.asp> Last access 11 Nov. 2010.
2. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al.: Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.
3. Schröder FH: Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms. *Eur Urol.* 2008; 53: 1129-37.
4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1502-12.
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1513-20.
6. Jiborn T, Bjartell A, Abrahamsson PA: Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma during hormonal treatment. *Urology.* 1998; 51: 585-9.
7. Hirano D, Okada Y, Minei S, Takimoto Y, Nemoto N: Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. *Eur Urol.* 2004; 45: 586-92; discussion 592.
8. Kokubo H, Yamada Y, Nishio Y, Fukatsu H, Honda N, Nakagawa A, et al.: Immunohistochemical study of chromogranin A in Stage D2 prostate cancer. *Urology.* 2005; 66: 135-40.
9. Cindolo L, Cantile M, Vacherot F, Terry S, de la Taille A: Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: from lab to bedside. *Urol Int.* 2007; 79: 287-96.

10. Vashchenko N, Abrahamsson PA: Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: implications for new treatment modalities. *Eur Urol.* 2005; 47: 147-55.
11. Sciarra A, Gentile V, Monti S, Dattilo C, Gomez AA, Salciccia S, et al.: Comparison of chromogranin A, insulin-like growth factor 1 and prostate-specific antigen serum markers in prostate adenocarcinoma and benign prostatic hyperplasia. *Urol Int.* 2008; 80: 68-73.
12. Zitella A, Berruti A, Destefanis P, Mengozzi G, Torta M, Ceruti C, et al.: Comparison between two commercially available chromogranin A assays in detecting neuroendocrine differentiation in prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *Clin Chim Acta.* 2007; 377: 103-7.
13. Yamada Y, Nakamura K, Aoki S, Taki T, Matsubara H, Sai S, et al.: Is neuroendocrine cell differentiation detected using chromogranin A from patients with bone metastatic prostate cancer a prognostic factor for outcome? *Oncol Rep.* 2006; 15: 1309-13.
14. Cindolo L, Franco R, Cantile M, Schiavo G, Liguori G, Chiodini P, et al.: NeuroD1 expression in human prostate cancer: can it contribute to neuroendocrine differentiation comprehension? *Eur Urol.* 2007; 52: 1365-73.
15. Hvamstad T, Jordal A, Hekmat N, Paus E, Fosså SD: Neuroendocrine serum tumour markers in hormone-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2003; 44: 215-21.
16. Berruti A, Dogliotti L, Mosca A, Bellina M, Mari M, Torta M, et al.: Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma. *Cancer.* 2000; 88: 2590-7.
17. Cantile M, Kisslinger A, Cindolo L, Schiavo G, D'Antò V, Franco R, et al.: cAMP induced modifications of HOX D gene expression in prostate cells allow the identification of a chromosomal area involved in vivo with neuroendocrine differentiation of human advanced prostate cancers. *J Cell Physiol.* 2005; 205: 202-10.
18. Zellweger T, Ninck C, Mirlacher M, Anefeld M, Glass AG, Gasser TC, et al.: Tissue microarray analysis reveals prognostic significance of syndecan-1 expression in prostate cancer. *Prostate.* 2003; 55: 20-9.
19. Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, Bärklund M, Schraml P, Leighton S, et al.: Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med.* 1998; 4: 844-7.
20. Abrahamsson PA, Wadström LB, Alumets J, Falkmer S, Grimelius L: Peptide-hormone- and serotonin-immunoreactive cells in normal and hyperplastic prostate glands. *Pathol Res Pract.* 1986; 181: 675-83.
21. Komiya A, Suzuki H, Imamoto T, Kamiya N, Nihei N, Naya Y, et al.: Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. *Int J Urol.* 2009; 16: 37-44.
22. Revelos K, Petraki C, Scorilas A, Stefanakis S, Malovrouvas D, Alevizopoulos N, et al.: Correlation of androgen receptor status, neuroendocrine differentiation and angiogenesis with time-to-biochemical failure after radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer. *Anticancer Res.* 2007; 27: 3651-60.
23. May M, Siegsmund M, Hammermann F, Loy V, Gunia S: Prognostic significance of proliferation activity and neuroendocrine differentiation to predict treatment failure after radical prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol.* 2007; 41: 375-81.
24. Vias M, Massie CE, East P, Scott H, Warren A, Zhou Z, et al.: Pro-neural transcription factors as cancer markers. *BMC Med Genomics.* 2008; 1: 17.
25. Laitinen S, Martikainen PM, Tolonen T, Isola J, Tammela TL, Visakorpi T: EZH2, Ki-67 and MCM7 are prognostic markers in prostatectomy treated patients. *Int J Cancer.* 2008; 122: 595-602.
26. Rubio J, Ramos D, López-Guerrero JA, Iborra I, Collado A, Solsona E, et al.:

Immunohistochemical expression of Ki-67 antigen, cox-2 and Bax/Bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 2005; 48: 745-51.

27. Zelivianski S, Verni M, Moore C, Kondrikov D, Taylor R, Lin MF: Multipathways for transdifferentiation of human prostate cancer cells into neuroendocrine-like phenotype. *Biochim Biophys Acta.* 2001; 1539: 28-43.

28. Yuan TC, Veeramani S, Lin MF: Neuroendocrine-like prostate cancer cells:

neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma cells. *Endocr Relat Cancer.* 2007; 14: 531-47.

29. Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di Palma M, Escudier B, Bossi A, et al.: Combining carboplatin and etoposide in docetaxel-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer: a prospective study evaluating also neuroendocrine features. *Ann Oncol.* 2009; 20: 703-8.

30. Hadaschik BA, Sowery RD, Gleave ME: Novel targets and approaches in advanced prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2007; 17: 182-7.

Aceito, após revisão:

28 de agosto de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Luca Cindolo

Departamento de Urologia

“S. Pio da Pietrelcina” Hospital

Via C. De Lellis, 1

Vasto, 66054, Itália

E-mail: lucacindolo@virgilio.it

SUVVIA®

sildenafil citrato

A nova alternativa para tratamento da disfunção erétil¹



- Uma ereção **bem sucedida** e com **rigidez** é conseguida com a sildenafil^{2,3,4}
- O início de ação para a realização de uma ereção bem sucedida é obtido a partir de **12 minutos** com a sildenafil⁵

CONTRAINDICAÇÕES: Suvvia® está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a pacientes cardiopatas em uso de nitratos. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Suvvia® potencializa o efeito hipotensor dos nitratos.

Referências bibliográficas: 1. Registro do Suvvia® na ANVISA. 2. Jones LA, Klimberg IW, McMurray JG, Padula R, Tseng LJ, Stecher VJ. Effect of sildenafil I citrate on the male sexual experience assessed with the Sexual Experience Questionnaire: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial with open-label extension. J Sex Med. 2008 Aug;5(8):1955-64. Epub 2008 Jun 28. 3. Lowy M, Collins S, Bloch M, Gillman M, Lording D, Sutherland P, Wang H, Stecher V. Quality of erection questionnaire correlates: change in erection quality with erectile function, hardness, and psychosocial measures in men treated with sildenafil I for erectile dysfunction. J Sex Med. 2007 Jan;4(1):83-92. 4. Montorsi F, Padma-Nathan H, Glina S. Erectile function and assessments of erection hardness correlate positively with measures of emotional well-being, sexual satisfaction, and treatment satisfaction in men with erectile dysfunction treated with sildenafil I citrate (Viagra). Urology. 2006 Sep;68(3 Suppl):26-37. 5. Eardley I, Ellis P, Boolell M, Wulff M. Onset and duration of action of sildenafil I for the treatment of erectile dysfunction. Br J Clin Pharmacol 2002;53(Suppl 1):61S-5S.

Suvvia®. Forma Farmacêutica e Apresentação. Comprimido revestido de 25 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4 ou 8 comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 50 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4, 8 ou 12 comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 100 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4 ou 8 comprimidos revestidos. **USO ADULTO. USO ORAL.** Cada comprimido revestido de 25 mg contém sildenafil 25 mg. Cada comprimido revestido de 50 mg contém sildenafil 50 mg. Cada comprimido revestido de 100 mg contém sildenafil 100 mg. **INDICAÇÕES:** Suvvia® está indicado para o tratamento da disfunção erétil, que se entende como sendo a incapacidade de atingir ou manter uma ereção suficiente para um desempenho sexual satisfatório. Para que Suvvia® seja eficaz, é necessário estímulo sexual. **CONTRAINDICAÇÕES:** O uso do Suvvia® está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** O conhecimento da história clínica e a realização de um exame físico completo são necessários para se diagnosticar a disfunção erétil, determinar as prováveis causas e identificar o tratamento adequado. Existe um grau de risco cardíaco associado à atividade sexual. Pacientes que têm alta susceptibilidade a vasodilatadores, incluindo aqueles que apresentam obstrução do fluxo de saída do ventrículo esquerdo (estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva) ou aqueles com uma síndrome rara de atrofia de múltiplos sistemas, se manifestando como um controle autônomo da pressão sanguínea gravemente comprometido. Os agentes para tratamento da disfunção erétil devem ser utilizados com precaução em pacientes com deformações anatômicas do pênis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou em pacientes com condições que possam predispor-los ao priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia). **Uso durante a Gravidez e Lactação:** Suvvia® não está indicado para o uso em mulheres. **Uso em Idosos:** Voluntários idosos saudáveis com idade igual ou superior a 65 anos apresentaram uma redução no clearance de sildenafil. Uma vez que níveis maiores podem aumentar a eficácia e incidência de eventos adversos, uma dose inicial de 25 mg deve ser considerada (vide "Posologia"). **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** cetoconazol, eritromicina, cimetidina, saquinavir, itraconazol, antiácidos (hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio), tolbutamida, varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, tiazidas e diuréticos relacionados, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores de canais de cálcio. **Foi demonstrado que citrato de sildenafil potencializa o efeito hipotensor da terapêutica com nitratos, tanto de uso agudo quanto crônico. Portanto, o uso de qualquer forma doadora de óxido nítrico, nitratos ou nitritos orgânicos, de uso regular ou intermitente com citrato de sildenafil, é contraindicado.** **REAÇÕES ADVERSAS:** Os eventos adversos foram, em geral, transitórios e de natureza leve a moderada. As seguintes reações adversas foram as mais frequentemente relatadas: **Cardiovasculares:** Cefaleia, rubor, tontura; **Digestivas:** Dispepsia; **Respiratórias:** Congestão nasal; **Órgãos dos sentidos:** Alterações visuais (leves e transitórias. Predominantemente distorção de cores, mas também sensibilidade aumentada à luz ou visão turva). **POSOLOGIA:** Para a maioria dos pacientes, a dose recomendada é de 50 mg em dose única, administrada quando necessária e aproximadamente 1 hora antes da relação sexual. De acordo com a eficácia e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada para 100 mg ou diminuída para 25 mg. **SUPERDOSAGEM:** os eventos adversos com doses maiores foram semelhantes àqueles observados com doses inferiores, no entanto, a taxa de incidência se mostrou superior. Em casos de superdosagem, medidas gerais de suporte deverão ser adotadas conforme a necessidade. Uma vez que a sildenafil se encontra fortemente ligada às proteínas plasmáticas e não é eliminada pela urina, não se espera que a diálise renal possa acelerar a depuração da sildenafil. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** N.º M.S. 1.3569.0570. Material produzido em Junho/2010.

Material promocional destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.

telepesquisa
0800 194 194



Trabalhando sério para você sorrir.



XXXIII CONGRESSO BRASILEIRO DE UROLOGIA

FLORIANÓPOLIS SC

Uma ponte para o futuro.

Não perca a
oportunidade de
participar do
maior e
melhor evento
da Urologia
Brasileira!

22 a 26 de novembro de 2011
CENTRO SUL - Centro de Convenções de Florianópolis

www.sbu2011.com.br

TEMÁRIO

- Adrenal
- Disfunção Miccional/Uro-Neurologia
- DST
- Endourologia e Litíase
- Imagem
- Reprodução Humana
- Medicina Sexual
- Próstata
- Urogeriatria
- Transplante
- Trauma
- Urologia de Consultório
- Urologia Feminina e Assoalho Pélvico
- Uro-Oncologia
- Uro-pediatria
- Vídeo-laparoscopia e robótica
- Pesquisa em Urologia

CONVIDADOS ESTRANGEIROS CONFIRMADOS

Arthur L Burnett (EUA)
Craig Niederberger (EUA)
Francesco Francesca (Itália)
Inderbir Singh Gill (EUA)
John M. Fitzpatrick (Irlanda)
João Luiz Pippi Salle (Canadá)
Manoj Monga (EUA)

Miguel L. Podestá (Argentina)
Pieter Daels (Argentina)
Rene Sotelo Noguera (Venezuela)
Shlomo Raz (EUA)
Vipul Patel (EUA)
William J. Catalona (EUA)



PROGRAMAÇÃO SOCIAL:

- UROFEST - um luau a beira mar no Parador 12
- Apresentação do Ballet Bolchoí

SECRETARIA EXECUTIVA



Rua Lucala, 209 - Ed. Eventus Empresarial
Horto Florestal
CEP: 40295-130 - Salvador - Bahia - Brasil
Tel: (55) (71) 2104-3477 Fax: (55) (71) 2104-3434
E-mail: eventus@eventussystem.com.br
<http://www.eventussystem.com.br>

AGÊNCIA DE TURISMO OFICIAL



Tel.: 55 71 2104-3420
E-mail: turismo@eventusturismo.com.br
www.eventusturismo.com.br

REALIZAÇÃO:



**SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE UROLOGIA**

Prazo para envio de trabalhos:
29 de julho de 2011



CONGRESSO CENTRO-OESTE DE UROLOGIA

"O dia-a-dia do Urologista"

14 a 16 de abril | 2011
Centro de Convenções de Goiânia
Goiânia • Goiás



REALIZAÇÃO



APÓIO



SECRETARIA EXECUTIVA



Curva de Aprendizado para a Prostatectomia Radical Retropúbica

Fernando J. A. Saito, Marcos F. Dall'Oglio, Gustavo X. Ebaid, Homero Bruschini, Daher C. Chade, Miguel Srougi

Divisão de Urologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo, Brasil

RESUMO

Objetivo: A curva de aprendizagem é um período no qual o procedimento cirúrgico é realizado com dificuldade e lentidão, levando a maior risco de complicações e a eficácia reduzida devido à inexperiência do cirurgião. Nosso objetivo foi analisar a curva de aprendizagem de residentes em um programa de treinamento para prostatectomia radical aberta (PR).

Materiais e Métodos: Realizamos um estudo prospectivo no ambiente acadêmico da Universidade de São Paulo, de junho de 2006 a janeiro de 2008. Cinco residentes operaram 184 pacientes na divisão de oncologia urológica, durante períodos rotativos de quatro meses, sempre orientados pelos mesmos médicos assistentes. Foram realizadas análises sequenciais de acordo com o número de cirurgias, como segue: ≤ 10 , 11-19, 20-28 e ≥ 29 .

Resultados: Os residentes realizaram em média 37 PRR cada um. O PSA médio era de 9,3 ng/mL e 71% dos pacientes apresentavam estágio clínico T1c. Os seguintes estágios patológicos foram observados: pT2 (73%), pT3 (23%), pT4 (4%); de todos os pacientes, 46% tinham um escore de Gleason = 7 ou superior. Considerando-se todas as cirurgias, o tempo cirúrgico médio e a perda estimada de sangue foram de 140 minutos e 488 mL, respectivamente. Em termos globais, 7,2% dos pacientes necessitaram transfusão de sangue e 23% apresentaram margens cirúrgicas positivas.

Conclusão: Durante a curva de aprendizagem inicial para a PRR, encontramos redução significativa no tempo cirúrgico; a necessidade de transfusão de sangue durante os procedimentos e o índice de margens cirúrgicas positivas mantiveram-se estáveis em nossa série.

Palavras-chave: *prostatic neoplasms; prostatectomy; learning; internship and residency; postoperative complications*

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é atualmente o tumor maligno mais comum entre os homens na Europa e nos Estados Unidos (EUA), logo atrás dos tumores malignos de pele do tipo não-melanoma. Nos EUA, estima-se que aproximadamente 192.280 novos casos sejam diagnosticados anualmente, com 27.360 mortes causadas pelo CaP a cada ano. Isto representa 9% das mortes anuais por câncer no país (1). Na Europa, a cada ano, há uma estimativa de 190.000 casos novos, com mais de 50.000 mortes causadas pela doença (2).

A prostatectomia radical (PR) foi o primeiro tratamento padrão largamente utilizado para o CaP localizado. A abordagem clássica é a técnica retropúbica.

A PR foi introduzida em 1905 por Young, sendo revisada por Millin, em 1946. No entanto, ela só passou a ser realizada de forma rotineira e segura em 1982, quando Walsh et al. publicaram novos aspectos técnicos da cirurgia, estabelecendo definitivamente as normas cirúrgicas para o tratamento do CaP (3). Desde então, novas técnicas e abordagens têm sido desenvolvidas, tais como a PR perineal (4), laparoscópica (5,6) e robô-assistida (7). Na primeira década do século 21, o uso da cirurgia assistida por robôs cresceu rapidamente nos EUA (1), chegando à Europa em seus três últimos anos (2) e, finalmente, ao Brasil em 2008 (8).

Posteriormente, novos elementos tecnológicos foram incorporados à técnica cirúrgica da

PR, adicionando de forma crescente e significativa altos custos diretos e indiretos ao custo total procedimento. Não obstante o problema dos custos significativamente elevados, a complexidade tecnológica incorporada às novas técnicas pode resultar em uma curva de aprendizado maior ou ainda não muito bem definida (9).

Custos elevados e curva de aprendizagem possivelmente mais longa nos levou a questionar a aplicabilidade destas novas modalidades cirúrgicas na prática clínica de nossos hospitais, principalmente aqueles ligados ao sistema de saúde pública de nosso país. Além disso, ainda falta uma discussão aprofundada sobre seus benefícios não tão bem estabelecidos em termos de evolução oncológica e sobre a qualidade de vida dos pacientes submetidos a procedimentos minimamente invasivos (10). Em que extensão a PR perineal, laparoscópica ou robô-assistida mostraram-se superiores à abordagem retropúbica aberta?

A curva de aprendizado em cirurgia pode ser definida como o número de casos necessários para realizar um procedimento dentro de tempo cirúrgico razoável e com índice aceitável de complicações, possibilitando evolução clínica pós-operatória adequada e menor tempo de internação. Obviamente, diversos fatores-chave podem afetar a curva de aprendizado - não somente aqueles relacionados ao cirurgião como atitude, confiança e experiência com outros procedimentos cirúrgicos, mas também aqueles relacionados com os membros da equipe envolvidos nos procedimentos. Sem dúvida, o número de casos operados pelo cirurgião e o volume de cirurgias em um determinado centro certamente podem delinear a evolução dos resultados cirúrgicos (11).

A PR é um procedimento cirúrgico particularmente complexo e intimamente relacionado à técnica cirúrgica empregada, dependendo em parte da experiência do cirurgião. Atualmente, cada uma das técnicas de PR, sejam abertas (retropúbica e perineal) ou minimamente invasivas (laparoscópica e robótica), apresentam distintas curvas de aprendizagem para o cirurgião.

Devido à ampla variedade de formatos de treinamento oferecidos pelos diversos programas cirúrgicos em Urologia, decidimos avaliar a curva de aprendizado para a PR aberta entre os residentes de Urologia do terceiro ano (quinto ano de residência em cirurgia geral), em um centro de referência terciária de grande movimento cirúrgico. Nosso objetivo foi definir um número mínimo de procedimentos necessários

para treinar corretamente o cirurgião residente em Urologia, assim como determinar os pontos-chave mais importantes do processo de aprendizagem. Como resultado, esperamos poder ser capazes de melhorar continuamente o processo de ensino da técnica cirúrgica e torná-lo amplamente disponível para orientadores e centros de ensino, considerando especialmente as crescentes preocupações éticas com a segurança do paciente em nossa sociedade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo prospectivo foi realizado na Divisão de Oncologia Urológica da Universidade de São Paulo, de junho de 2006 a janeiro de 2008. Foram selecionados pacientes com adenocarcinoma de próstata clinicamente localizado (T1c-2 Nx M0) e que apresentavam condições clínicas para o tratamento cirúrgico. Cinco residentes operaram 184 pacientes durante períodos rotativos de quatro meses na divisão de oncologia urológica, orientados sempre pelo mesmo grupo de médicos-assistentes. Pacientes submetidos a outros tratamentos como quimioterapia, radioterapia ou agentes biológicos, antes ou concomitantemente à cirurgia, assim como pacientes com distúrbios neurológicos e psiquiátricos significativos, incluindo demência ou convulsões, foram excluídos do estudo.

As cirurgias foram realizadas seguindo a técnica para prostatectomia radical retropúbica, como anteriormente descrito (11,12). Em todas as cirurgias, os residentes foram acompanhados por 5 cirurgiões. O cateter vesical e os pontos foram retirados quinze dias após a alta hospitalar. A primeira avaliação funcional (incontinência urinária), assim como os exames laboratoriais (PSA, hemograma e creatinina sérica) foram realizados 60 dias após a cirurgia.

O tempo cirúrgico foi medido a partir da incisão na pele até a finalização do curativo. A perda de sangue estimada foi calculada pelo volume do frasco a vácuo menos a quantidade de solução salina utilizada durante a cirurgia.

Todos os casos também foram avaliados quanto ao estágio patológico e o escore de Gleason, assim como quanto à presença de margem cirúrgica positiva e extensão extracapsular. A análise estatística foi realizada utilizando-se análise de variância (ANOVA) e o número de cirurgias em quartis: até 10, 11-19, 20-28 e mais de 29 cirurgias. O teste exato de Fisher foi aplicado para avaliar os grupos.

Curva de Aprendizado para a PRR

Tabela 1. Distribuição do número de cirurgias realizadas, de acordo com o mês de treinamento e cada residente.

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	Total
Residente #1	7	3	12	6	28
Residente #2	12	8	11	10	41
Residente #3	17	9	11	1	38
Residente #4	11	4	6	22	43
Residente #5	12	9	4	9	34
Total	59	33	44	48	184

RESULTADOS

Cada residente participou do estudo durante quatro meses consecutivos. Em média, cada um realizou nove cirurgias por mês (Tabela 1).

Os dados demográficos dos pacientes submetidos à PRR estão resumidos na Tabela 2.

Na tabela 3 estão resumidos o estágio patológico, tamanho da próstata, escore de Gleason e as margens cirúrgicas verificados nas cirurgias.

A Tabela 4 apresenta os dados cirúrgicos: a mediana do tempo cirúrgico foi de 140 minutos e a maioria dos

pacientes não necessitou de transfusão de sangue.

Uma curva decrescente do tempo cirúrgico ($p = 0,03$) pode ser observada na Figura 1, onde as primeiras 19 PR são comparadas às 9 realizadas a seguir ($p = 0,01$) e às demais a partir da número 29 ($p < 0,001$). A partir da vigésima PR, pôde ser vista uma diminuição significativa no tempo cirúrgico.

Houve diminuição progressiva da perda estimada de sangue à medida que os residentes ganhavam experiência na realização da PR, como mostrado na Figura 2.

Tabela 2: Características clínicas de todos os pacientes.

Idade (anos)	
Mediana (Q1 – Q3)	64 (58 – 70)
Variação	42 – 79
PSA (ng/mL)	n = 181
Mediana (Q1 – Q3)	7,3 (4,7 – 11,5)
Variação	0,6 – 44,0
Peso da próstata	n = 182
Mediana (Q1 – Q3)	30 (30 – 40)
Variação	20 – 100
Estágio clínico	
T ₁	132 (71,7%)
T ₂	52 (28,3%)
Escore de Gleason	
<7	123 (66,8%)
7	42 (22,8%)
>7	19 (10,4%)

Tabela 3: Características patológicas cirúrgicas na prostatectomia radical.

TNM	n = 184
pT ₀ , N _x , N ₀	4 (2,2%)
pT ₁ , N _x , N ₀	4 (2,2%)
pT ₂ , N _x , N ₀ , N ₁	133 (72,6%)
pT ₃ , N _x , N ₀ , N ₁	42 (23,0%)
Escore de Gleason	
<7	102 (55,4%)
7	79 (32,1%)
>7	19 (10,3%)
Margem cirúrgica positiva *	
Apical	28 (15,2%)
Vesical	13 (7,1%)
Lateral/Posterior	12 (6,5%)
Peso da próstata	
≤ 40 g	101 (56,1%)
41 – 80 g	63 (35,0%)
> 80 g	16 (8,9%)

* margens positivas podem ser concomitantes.
TNM = estadiamento tumor-nódulos-metástases.

Curva de Aprendizado para a PRR

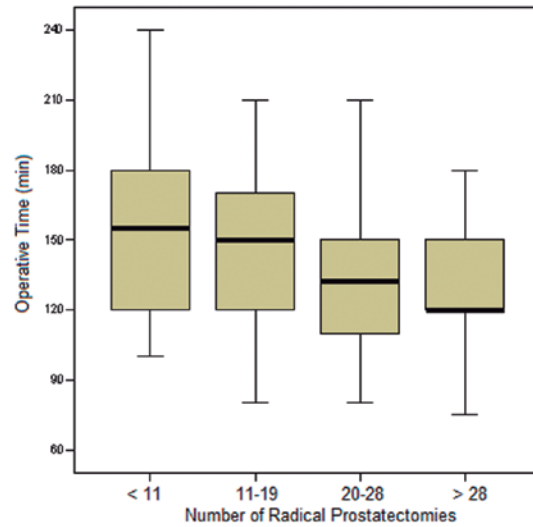


Figura 1 - Boxplot do tempo cirúrgico, de acordo com o número de cirurgias.

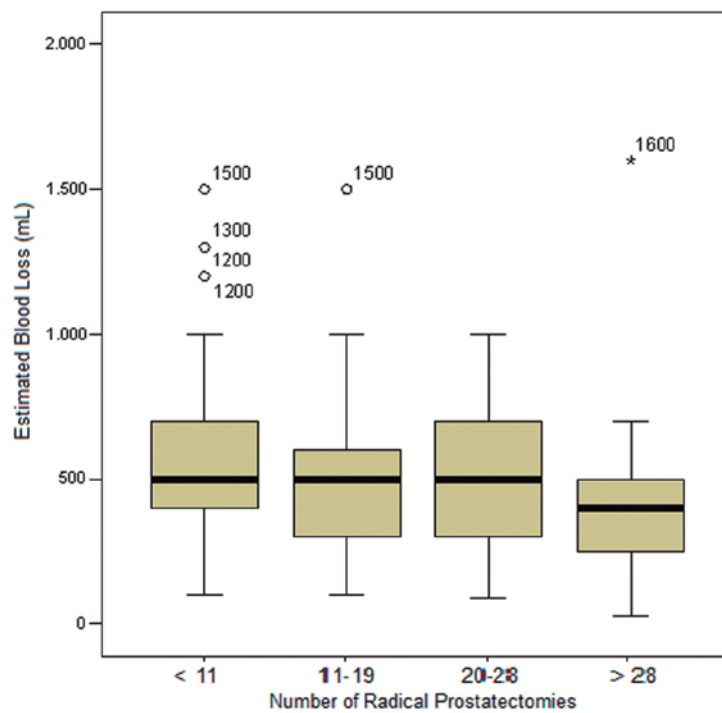


Figura 2 - Boxplot da perda de sangue estimada, de acordo com o número de cirurgias.

Tabela 4: Dados intraoperatórios.

Perda estimada de sangue	
Mediana (Q1 – Q3)	488 (300 – 600)
Variação	90 – 1600
Transfusão de sangue	
Não	168 (92,8%)
Sim	13 (7,2%)
Tempo cirúrgico (min)	
Mediana (Q1 – Q3)	140 (120 – 160)
Variação	75 – 240

A Figura 3 mostra a associação entre o número de cirurgias realizadas e a necessidade de transfusão de sangue; após 29ª cirurgia, a porcentagem de transfusões foi de 3%.

Quando o residente operou próstatas menores, raramente se exigiu transfusão de sangue, como destacam as Tabelas 5 e 6: em próstatas < 40 g e > 40 g, a necessidade de transfusão ocorreu em 3% e 13% das PR, respectivamente.

Ao rever a ocorrência de margens cirúrgicas positivas, observamos que ela se manteve estável durante os quatro períodos, como visto na Tabela 7.

COMENTÁRIOS

A curva de aprendizado dos residentes para a PR mostrou que, após vinte cirurgias, houve redução significativa no tempo cirúrgico de 150 para 120 minutos. Após a 29ª cirurgia, a necessidade de transfusão de sangue diminuiu de 9% para 3%. Entretanto, o percentual de margens cirúrgicas comprometidas permaneceu estável durante a curva de aprendizado.

A discussão sobre a curva de aprendizado para a PR não tem sido abordada com frequência em estudos clínicos e poucas séries têm relatados dados clínicos e patológicos provenientes exclusivamente de residentes em treinamento em lugar de cirurgiões experientes (13,14). Evidências já publicadas têm demonstrado que o número de PR previamente realizadas pelo cirurgião afeta a evolução do paciente. Acredita-se que uma curva de aprendizado de 200 casos seria necessária para atingir um status de “especialista” (13,15).

Um recente estudo prospectivo avaliou cirurgiões após um programa de especialização em oncologia urológica, depois de já terem completado uma curva de aprendizagem inicial com a média de 47 casos operados ao longo da residência e outras 87 PR realizadas durante a especialização (15). O tempo cirúrgico médio foi de 201 minutos e a perda de sangue estimada de 734 mL, com taxa de 6% de transfusões de sangue.

A curva de aprendizagem é um dos grandes problemas em cirurgia. Durante esse período, o procedimento cirúrgico é realizado com maior dificuldade e lentidão, havendo risco mais elevado de complicações e de baixa eficácia devido à inexperiência do cirurgião. Se uma avaliação for feita, a curva de aprendizagem é um conceito basicamente teórico, uma vez que é tema ou linha de pesquisa raramente presente nos programas de residência e na literatura urológica.

Durante os programas de residência médica os cirurgiões adquirem muito do conhecimento que necessitam para os procedimentos cirúrgicos. Em seu processo de aprendizagem o residente de Urologia faz seu treinamento nas áreas de endourologia,

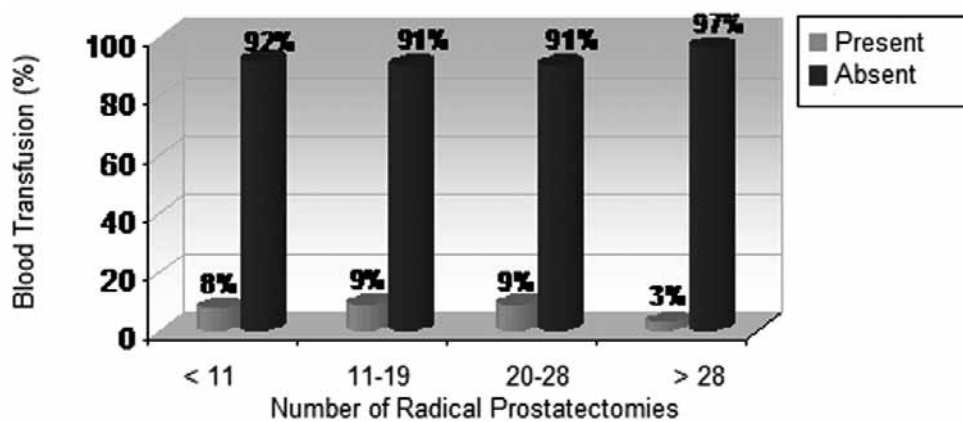


Figura 3 - Distribuição do número de transfusões de sangue, de acordo com o número de cirurgias.

Tabela 5: Transfusão de sangue em prostatectomias radicais de próstatas ≤ 40 g.

Número de cirurgias	Transfusão de sangue		
	Ausente	Presente	Total
10 ou menos	26 (96,3%)	1 (3,7%)	27 (100,0%)
11 - 19	23 (95,8%)	1 (4,2%)	24 (100,0%)
20 - 28	22 (95,7%)	1 (4,3%)	23 (100,0%)
29 ou mais	26 (100,0%)	0	26 (100,0%)
Total	97 (97,0%)	3 (3,0%)	100 (100,0%)

Teste exato de Fisher: $p = 0,796$.

Tabela 6: Transfusão de sangue em prostatectomias radicais de próstatas > 40 g.

Número de cirurgias	Transfusão de sangue		
	Ausente	Presente	Total
10 ou menos	20 (87,0%)	3 (13,0%)	23 (100,0%)
11 - 19	17 (85,0%)	3 (15,0%)	20 (100,0%)
20 - 28	18 (85,7%)	3 (14,3%)	21(100,0%)
29 ou mais	13 (92,9%)	1 (7,1%)	14 (100,0%)
Total	68 (87,2%)	10 (12,8%)	78 (100,0%)

Teste exato de Fisher: $p = 0,937$.

incontinência e reconstrução, disfunção erétil e infertilidade, urologia pediátrica e transplante renal, laparoscopia e crioterapia. Na divisão de oncologia urológica diversas cirurgias são realizadas como ressecção transuretral da próstata e da bexiga, cistectomia e reconstrução urinária, linfadenectomia retroperitoneal e nefrectomia (aberta e laparoscópica), provendo um campo crescente de procedimentos cirúrgicos e maior confiança para realizá-las.

A Associação Americana de Urologia informou que o número de PR realizadas por médicos residentes tem diminuído nos últimos anos e que 84% dos cirurgiões em geral têm realizado menos de 10 PR por ano (8). Com base nestes dados, podemos inferir que grande parte da experiência cirúrgica necessária para adquirir proficiência em procedimentos complexos só pode ser adquirida

durante a residência. Eventualmente, de acordo com a demanda da comunidade local ou o volume de cirurgias realizadas no hospital, este desenvolvimento poderá nunca ocorrer.

O porcentual de comprometimento das margens cirúrgicas varia de acordo com a experiência do cirurgião neste procedimento. De acordo com um estudo marcante de Vickers et al, a taxa de margens positivas foi de 36% antes de 50 PR realizadas, 29% entre 50 e 99 PR, 23% entre 100 e 249 PR, 22% entre 250 e 999 PR e 11% após 1.000 PR ou mais (16). Em geral, margem cirúrgica positiva ocorreu em 22,9% das cirurgias.

Em relação às técnicas de PR minimamente invasivas, geralmente realizadas por cirurgiões de grandes centros com extensa experiência cirúrgica, os dados sobre as técnicas robô-assistida e laparoscópica foram,

Tabela 7: Margens cirúrgicas positivas durante a curva de aprendizagem.

Número de cirurgias	Margem Extracapsular		
	Negativa	Positiva	Total
10 ou menos	40 (80,0%)	10 (20,0%)	50 (100,0%)
11 - 19	35 (77,8%)	10 (22,2%)	45 (100,0%)
20 - 28	35 (76,1%)	11 (23,9%)	46 (100,0%)
29 ou mais	32 (74,4%)	11 (25,6%)	43 (100,0%)
Total	142 (77,2%)	42 (22,8%)	184 (100,0%)

p = 0,929.

respectivamente, os seguintes: 3% e 9,8% de transfusão de sangue, 15,8% e 19,5% de margem cirúrgica positiva, 166 e 160 minutos de média de tempo cirúrgico e 5,4 e 4,9 dias de tempo médio de internação (17). Um estudo descrevendo a curva de aprendizado para a PR robô-assistida mostrou que cirurgias com até 12 cirurgias tiveram tempo cirúrgico médio de 242 ± 64 minutos e 58% dos casos com margens positivas; para aqueles com 13 a 188 PR robô-assistidas, o tempo cirúrgico caiu para 165 ± 45 minutos e as margens positivas para 23%. Os cirurgias que realizaram mais de 189 PR com essa técnica tiveram um tempo cirúrgico médio de 134 ± 45 minutos e 9% de margens positivas (18).

Os seguintes pontos positivos destacam-se no presente estudo: elegeu-se um grupo homogêneo de residentes em formação, que nunca havia realizado uma PR; o desenho prospectivo do estudo permitiu realizar sempre a mesma técnica cirúrgica e sempre orientada pelo mesmo grupo de médicos-assistentes; e a amostra avaliada foi de tamanho razoável. Portanto, acreditamos que estes resultados podem gerar informações importantes sobre a formação cirúrgica e a educação em oncologia urológica.

O fato de o cirurgião ser inexperiente, começando sua curva de aprendizado com esse procedimento, pode ser benéfico ao melhorar rapidamente seu desempenho a curto prazo desde que seja aplicada uma metodologia de ensino homogênea e padronizada.

Como nossos dados sugerem, tudo isso torna possível gerar menor morbidade intraoperatória e menor taxa de margens cirúrgicas positivas, melhorando assim

a evolução clínica dos pacientes.

CONCLUSÕES

A prostatectomia radical aberta é procedimento seguro e eficaz que pode ser feito em larga escala nas instituições de ensino, desde que um programa estruturado de treinamento forneça os métodos adequados de ensino. Durante a experiência inicial da formação de um cirurgião, pode-se esperar a redução brusca na necessidade de transfusões de sangue e a rápida estabilização da curva de aprendizado após vinte procedimentos realizados.

REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ: Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225-49.
2. Boyle P, Ferlay J: Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol.* 2005; 16: 481-8.
3. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate.* 1983; 4: 473-85.
4. Elder JS, Jewett HJ, Walsh PC: Radical perineal prostatectomy for clinical stage B2 carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1982; 127: 704-6.
5. Guillonnet B, Cathelineau X, Barret E, Rozet F, Vallancien G: Laparoscopic radical prostatectomy:

- technical and early oncological assessment of 40 operations. *Eur Urol.* 1999; 36: 14-20.
6. Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, Antiphon P, Cicco A, Saint F, et al.: Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. *Urology.* 2000; 55: 630-4.
 7. Tewari A, Peabody J, Sarle R, Balakrishnan G, Hemal A, Shrivastava A, et al.: Technique of da Vinci robot-assisted anatomic radical prostatectomy. *Urology.* 2002; 60: 569-72.
 8. Brasil. Ministério da Saúde: Estimativa 2008: incidência do câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer. Brasília, DF; 2007.
 9. Shah A, Okotie OT, Zhao L, Pins MR, Bhalani V, Dalton DP: Pathologic outcomes during the learning curve for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Int Braz J Urol.* 2008; 34: 159-62; discussion 163.
 10. Frota R, Turna B, Barros R, Gill IS: Comparison of radical prostatectomy techniques: open, laparoscopic and robotic assisted. *Int Braz J Urol.* 2008; 34: 259-68; discussion 268-9.
 11. Srougi M, Nesrallah LJ, Kauffmann JR, Nesrallah A, Leite KR: Urinary continence and pathological outcome after bladder neck preservation during radical retropubic prostatectomy: a randomized prospective trial. *J Urol.* 2001; 165: 815-8.
 12. Srougi M, Paranhos M, Leite KM, Dall'Oglio M, Nesrallah L: The influence of bladder neck mucosal eversion and early urinary extravasation on patient outcome after radical retropubic prostatectomy: a prospective controlled trial. *BJU Int.* 2005; 95: 757-60.
 13. 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.
 14. Andriole GL, Smith DS, Rao G, Goodnough L, Catalona WJ: Early complications of contemporary anatomical radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1994; 152: 1858-60.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Rozet F, Jaffe J, Braud G, Harmon J, Cathelineau X, Barret E, et al.: A direct comparison of robotic assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: a single institution experience. *J Urol.* 2007; 178: 478-82.
 18. 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.

Aceito, após revisão:
25 de maio d 2010

Endereço para correspondência

Dr. Marcos F. Dall'Oglio
Rua Barata Ribeiro, 398, 5º Andar
01308-000, São Paulo, SP, Brasil
Fax: + 55 11 3159-3618
E-mail: marcosdallogliouro@terra.com.br

COMENTÁRIOS DO EDITOR

A prostatectomia radical aberta é considerada o padrão-ouro e o tratamento mais difundido para o câncer de próstata clinicamente localizado.

A primeira prostatectomia radical com preservação intencional do feixe neurovascular foi realizada pelo Dr. Patrick Walsh a cerca de trinta anos. Desde então, o melhor conhecimento da anatomia periprostática resulta em melhora contínua da evolução funcional e do controle oncológico de pacientes submetidos à prostatectomia radical, seja por via aberta ou minimamente invasiva.

Os resultados oncológicos deste estudo, realizado em um importante centro com grande volume de tratamento de câncer de próstata, estão de acordo com aqueles obtidos na literatura com a via retropúbica. Utilizando metodologia de ensino homogênea e padronizada, os residentes podem conseguir bons resultados no que diz respeito à menor morbidade intraoperatória e à menor taxa de margens cirúrgicas positivas, melhorando o curso clínico evolutivo dos pacientes.

A curva de aprendizado para cirurgias pode ser definida como o número de casos necessários para realizar um procedimento com um tempo cirúrgico razoável e taxa aceitável de complicações, resultando em adequada evolução clínica pós-operatória associada à menor permanência no hospital (1).

Um artigo foi publicado a respeito da curva de aprendizado para a cirurgia do câncer de próstata recorrente após prostatectomia radical. O estudo incluiu 7.765 pacientes com câncer de próstata que passaram por prostatectomia radical realizada por um dos 72 cirurgiões de quatro grandes centros médicos acadêmicos dos EUA, entre 1987 e 2003. A curva de aprendizagem para a cirurgia de recorrência do câncer de próstata após prostatectomia radical mostrou-se íngreme e não atingiu um platô até que o cirurgião houvesse realizado cerca de 250 cirurgias prévias (2). À medida que aumenta a experiência do cirurgião, o controle do câncer após a prostatectomia radical melhora.

Estes resultados podem fornecer informações importantes a respeito do treinamento cirúrgico, melhorar o processo de ensino da técnica cirúrgica e torná-lo amplamente disponível para os orientadores e os centros de ensino, especialmente considerando

as crescentes preocupações éticas com a segurança do paciente em nossa sociedade. Mais pesquisas são necessárias para avaliar as técnicas específicas utilizadas por cirurgiões experientes e que estão associadas a melhores resultados.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Vickers A, Bianco F, Cronin A, Eastham 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.

Dr. Mauricio Rubinstein

Departamento de Urologia

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro, RJ, Brasil

E-mail: mrubins74@hotmail.com

COMENTÁRIOS DO EDITOR

O platô da curva de aprendizado é atingido com treino e experiência. Os cirurgiões sempre reconheceram uma forma estruturada para a introdução de novos procedimentos: aprender uma nova técnica exige dedicação.

Ao tentarmos definir uma curva de aprendizagem, devemos olhar para trás e avaliar o trabalho do Dr. Donald Ross - um dos pioneiros em cirurgia cardíaca no Reino Unido - que propôs o procedimento de Ross em 1962 (1). O procedimento de Ross, realizado pela primeira vez em 1967, é uma cirurgia desafiante para pacientes com doença da valva aórtica. Seu princípio é a remoção da valva pulmonar normal do paciente e usá-la para substituir a valva aórtica doente. Na própria série de casos do Dr. Ross, 23% dos pacientes morreram durante o primeiro ano da operação e 18% no segundo ano. Nos 10 anos seguintes, a mortalidade cirúrgica em uma série de 188 pacientes caiu para 9%. Esta é uma curva de aprendizado. Fica,

então, a mensagem: ela requer tempo e trabalho duro.

De quantos casos precisaremos para nos tornarmos cirurgiões experientes em uma técnica que realizamos dia a dia? Esta permanece uma questão controversa no campo da prostatectomia radical. A chegada da cirurgia laparoscópica, seguida da robô-assistida, colocou em cena o termo curva de aprendizagem. De fato, a via laparoscópica trouxe um enorme entusiasmo em termos de validação da técnica e, portanto, um extensivo trabalho para sua curva de aprendizado.

Em nossa experiência no Instituto Montsouris, em Paris, era difícil manter em mente os conceitos do Dr. Walsh sobre a prostatectomia radical e, simultaneamente, fazer parte do exigente ambiente cirúrgico endoscópico. Entretanto, um programa de treinamento estruturado passo a passo nos ajudou a cumprir essa tarefa.

O artigo sobre a curva de aprendizagem para a prostatectomia radical retropúbica, apresentado por Dall'Oglio et al. nesta edição do IBJU, representa uma análise ampla da experiência inicial de um grupo de residentes com a prostatectomia retropúbica, talvez ausente na literatura. O trabalho mostra as reais informações adquiridas com a experiência cirúrgica e apresenta uma visão sincera sobre a abordagem cirúrgica supervisionada da próstata.

Em sua interessante análise, Dall'Oglio et al. mostraram que a melhora da evolução clínica pode ser observada após 20 a 30 casos. Poderíamos dizer que estes achados estão longe dos apresentados por Vickers et al, em sua oportuna publicação que avaliou a curva de aprendizado cirúrgico para o controle do câncer de próstata (2). Vickers et al. encontraram significância estatística relacionando a experiência do cirurgião ao controle do câncer após a prostatectomia radical, em uma análise feita com cirurgiões altamente dedicados. Este estudo trouxe de volta à realidade a definição da curva de aprendizagem para a prostatectomia radical, refletindo a existência de uma real ligação entre a técnica cirúrgica e o controle do câncer e estabelecendo o conceito de melhora dramática no controle do câncer com o aumento da experiência do cirurgião até 250 casos operados.

Dito isto, temos que concordar com o Dr. Stuart Howards quanto ao fato de que há certa arbitrariedade ao se afirmar ser necessário realizar 250 procedimentos para se tornar competente e proporcionar um bom controle do câncer (3). Portanto, o estabelecimento de bases sólidas para a prostatectomia radical realizada em um programa

de residência em Urologia é um importante desafio para qualquer instituição e requer dedicação e uma equipe cirúrgica atenta mas, como apresentado no estudo de Dall'Oglio et al, esta é uma tarefa factível e que poderia deixar os futuros urologistas prontos para terminar sua formação e serem capazes de realizar um procedimento cirúrgico da mais alta qualidade.

O futuro parece difícil para os urologistas jovens porque, tal como apresentado por Ficarra et al, as taxas de margens cirúrgicas positivas diminuem com a experiência do cirurgião e a melhora da técnica, alcançando porcentagens similares para as séries retropúbicas, laparoscópicas e robô-assistidas (4); porém, talvez as margens cirúrgicas positivas não sejam tão seguras para a avaliação oncológica (5) e até mesmo nossas atuais definições bioquímicas de recorrência não impactem substancialmente os fatores prognósticos estimados. Esta situação leva a crer que o período de treinamento deve fornecer conceitos sólidos para a construção de uma carreira profissional, uma vez que o conhecimento e os conceitos podem e vão mudar; a forma acadêmica de aprender e, eventualmente, de ensinar, deveria ser a forma capaz de garantir o adequado tratamento cirúrgico dos pacientes nos próximos anos.

Com um sistema estruturado e metódico é possível realizar a prostatectomia radical com segurança e eficácia, sem comprometer a morbidade e as evoluções oncológica e funcional. Uma abordagem baseada em equipe ajuda a reduzir a curva de aprendizado de cada cirurgião para o procedimento. Em nossa instituição, esta foi nossa primeira abordagem em relação à prostatectomia laparoscópica e robô-assistida.

O fruto que você colhe desta interessante publicação é que nós devemos ter a certeza de ensinar a filosofia de como tratar adequadamente o câncer de próstata localizado e, em seguida, entrar na sala de cirurgia com os urologistas em treinamento para lhes fornecer as ferramentas básicas que esperamos poder sustentar confiavelmente os futuros cirurgiões.

REFERÊNCIAS

1. Ross DN: Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet*. 1962; 2: 487.
2. 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.
3. Howards S: Editorial comment. (Savage et Vickers. Low annual caseloads of United States surgeons conducting radical prostatectomy. J Urol. 2009; 182: 2677-9). J Urol. 2009; 182: 2679-80; discussion 2681.
 4. Ficarra V, Cavalleri S, Novara G, Aragona M, Artibani W: Evidence from robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a systematic review. Eur Urol. 2007; 51: 45-55; discussion 56.
 5. Vickers A, Bianco F, Cronin A, Eastham 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.

***Dr. Rafael Sanchez-Salas and
Dr. Francois Rozet***
*Department de Urology
Institut Montsouris
Université Paris Descartes
Paris, France
E-mail: francois.rozet@imm.fr*

Redução das Complicações Infecciosas após Biópsia Transretal da Próstata por Agulha Utilizando um Guia de Agulha Descartável: É possível?

Cenk Gurbuz, Lutfi Canat, Gokhan Atis, Turhan Caskurlu

Hospital de Treinamento Goztepe de Istambul, Departamento da 2a Urologia, Istambul, Turquia

RESUMO

Objetivo: Investigar se o uso de guia de agulha descartável resulta em menor incidência de complicações infecciosas após biópsia transretal da próstata por agulha (BTPA).

Materiais e Métodos: Cinquenta e cinco pacientes submetidos a BTPA com 10 amostras foram randomicamente divididos em dois grupos. Antes das biópsias, em ambos os grupos foram realizados exames de sangue e urina. No Grupo 1, os 25 pacientes foram submetidos a biópsias com guias de agulha de biópsia descartáveis, enquanto os 30 pacientes do Grupo 2 foram submetidos a biópsias com guias de agulha de biópsia reutilizáveis. Todos os pacientes apresentavam culturas de sangue e urina negativas antes do procedimento. Os pacientes receberam ciprofloxacino 500 mg, duas vezes ao dia, desde um dia antes da biópsia até três dias após. Níveis de proteína C-reativa e amostras de urina e de sangue foram avaliados 48 horas após a biópsia. O objetivo primário do estudo foi determinar a taxa de infecções bacteriológicas do trato urinário (ITUs); o objetivo secundário foi determinar a taxa de ITUs sintomáticas.

Resultados: A média de idade dos pacientes foi de 63,46 anos (variação de 55-68). Não houve diferenças significantes quanto ao nível de antígeno prostático específico, tamanho da próstata e presença de comorbidades entre os dois grupos antes do procedimento. ITUs bacteriológicas e ITUs sintomáticas foram encontradas em 4% vs 6,6% e 4% vs 3,9% nos grupos 1 e 2, respectivamente ($P > 0,05$).

Conclusão: O uso de guia descartável de agulha parece não minimizar o risco de infecções após a BTPA. Estudos randomizados e de larga escala são necessários para determinar o efeito do guia descartável de agulha sobre a taxa de infecções após a BTPA.

Palavras-chave: prostata; biopsia; agulha; infecção

INTRODUÇÃO

A biópsia transretal da próstata com agulha guiada por ultrassom (TRUS) é a técnica mais comumente utilizada para o diagnóstico do câncer de próstata. Como os indivíduos triados são assin-

tomáticos, o procedimento da biópsia deve ser seguro e sua morbidade mantida em níveis mínimos. A biópsia transretal da próstata por agulha (BTPA) é segura para o diagnóstico de câncer de próstata, com poucas complicações graves mas frequentes complicações mais leves como hematuria e hemo-

spermia (1,2). As complicações infecciosas após a BTPA constituem questão importante e que gera preocupação. Atualmente, muitos urologistas indicam antibioticoterapia profilática e/ou enemas para minimizar as complicações infecciosas; no entanto, tal terapia não elimina completamente o risco de infecção (3). As complicações infecciosas associadas a este procedimento incluem bacteriúria assintomática, febre, infecções sintomáticas do trato urinário (ITUs) e bacteremia (4,5).

Embora muitos protocolos de biópsia tenham sido descritos com o objetivo de reduzir as complicações infecciosas após a BTPA, apresentando diferentes preparos intestinais, tipo e duração da antibioticoprofilaxia e número de amostras da biópsia (6,7), o papel de um guia de agulha descartável para reduzir a taxa de infecções ainda não foi adequadamente avaliado. Tuncel et al. (8) foi o primeiro a considerar que os instrumentos de biópsia, tais como os guias reutilizáveis, pudessem ser importantes como causa para bacteremias. Com o objetivo de minimizar a influência dessa possível fonte de infecções foi desenvolvido na Turquia, onde está disponível há 3 anos, um guia descartável para a agulha durante a biópsia por TRUS (Matek; Geotek, Inc., Ancara, Turquia). Investigamos prospectivamente se esse guia descartável pode diminuir as complicações infecciosas após a BTPA.

MATERIAIS E MÉTODOS

Entre janeiro e junho de 2009, 55 pacientes foram incluídos no estudo. Todos os participantes assinaram um consentimento informado e o comitê de ética local aprovou o estudo. A idade média dos pacientes foi de 63,46 anos (variação de 58-66). Os pacientes incluídos no estudo foram aqueles em que a biópsia de próstata por TRUS havia sido indicada por elevação dos níveis do antígeno prostático específico (PSA). Os critérios de exclusão foram os seguintes: pacientes com cateter de Fol-

ey, ITU sintomática ou assintomática, distúrbios hemorrágicos, prostatite aguda antes da biópsia, biópsia ou cirurgia prévias da próstata ou em uso de antibióticos ou terapia anticoagulante.

Cultura de urina de jato médio, níveis séricos de proteína C-reativa (PCR) e contagem de leucócitos foram obtidos dois dias antes do procedimento. A biópsia foi realizada com o paciente em decúbito lateral esquerdo, usando um scanner Fabio Toshiba com um transdutor biplanar de 7,5 MHz (Toshiba, Tóquio, Japão).

Os pacientes foram randomizados em dois grupos, por escolha de envelopes opacos selados. No Grupo 1 (25 pacientes) a biópsia foi realizada com guias descartáveis; no Grupo 2 (30 pacientes), as biópsias foram realizadas com guias de agulha reutilizáveis. Na Figura 1 pode ser visto o sistema totalmente descartável projetado para ser utilizado conjuntamente com um transdutor transretal ultrassonográfico em BTPA. A figura 2 mostra as características separáveis e destacáveis do guia de agulha reutilizável.



Figura 1 - Guia de Agulha Descartável (Matek; Geotek, Inc., Ancara, Turquia).

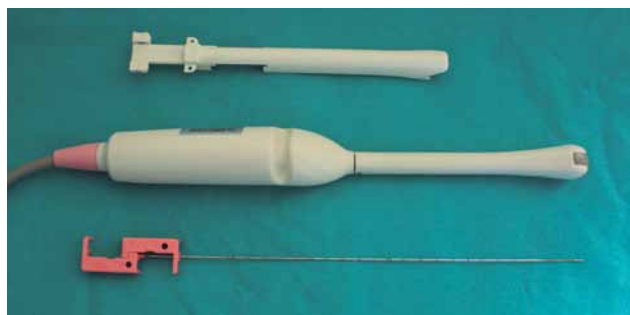


Figura 2 - Guia de agulha reutilizável e transdutor transretal.

A profilaxia peri-operatória incluiu a administração oral de 500 mg de ciprofloxacino na noite anterior, além de enema retal uma hora antes do procedimento. Os pacientes foram orientados a continuar tomando 500 mg de ciprofloxacino, duas vezes ao dia, por mais três dias após o procedimento.

Antes da biópsia, um preservativo padrão foi colocado sobre a extremidade distal do transdutor do TRUS e untado com gel lubrificante. Dependendo da randomização, um guia de agulha reutilizável ou descartável foi anexado ao transdutor e ao primeiro preservativo. Um segundo preservativo foi colocado sobre eles e também untado com gel lubrificante. Todos os pacientes receberam anestesia local com 10 mL de lidocaína a 1%. A injeção foi feita em torno do feixe neurovascular na base da próstata e no ápice, com agulha de 20 centímetros e calibre 18 inserida no guia da agulha, penetrando na fáscia de Denonvilliers guiada pelo TRUS. A infiltração foi feita em cada lado da próstata, em duas punções. As 10 amostras de biópsia foram obtidas com uma pistola de biópsia de mola (CR Bard, Inc., Covington, GA, EUA) e uma agulha de biópsia tru-cut, calibre 18. O tamanho das amostras foi de aproximadamente 17 mm de comprimento por 1,2 mm de diâmetro. As demais coletas de amostras foram realizadas com a mesma agulha. O procedimento, incluindo um exame ultrassonográfico e a biópsia, durou 10 minutos em média.

Após o término do procedimento, o transdutor de ultrassom foi desinfetado em solução de glutaraldeído a 3,2%. O guia de agulha reutilizável, que tem duas peças separadas que formam o lúmen após serem montadas em conjunto, foi mergulhado em solução de glutaraldeído por pelo menos 30 minutos; enxaguado com soro fisiológico estéril e enxugados.

O diagnóstico das infecções do trato urinário foi definido como: ITU bacteriológica (ITUb): pacientes com cultura de sangue ou urina positiva para um uropatógeno conhecido; ITU sintomática (ITUsint): pacientes com início agudo de um ou mais sintomas, como disúria, hematúria,

frequência, urgência miccional, retenção urinária, dor suprapúbica, dor lombar, tremores e que tenham cultura de urina positiva (crescimento de $\geq 10^5$ unidades formadoras de colônia por mL).

Urocultura de jato médio e de sangue foram obtidas no segundo dia após a biópsia e repetidas no 14o dia; além disso, os pacientes mediram a temperatura oral duas vezes ao dia durante 2 semanas. Foram orientados para retorno de seguimento 14 dias após a biópsia, ou imediatamente caso apresentassem alguma complicação como febre alta e calafrios.

O objetivo primário do estudo foi determinar o efeito do guia da agulha sobre a taxa de ITUb, enquanto o objetivo secundário foi verificar a taxa de ITUsint. Sintomas e sinais clínicos de infecção foram monitorados semanalmente por meio de entrevistas feitas do consultório.

As complicações que necessitaram de hospitalização durante as 2 semanas após a biópsia foram definidas como graves. A análise estatística foi realizada com o software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) para Windows, versão 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). Idades médias, níveis séricos de PSA total, volume total da próstata, co-morbidades, PCR e leucogramas foram comparados por análise univariada. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar as taxas de complicações infecciosas entre os grupos. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado significativo, com um intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

Antes da BTPA não foram registradas diferenças significantes entre os dois grupos quanto aos níveis de PSA, co-morbidades, níveis de PCR e contagem de glóbulos brancos. Os dados de cada grupo estão resumidos na Tabela 1. As complicações infecciosas são apresentadas na Tabela 2. ITU bacteriológica foi observada em 3 pacientes (1 no Grupo 1 e 2 no Grupo 2). Dois pacientes apresentaram *Escherichia coli* (*E. coli*) na hemocultura (1 em cada grupo). Os níveis de PCR

Tabela 1. Dados demográficos dos grupos.

	Grupo 1	Grupo 2	Valor P
Idade (anos)	63.52 ± 8.29(43 - 77)	63.40 ± 8.12(41 - 78)	0.957
PSA (ng/dl)	7.78 ± 2.95(2.70 – 3.68)	7.18 ± 2.18(0.48 – 15.0)	0.449
Volume total da próstata (cm ³)	51±26.4(14.1-121.6)	54±23.6(16.3-132.2)	0.324
Leucócitos (contagem)	7804 ± 1832.68	7836 ± 1617.89	0.944
PCR (mg/l)	0.57 ± 0.51(0.10 - 2.10)	0.53 ± 0.58(0.10 - 2.94)	0.499
DM (n)	4	3	0.645
DPOC (n)	1	4	0.558

PSA: Prostate-specific antigen; DM: Diabetes Mellitus; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. PCR: Proteína C Reativa

Tabela 2. Complicações Infeciosas após BTPA.

	Grupo 1	Grupo 2	Total	p
ITU bacteriológica	1	2	3	0,648
ITU sintomática	1	1	2	0.528

BTPA: biópsia transretal da próstata por agulha.
ITU: Infecção do Trato Urinário

foram quatro vezes maiores do que os observados antes da BPTA, em ambos os grupos.

Dois pacientes com febre alta (1 em cada grupo) foram internados e receberam antibiotico-

terapia intravenosa; após 48 horas de tratamento, tanto a febre alta como os níveis elevados de PCR foram controlados. No paciente do Grupo 2 detectou-se E. coli na urocultura, sendo sua internação

necessária devido à presença de *E. coli* produtora de beta-lactamase de amplo espectro (ESBL). Neste paciente em especial, não foram registrados níveis elevados de PCR ou quaisquer sinais de infecção.

ITUs sintomáticas foram diagnosticadas em 2 pacientes (1 paciente em cada grupo), tendo sido causadas por *E. coli*. Ambos receberam antibioticoterapia oral. Todas as bactérias isoladas foram resistentes ao ciprofloxacino.

ITUs bacteriológicas e sintomáticas foram encontradas em 4% vs 6,6% e 4% vs 3,9% no Grupo 1 e 2, respectivamente ($p > 0,05$).

COMENTÁRIOS

O uso de um guia de agulha para a BTPA reduz a variabilidade técnica, proporcionando um processo reprodutível, curva de aprendizado mais curta para o procedimento e redução no tempo de execução da biópsia (9). No entanto, o risco de contaminação cruzada é questionável. O guia de agulha descartável foi introduzido no mercado em um esforço para reduzir o risco de infecções.

As taxas de infecção clínica após biópsias transretais variaram entre 0,25% e 5% nas séries estudadas anteriormente, embora outros autores tenham relatado taxas de até 7,5% (10,11). Após a biópsia, as incidências relatadas de bacteremia e bacteriúria variaram de 15% a 73% e de 30% a 53%, respectivamente (12,13). Lindert et al. relataram que bacteremia e bacteriúria após uma BTPA são comuns, embora geralmente assintomáticas (4). Culturas de urina isoladas podem não ser úteis para o diagnóstico de infecção (14). Não há qualquer definição unificada de complicações infecciosas após a BTPA. No entanto, investigação bacteriológica (bacteriúria [mais de 105 UFC/mL] versus sem bacteriúria e bacteremia) e diagnóstico clínico (nenhum sintoma clínico de ITU versus sinais clínicos de ITU) ao longo do seguimento do paciente são fatores determinantes para se avaliar as complicações após a BTPA. Não está clara a importância clínica de uma urocultura positiva em pacientes assintomáticos; todavia, um

paciente assintomático do Grupo 2 precisou ser hospitalizado devido à presença de *E. coli* produtora de ESBL em cultura de urina.

A taxa de ITU bacteriológica foi estatisticamente semelhante nos dois grupos (4% versus 6,6%). A internação hospitalar foi necessária em 4% e 6,6%, respectivamente nos Grupo 1 e 2. A razão pode ter sido falha da profilaxia com as quinolonas. Em todo o mundo, as taxas de resistência dos bacilos gram-negativos às quinolonas estão subindo rapidamente. O Grupo Turco de Estudos de Infecções Urinárias recomendou que outros agentes além da fluoroquinolona sejam avaliados, como terapias alternativas, por meio de estudos adicionais de eficácia clínica e segurança (15). Ozden et al. relataram alta incidência de *E. coli* produtoras de ESBL após biópsias transretais (16). Novos protocolos de prevenção podem então ser necessários para a BTPA.

Obek et al. relataram que a infiltração periprostática de lidocaína pode estar associada a maior risco de infecções devido às duas punções adicionais que são realizados na região periprostática através do reto, região altamente colonizada por bactérias (17). Punções intracapsulares durante a anestesia poderiam também contribuir para o aumento da taxa de infecção após a biópsia, embora ambos os grupos tenham recebido o mesmo tipo de anestesia periprostática neste estudo.

Existem muitos fatores relacionados ao risco de complicações infecciosas após biópsias da próstata, como a falta de padronização entre os urologistas na profilaxia antimicrobiana pré-biópsia, a alta incidência de organismos resistentes e os diferentes métodos de desinfecção dos guias reutilizáveis. A contaminação dos instrumentos utilizados em biópsias foi descrito como a possível causa de infecções que ocorrem após a biópsia prostática guiada por TRUS (18). Como estes dispositivos contam com um guia que orienta a inserção da agulha de biópsia e esta atravessa o guia diversas vezes, existe uma oportunidade de acúmulo de materiais provenientes das fezes e do sangue. Materiais biológicos também podem se acumular em outras partes do transdutor. Kits para a mon-

tagem do transdutor nem sempre fornecem as escovas necessárias para limpar os transdutores, reduzindo assim a carga de materiais biológicos e eliminando as proteínas. Não utilizar escovas de limpeza resulta em transdutores reutilizáveis inadequadamente preparados, o que pode levar à transmissão de patógenos entre os pacientes.

Gillespie et al. (5) detectaram um surto de *Pseudomonas aeruginosa* após biópsias da próstata devido à falta de limpeza manual dos guias de agulhas reutilizáveis. Concluíram que os médicos que executam procedimentos de biópsia de próstata guiada por TRUS deveriam seguir as recomendações do fabricante para a reutilização do guia da agulha ou, então, utilizar guias de agulhas descartáveis. Neste estudo utilizamos o guia de agulha reutilizável Fabio Toshiba. De acordo com nossos resultados, todos os tipos de complicações infecciosas como bacteriúria assintomática, infecção urinária aguda, febre alta e bacteremia ocorreram em taxas estatisticamente semelhantes nos dois grupos.

O guia de agulhas reutilizável e não desmontável, cuja luz é longa e estreita, pode não ter permitido uma adequada esterilização, como referido nos estudos anteriores, podendo ter sido a base para o aumento do risco de complicações infecciosas. É fundamental rever as recomendações do fabricante para a reutilização e estabelecer procedimentos adequados para evitar a potencial transmissão de patógenos e subsequentes problemas para o paciente.

Possíveis problemas de esterilização dos instrumentos para biópsia da próstata encorajam o uso de materiais descartáveis. Tuncel et al. (8) foram os primeiros a relatar que o uso de um guia de agulha descartável reduziu complicações infecciosas. Os autores verificaram que bacteriúria assintomática, febre alta e ITU aguda foram estatisticamente menos frequentes no grupo com guias descartáveis, em comparação ao grupo com guias reutilizáveis (4,5% vs 9%, 5% vs 10% e 2% vs 9%, respectivamente). Em relação às complicações infecciosas, a lavagem inadequada do

lúmen com desinfetante - com o objetivo de erradicar microrganismos, assim como a não disponibilidade de um dispositivo para limpar o lúmen longo e estreito - foram sugeridas como os principais problemas do uso de guias de agulha reutilizáveis. Concluíram que o novo dispositivo que vem sendo utilizado como guia de agulhas descartável é uma boa alternativa para reduzir as complicações infecciosas.

Nossos resultados são inconsistentes com aqueles apresentados no estudo inicial, talvez pelo fato de que a nossa casuística seja menor do que a dos estudos anteriores. No entanto, se as complicações infecciosas ocorrem devido à contaminação do guia da agulha, também podem ocorrer devido à múltipla reintrodução da agulha durante a mesma biópsia. Usando guias de agulhas reutilizáveis, mesmo que esse guia fosse trocado a cada passagem da agulha, haveria pouca diferença em comparação com os guias descartáveis. A outra explicação é que as características físicas do guia de agulha reutilizável usado em nosso estudo teriam permitido sua esterilização adequada; suas partes separáveis e destacáveis podem ser um fator importante para prevenir possíveis infecções relacionadas ao uso do guia de agulha. O tipo não desmontável do guia de agulhas reutilizável utilizado no estudo de Tuncel et al. (por informação pessoal do autor) poderia não ter permitido uma limpeza adequada.

O tamanho das amostras obtidas foi de aproximadamente 17 mm de comprimento por 1,2 mm de diâmetro. O tempo de procedimento, incluindo a aplicação da anestesia, foi de 15 minutos para cada caso. Não houve problemas técnicos durante os procedimentos. No entanto, o tamanho das amostras e o tempo do procedimento, assim como alguns pequenos problemas técnicos, podem, individualmente, afetar a taxa de infecções. Nós não focamos o estudo nesta questão.

Em nosso estudo não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação às comorbidades. Portanto, é difícil concluir que o risco de infecção seja menor quan-

do se utiliza um guia de agulha descartável em pacientes com comorbidades adicionais. Embora o número de pacientes tenha sido limitado em nosso estudo, o guia de agulhas reutilizável foi considerado seguro em pacientes com comorbidades adicionais.

Instruções de reutilização de materiais de biópsia transretal, tal como transdutores, suporte para o canal de biópsia e guia de agulha, encontram-se bem definidas por recomendações da Food and Drug Administration (FDA) (19).

Os riscos da transmissão dos vírus da hepatite B, hepatite C e vírus da imunodeficiência humana durante biópsias da próstata foram avaliados por Lessa et al. (20). Em termos gerais, seus resultados não mostraram evidências de transmissão das doenças, embora os autores não descartem a transmissão em alguns casos. Neste estudo, porém, nosso foco não foi a transmissão viral.

O glutaraldeído é eficaz para desinfetar o guia da agulha, lembrando que este deve ser desmontado do transdutor antes da desinfecção. Nossa sugestão é que o cumprimento das orientações do fabricante para a esterilização pode ser suficiente para o uso de instrumentos reutilizáveis. As vantagens de se utilizar um guia de agulhas descartável são que ele não precisa ser reutilizado e economiza tempo; contudo, seu custo nos EUA é de US\$ 5,00 por paciente. Como a taxa de infecção parece ser a mesma, independentemente do guia de agulha utilizado, deve ser considerada a relação custo/benefício.

CONCLUSÃO

O uso de guia de agulha descartável parece ser ineficaz em tentar reduzir a taxa de infecções após biópsias da próstata. Estudos randomizados em larga escala são necessários para determinar o efeito do guia de agulha descartável sobre a taxa de infecções após uma BTPA.

AGRADECIMENTOS

Sr. Rusen Celikoglu ajudou neste estudo.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado

REFERÊNCIAS

1. Isen K, Küpeli B, Sinik Z, Sözen S, Bozkirli I: Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Int Urol Nephrol.* 1999; 31: 491-5.
2. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH: Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology.* 2002; 60: 826-30.
3. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP: Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int.* 2000; 85: 682-5.
4. Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK: Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2000; 164: 76-80.
5. Gillespie JL, Arnold KE, Noble-Wang J, Jensen B, Arduino M, Hageman J, et al.: Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Urology.* 2007; 69: 912-4.
6. Huang YC, Ho DR, Wu CF, Shee JJ, Lin WY, Chen CS: Modified bowel preparation to reduce infection after prostate biopsy. *Chang Gung Med J.* 2006; 29: 395-400.
7. 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; discussion 1480-1.
8. Tuncel A, Aslan Y, Sezgin T, Aydin O, Tekdogan U, Atan A: Does disposable needle guide minimize infectious complications after tran-

- srectal prostate needle biopsy? *Urology*. 2008; 71: 1024-7; discussion 1027-8.
9. Phal PM, Brooks DM, Wolfe R: Sonographically guided biopsy of focal lesions: a comparison of freehand and probe-guided techniques using a phantom. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 184: 1652-6.
 10. Griffith BC, Morey AF, Ali-Khan MM, Canby-Hagino E, Foley JP, Rozanski TA: Single dose levofloxacin prophylaxis for prostate biopsy in patients at low risk. *J Urol*. 2002; 168: 1021-3.
 11. Peyromaure M, Ravery V, Messas A, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Boccon-Gibod L: Pain and morbidity of an extensive prostate 10-biopsy protocol: a prospective study in 289 patients. *J Urol*. 2002; 167: 218-21.
 12. Petteffi L, Toniazzo GP, Sander GB, Stein AC, Koff WJ: Efficiency of short and long term antimicrobial therapy in transrectal ultrasound-guided prostate biopsies. *Int Braz J Urol*. 2002; 28: 526-32.
 13. Ruebush TK 2nd, McConville JH, Calia FM: A double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in patients having transrectal needle biopsy of the prostate. *J Urol*. 1979; 122: 492-4.
 14. Zegarra Montes LZ, Sanchez Mejia AA, Loza Munarriz CA, Gutierrez EC: Semen and urine culture in the diagnosis of chronic bacterial prostatitis. *Int Braz J Urol*. 2008; 34: 30-7, discussion 38-40.
 15. Yagci D, Yoruk F, Azap A, Memikoglu O: Prevalence and risk factors for selection of quinolone-resistant *Escherichia coli* strains in fecal flora of patients receiving quinolone therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 1287-9.
 16. Ozden E, Bostanci Y, Yakupoglu KY, Akdeniz E, Yilmaz AF, Tulek N, et al.: Incidence of acute prostatitis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* after transrectal prostate biopsy. *Urology*. 2009; 74: 119-23.
 17. Obek C, Onal B, Ozkan B, Onder AU, Yalçin V, Solok V: Is periprostatic local anesthesia for transrectal ultrasound guided prostate biopsy associated with increased infectious or hemorrhagic complications? A prospective randomized trial. *J Urol*. 2002; 168: 558-61.
 18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsies--Georgia, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55: 776-7. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55: 1177.
 19. US Food and Drug Administration. FDA public health notification; Reprocessing of Reusable Ultrasound Transducer Assemblies Used for Biopsy Procedures. 2006. Available at <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/UCM062086>
 20. Lessa F, Tak S, Devader SR, Goswami R, Anderson M, Williams I, et al.: Risk of infections associated with improperly reprocessed transrectal ultrasound-guided prostate biopsy equipment. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29: 289-93.

Aceito, após revisão:
30 de julho de 2010

Endereço para correspondência:
Dr. Cenk Gurbuz
2222 Medical District Dr. 4339
Dallas, TX 75235, USA
Fax: + 1 46 9422-9910
E-mail: gurbuzcenk@yahoo.com

COMENTÁRIO DO EDITOR

A biópsia transretal da próstata por agulha (BTPA) é um dos procedimentos diagnósticos ambulatoriais mais comuns na clínica urológica. Neste estudo, os autores avaliaram se o uso de um guia de agulhas descartável é capaz de diminuir as complicações infecciosas após a BTPA. Febre após a biópsia de próstata ocorreu em 3,5% dos pacientes (1). Septicemia e bacteremia foram complicações raras, porém incômodas. A profilaxia antibiótica, incluindo o uso do ciprofloxacino, tem sido realizada na maioria das clínicas de urologia para a prevenção de complicações infecciosas. Recentemente, Tuncel et al. sugeriram que o uso de um guia de agulhas descartável poderia reduzir o risco de infecções após a biópsia de próstata (2). No entanto, no presente estudo, os autores mostraram que isto não se mostrou eficaz para prevenir infecção.

Rutala et al. demonstraram que com glutaraldeído em concentração acima da 2% a desinfecção do transdutor pôde ser obtida quando o guia da agulha foi removido (3). Portanto, limpeza e desinfecção adequadas poderiam explicar os riscos semelhantes de infecção após o uso de um guia de agulha descartável e de um reutilizável. No entanto, o pequeno número de pacientes incluídos no estudo impede um julgamento clínico definitivo.

Apesar destes resultados controversos, o guia de agulha descartável, custando US\$ 5,00, deveria ser utilizado nas biópsias a fim de superar as dificuldades de padronização dos procedimentos de desinfecção nas clínicas de urologia. Sempre que a agulha descartável não esteja disponível, a limpeza mecânica para remover materiais biológicos, seguida de 20 minutos de desinfecção com glutaraldeído, deve ser realizada após a retirada do guia de agulhas reutilizável.

REFERÊNCIAS

1. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH: Complication rates

and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology*. 2002; 60: 826-30.

2. Tuncel A, Aslan Y, Sezgin T, Aydin O, Tekdogan U, Atan A: Does disposable needle guide minimize infectious complications after transrectal prostate needle biopsy? *Urology*. 2008; 71: 1024-7; discussion 1027-8.

3. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ: Disinfection of a probe used in ultrasound-guided prostate biopsy. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28: 916-9.

Dr. Onur Kaygısız

Hospital Estadual de Yalova

Departamento de Urologia

Yalova, Turquia

E-mail: onurkygsz@yahoo.com

COMENTÁRIO DO EDITOR

Os autores devem ser elogiados por tal conceito inovador na redução potencial das infecções após a biópsia transretal da próstata por agulha. A metodologia utilizada para detectar a presença de infecção foi abrangente e bem planejada. As coortes randomizadas não demonstraram diferenças significantes em relação às taxas de infecção, quer após o uso de guias descartáveis como reutilizáveis. A taxa de infecção bacteriológica foi de 4% nos dois grupos e, de forma surpreendente, a taxa de infecção sintomática do trato urinário foi maior no grupo que utilizou o guia de agulha descartável.

As taxas de infecção após biópsia transretal não são desprezíveis e, certamente, qualquer esforço para reduzi-las devem ser explorados. Nosso grupo tem oferecido a possibilidade de biópsia de próstata estereotáxica transperineal (TFBS) para os pacientes que tiveram uma biópsia transretal anteriormente negativa, apesar da elevação contínua da PSA (1,2). Enquanto 40% desses pacientes sejam identificados como tendo uma malignidade oculta após a TFBS, o benefício adicional tem sido a verdadeira ausência de infecção após o procedimento. Reconheço que a TFBS não seja amplamente aceita como uma técnica de primeira linha para biópsias mas, devido ao seu alto poder diagnóstico e ao risco desprezível de infecções, a TFBS pode ser mais comum no futuro.

REFERÊNCIAS

1. Moran BJ, Braccioforte MH: Stereotactic transperineal prostate biopsy. *Urology*. 2009; 73: 386-8.
2. Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ: Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol*. 2006; 176: 1376-81; discussion 1381.

Dr. Brian J. Moran

Centro de Câncer de Próstata de Chicago
Westmont, Illinois, EUA
E-mail: seeds@prostateimplant.com

A Implicação do Uso de um Protocolo Inicial de Biópsia de Próstata Transretal com 24 Amostras na Detecção de Câncer de Próstata Significante e da Neoplasia Intraepitelial Prostática de Alto Grau

Michael Nomikos, Ioannis Karyotis, Prodromos Phillipou, Charalambos Constadinides, Dimitrios Delakas

Hospital Asklepion Voula, Vasilleos Paulou 1, Atenas, Grécia

RESUMO

Objetivo: Discutir o valor diagnóstico da utilização de um protocolo de biópsia transretal da próstata guiada por ultra-som (TRUS) com 24 amostras, em comparação à técnica com 10 amostras.

Materiais e Métodos: Revisamos retrospectivamente uma base de dados composta por casos consecutivos de homens submetidos a biópsias de próstata, sob anestesia local, onde foram utilizados protocolos com 10 (grupo A) ou 24 amostras (grupo B). Os homens foram estratificados de acordo com o respectivo protocolo de biópsia e os níveis de PSA. Os critérios de exclusão foram: idade ≥ 75 anos e PSA > 20 ng/mL. O teste U de Mann-Whitney e o teste exato de Fisher foram utilizados na análise estatística.

Resultados: Entre abril de 2007 e agosto de 2009, 869 homens foram submetidos a biópsias de próstata guiadas por TRUS, dos quais 379 foram selecionados para este estudo. O grupo A (biópsia com 10 amostras) incluiu 243 indivíduos (64,11%) e o grupo B (biópsia com 24 amostras), 139 indivíduos (35,89%). Os índices globais de detecção de câncer de próstata foram de 39,09% e de 34,55% nos grupos A e B, respectivamente ($p = 0,43$). Um aumento global de 9,8% no índice de detecção de escores de Gleason 7 foi verificado no grupo B ($p = 0,24$). O índice de detecção de neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (NIPAG), em homens com biópsias inicialmente negativas, foi de 15,54% e 35,55%, respectivamente nos grupos A e B ($p < 0,001$). Em pacientes com PSA < 10 ng/mL, a técnica com 24 fragmentos coletados aumentou o melhorou o índice de detecção de Gleason 7 em 13,4 % ($p = 0,16$) e o de NIPAG em 23,4% ($p = 0,0008$), em comparação à técnica com 10 fragmentos. A biópsia com 24 amostras aumentou o grau de concordância entre a análise das amostras da biópsia por agulha e a análise das próstatas retiradas na prostatectomia, em comparação à técnica com 10 amostras ($p < 0,002$).

Conclusões: A utilização inicial de um protocolo de biópsia de próstata com 24 amostras não mostrou qualquer benefício na detecção de câncer de próstata em comparação à técnica com 10 amostras. Entretanto, melhorou a detecção de NIPAG, assim como o grau de correlação entre os resultados da biópsia e o escore de Gleason verificado na prostatectomia radical, em homens com menores níveis de PSA.

Palavras-chave: *prostatic neoplasm; biópsia; escore de Gleason; prostatic intraepithelial neoplasia*

INTRODUÇÃO

Conforme recomendado por Hodge et al. (1), a biópsia de próstata transretal sistemática guiada por ultra-som (TRUS) é o principal método diagnóstico do câncer

de próstata. Diversos estudos demonstraram que a tradicional técnica em sextante pode deixar de detectar de 15% a 31% dos tumores e que amostras adicionais das zonas periféricas aumentam o alcance diagnóstico das biópsias de próstata (2-5).

Embora ainda haja debates em relação ao número ótimo de locais para a coleta de amostras em uma biópsia de próstata inicial, diversos relatos têm mostrado que protocolos ampliados com > 10 fragmentos melhoraram a precisão da biópsia no diagnóstico de neoplasias de próstata clinicamente significantes, especialmente em pacientes com glândulas maiores (6,7); além disso, melhoram também a concordância entre os escores de Gleason detectados na biópsia com agulha e nas amostras obtidas na prostatectomia (8).

O objetivo do presente estudo foi a avaliação da incidência de câncer de próstata, de neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (NIPAG) e dos índices de infiltração perineural em homens submetidos inicialmente a biópsias com 24 amostras. Os resultados foram então comparados a um grupo similar de homens inicialmente submetidos a um protocolo de biópsia de próstata com 10 amostras. Os indivíduos foram estratificados em diferentes subgrupos de acordo com seus níveis de PSA. Avaliamos também a capacidade de uma biópsia de saturação inicial apresentar melhor valor preditivo do escore de Gleason verificado na prostatectomia radical, em comparação à técnica com 10 amostras.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi feita análise retrospectiva de uma base de dados formada por casos consecutivos de pacientes do sexo masculino submetidos a biópsias de próstata guiadas por TRUS realizadas em um centro de referência. Nesses pacientes, as indicações de biópsia foram toque retal alterado (TR) e níveis de PSA elevados para a idade. Protocolos iniciais de biópsias com 10 amostras ou de biópsias de saturação (com 24 amostras) foram realizados por dois membros do departamento. Utilizou-se transdutor retal de 10 MHz (Pro-Focus 2202 TM, BO-Medical, Dinamarca), com a capacidade de fornecer imagens

em três dimensões, em tempo real. Foram utilizadas agulhas de biópsia Chiba com 20 cm e calibre 18, em uma pistola automático Pro-Mag™ Ultra (Angiotech Vancouver, BC, Canadá). Os procedimentos foram realizados com bloqueio nervoso periprostático utilizando-se 5 mL de marcaína 0,5% associados a 5 mL de lidocaína 1%, administrados na base da próstata, local onde os nervos sensitivos penetram na glândula. Como antibioprofilaxia padrão uma dose de ciprofloxacina foi administrada a todos os pacientes antes da biópsia, e o consentimento informado por escrito foi obtido de cada um deles.

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o protocolo de biópsia adotado e os níveis de PSA. Para o grupo B (24 amostras), as cinco regiões biopsiadas, em cada um dos lados, foram as basais laterais (2), as mediais laterais (3), a apical (3), a parasagital medial (2) e a parasagital basal (2), como pode ser visto na Figura 1, Os homens do grupo A (10 amostras) tiveram uma amostra de biópsia retirada das mesmas regiões.

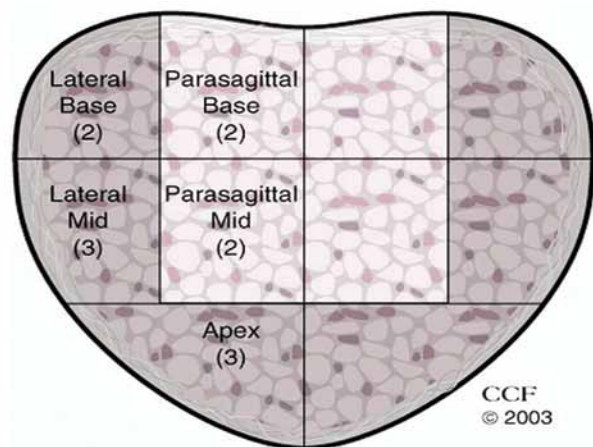


Figura 1 - Modelo mostrando os sítios das amostras obtidas na biópsia transretal de 24 fragmentos realizada com agulha guiada por ultra-som. No protocolo de biópsia com 10 amostras, uma amostra foi obtida de cada uma das mesmas regiões.

biópsia de saturação. Este achado foi confirmado em nosso estudo, onde o índice de detecção de NIPAG de 35,55%, em homens submetidos inicialmente a uma biópsia de saturação, foi um dos mais elevados da literatura (16).

Diversos estudos trazem resultados variáveis quanto ao valor preditivo positivo da NIPAG, como achado único, para a detecção do câncer de próstata em biópsias subsequentes (17,18). No presente estudo, o índice de detecção de câncer foi significativamente maior em pacientes com NIPAG multifocal na biópsia inicial, do que naqueles com NIPAG unifocal ($p = 0,001$). A maioria dos pacientes com NIPAG multifocal na biópsia de saturação inicial (78%) foi diagnosticada com câncer de próstata ao se repetir uma biópsia de saturação, dos quais 11,8% apresentaram câncer clinicamente insignificante na análise das amostras da prostatectomia. Estes achados têm sido confirmados por outros estudos, onde o caráter multifocal da NIPAG vem sendo um fator de risco independente de detecção de câncer de próstata nas biópsias subsequentes (19).

Recentemente, alguns poucos relatos provaram que esquemas ampliados de biópsia de próstata melhoram significativamente a correlação dos escores de Gleason verificados na biópsia por agulha e após a prostatectomia, em comparação à técnica em sextante, reduzindo o risco de se verificar um pior grau de Gleason na prostatectomia (20,21). Em nosso estudo, a mudança de escore de Gleason foi significativamente maior ao se realizar o protocolo com 10 amostras, em comparação à técnica de saturação. Este achado é importante, uma vez que a maioria dos casos de câncer de próstata têm sido agora detectados em um estágio precoce e com um baixo nível de PSA. Leite et al. também mostraram que o aumento do número de fragmentos na biópsia de próstata, em homens com $PSA < 4$ ng/mL, aumentaram a precisão quanto ao volume do tumor, ao escore de Gleason e ao estadiamento, em comparação a um grupo de homens com valores mais elevados de PSA (22).

Considerando-se os dois protocolos de

biópsia, não se observou qualquer diferença quanto à detecção de câncer clinicamente insignificante após a prostatectomia radical.

Apesar de seus resultados interessantes, o presente estudo traz algumas limitações; o mais evidente é que nós não sabemos quantos casos de câncer foram deixados de ser diagnosticados com ambas as técnicas. Assim, nosso estudo foi influenciado por um desvio de verificação, uma vez que não fomos capazes de definir a precisão real de diagnóstico de cada um dos esquemas de biópsia realizados. Uma outra limitação é que este estudo foi do tipo retrospectivo, sem ter havido randomização.

O presente estudo não mostrou um benefício real de se eleger o protocolo de biópsia de saturação como técnica inicial para detecção do câncer de próstata. Entretanto, o estudo mostrou que a técnica inicial utilizando 24 amostras aumentou a detecção de NIPAG multifocal e melhorou a concordância dos graus do escore de Gleason verificados na biópsia por agulha e na prostatectomia radical, o que é crucial para uma tomada de decisão terapêutica baseada nos resultados de biópsias por agulha.

CONCLUSÕES

Nossos achados juntam-se às crescentes evidências da literatura de que a adoção de um protocolo inicial de biópsia de próstata de saturação (com 24 amostras) não aumenta o índice global de detecção de câncer, em comparação à técnica com 10 amostras. Embora a técnica de biópsia de próstata com 24 amostras tenha melhorado a sensibilidade de detecção da NIPAG, especialmente em homens com níveis de PSA abaixo de 10 ng/mL, ela não pode ser justificada como técnica inicial padrão de biópsia. Nos pacientes com NIPAG multifocal inicialmente detectada em uma biópsia de saturação certamente deverá ser realizada nova biópsia de saturação, uma vez que na grande maioria deles será diagnosticado, mais tarde, câncer de próstata. Devido ao seu perfil de segurança, o protocolo de biópsia de próstata com 24 amostras provavel-

Detecção de Câncer de próstata e NIP de Alto Grau

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes.

Parâmetros clínicos	Protocolo com 10 fragmentos (n = 243)	Protocolo com 24 fragmentos (n = 136)	p
Idade (anos)	65,4 ± 6,4	66,1 ± 7,2	0,18
PSA (ng/mL)	6,2 ± 4,3	6,2 ± 3,9	0,20
Volume da próstata (mL)	42,5 ± 5,2	46,7 ± 8,3	0,16
TR (+)	21%	8,82%	0,028 NES

TR = toque retal; NES = não estatisticamente significante

Tabela 2. Índices de detecção de câncer de próstata de acordo com o protocolo de biópsia e os valores de PSA.

PSA (ng/mL)	% de detecção de câncer de próstata		p (teste exato de Fisher bicauda)
	Protocolo com 10 fragmentos	Protocolo com 24 fragmentos	
2,6-9,9	37,05% (73/197)	33,66% (34/101)	0,61
10-20	47,8% (22/46)	37,1% (13/35)	0,37
2,6-20	39,09% (95/243)	34,55% (47/136)	0,43

PSA = antígeno prostático específico

Tabela 3. Escores de Gleason estratificados de acordo com o protocolo de biópsia e os valores de PSA.

Escore de Gleason	6		7		8		9	
	10	24	10	24	10	24	10	24
Fragmentos de biópsia	%		%		%		%	
2,6-9,9 ng/mL	49,3 (36/73)	41,2 (14/34)	21,9 (16/73)	35,3 (12/34)	4,1 (3/73)	11,8 (4/34)	8,2 (6/73)	2,9 (1/34)
10-20 ng/mL	63,6 (14/22)	46,15 (6/13)	59,0 (13/22)	53,8 (7/13)	18,2 (4/22)	15,4 (2/13)	9,0 (2/22)	7,7 (1/13)

PSA = antígeno prostático específico

Tabela 4. Índices de detecção de neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (NIPAG) em pacientes com biópsia negativa, estratificados de acordo com o protocolo de biópsia e os valores de PSA.

PSA (ng/mL)	% de detecção de NIPAG		P (teste exato de Fisher bicaudal)
	Protocolo com 10 fragmentos	Protocolo com 24 fragmentos	
2,6-9,9	16,9 (21/124)	40,3 (27/67)	0,0008
10-20	8,33 (2/24)	21,73 (5/23)	0,24

mens do grupo B e em dois homens do grupo A. Sangramento retal necessitando atendimento hospitalar foram registrados em dois pacientes do grupo B, e não houve diferenças significativas quanto ao desconforto dos pacientes em ambos os grupos.

COMENTÁRIOS

Atualmente, a realização de triagem para câncer de próstata vem aumentando a importância da biópsia de próstata na prática urológica, assim como aumentou a detecção deste tipo de câncer. A biópsia transretal da próstata por agulha é o procedimento padrão para detectar o estágio clínico e o grau da doença. Entretanto, há ainda controvérsias a respeito do número ótimo de fragmentos a serem obtidos, do real significado da NIPAG descoberta na primeira biópsia e sobre como os resultados da biópsia poderão melhorar a previsão do escore de Gleason a ser confirmado após a prostatectomia. Em um estudo de revisão, Epstein e Herawi recomendam a não repetição de biópsias dentro do primeiro ano de diagnóstico da NIPAG, uma vez que o risco mediano de 24% de se diagnosticar câncer de próstata após a detecção da NIPAG não foi maior que o da biópsia inicial mostrando doença benigna (9). Em nosso estudo, o fator predisponente mais forte para a detecção de câncer de próstata em biópsias subsequentes não foi a presença, mas sim o caráter multifocal da NIPAG.

Presti (10) revisou uma série de estudos que avaliaram diversos esquemas de biópsia e sugeriu que a técnica com 10-12 amostras é ótima para a maioria dos homens que se submetem a uma primeira biópsia de próstata. Nesralah et al. concluíram que biópsias com 14 fragmentos poderiam melhorar o índice de detecção do câncer de próstata em comparação à técnica em sextante (11). Jones et al. observaram, embora em um pequeno número de pacientes, que a técnica com 24 amostras como estratégia inicial não melhorou a detecção do câncer (12).

Enquanto muitos estudos mostrem que a biópsia de saturação melhora a detecção do câncer de próstata em pacientes com achados suspeitos após uma primeira biópsia negativa, ela não parece aumentar o índice de detecção de câncer quando escolhida como técnica inicial. Nossos achados estão em linha com esses relatos, uma vez que a escolha inicial da técnica com 24 amostras não melhorou o índice de detecção global de câncer de próstata em comparação à técnica com 10 amostras. Em nosso estudo, homens com PSA < 10 ng/mL submetidos inicialmente a uma biópsia com 24 amostras não apresentaram aumento estatisticamente significativo no índice de detecção de escores de Gleason grau 7 quando comparados àqueles submetidos ao protocolo com 10 amostras e que apresentavam os mesmos níveis de PSA. Além disso, não houve diferenças nos índices de detecção de escores de Gleason graus 8 e 9 entre os dois protocolos de biópsias.

Scattoni et al. também demonstraram que a estratégia inicial baseada na técnica com 18 amostras, em homens com PSA < 10 ng/mL, resultou em maior índice de detecção de câncer que um protocolo com 12 amostras, embora a diferença não fosse estatisticamente significativa. Os autores não encontraram diferenças quanto aos escores de Gleason (13).

Mais recentemente, Scattoni et al. mostraram que tanto o número de fragmentos como os sítios de retirada das amostras têm grande impacto na detecção do câncer de próstata, concluindo que o índice de detecção de câncer havia aumentado com o aumento do número de amostras (14). Existem somente poucos relatos na literatura que abordam a influência do aumento das amostras na biópsia sobre o índice de detecção da NIPAG e o risco associado de câncer em biópsias subsequentes. Epstein et al. não evidenciaram relação entre o número de amostras coletadas em biópsias por agulha e a incidência de NIPAG (15). Entretanto, Schoenfield et al. encontraram uma incidência de 22% de NIPAG em uma primeira

Homens ≥ 75 anos, com PSA $< 2,5$ ng/mL e/ou > 20 ng/mL e aqueles que já haviam sido previamente biopsiados foram excluídos da análise. Os achados de biópsia de ambos os grupos foram comparados quanto aos índices de detecção de câncer de próstata e de NIPAG. Biópsias de saturação foram repetidas em 55 homens de ambos os grupos que apresentaram NIPAG na biópsia inicial. Em ambos os grupos foi também comparada a concordância dos escores de Gleason verificados na biópsia por agulha e nas amostras obtidas na prostatectomia. Complicações ocorridas em ambos os grupos foram registradas e comparadas. Os resultados foram analisados com a ajuda do teste U de Mann-Whitney para as variáveis contínuas ou do teste exato de Fisher para as variáveis categóricas.

RESULTADOS

Entre abril de 2007 e agosto de 2009, 869 homens foram encaminhados a um centro de referência para a realização de biópsia de próstata por agulha guiada por TRUS. Deste total, 379 homens (estágios clínicos T1c, T2) foram selecionados para a análise. O grupo A (10 amostras) foi formado por 243 indivíduos (64,11%) e o grupo B (24 amostras) por 136 (35,89%). Ambos os grupos foram comparáveis em termos de idade, PSA e volume da próstata. Os dados demográficos dos pacientes estão resumidos na Tabela 1.

Os índices de detecção global de câncer de próstata foram de 39,09% e 34,55%, respectivamente nos grupos A e B ($p = 0,43$). A Tabela 2 mostra os índices de detecção de câncer de próstata de acordo com o protocolo de biópsia adotado e os níveis de PSA. Um aumento global de 9,8% de detecção de escores de Gleason grau 7 foi visto no grupo B, em comparação ao grupo A ($p = 0,24$). Não houve diferenças nos índices de infiltração perineural entre os grupos ($p = 0,79$). Na faixa de PSA entre 2,6 e 9,9 ng/mL, a

técnica com 24 amostras proporcionou aumento no índice de detecção de escores 7 de Gleason, em comparação à técnica com 10 amostras, sem significado estatístico ($p = 0,16$). A Tabela 3 mostra os índices de detecção de escores de Gleason estratificados de acordo com o protocolo de biópsia e os valores de PSA.

Os índices globais de detecção de NIPAG em homens com biópsia de próstata inicialmente negativa foi de 15,54% e 35,55%, respectivamente nos grupos A e B, ($p < 0,001$). Em indivíduos do grupo B dentro da faixa de PSA entre 2,6 e 9,9 ng/mL, o índice global de detecção de NIPAG aumentou em 23,4% ($p = 0,0008$), em comparação ao grupo A. A detecção de NIPAG multifocal foi de 8,7% e 25,4% nos grupos A e B, respectivamente ($p < 0,001$). Após um acompanhamento de 6 a 13 meses, câncer de próstata foi subsequentemente detectado por meio da repetição de biópsias de saturação em 8% e 74% dos pacientes com NIPAG isolada e multifocal, respectivamente. A Tabela 4 mostra os índices de detecção de NIPAG em diferentes faixas de PSA, estratificados de acordo com cada protocolo de biópsia.

De um subgrupo de 62 pacientes, provenientes de ambos os grupos e disponíveis para a análise após serem submetidos à prostatectomia radical, 13,7% apresentaram câncer clinicamente insignificante (prostatectomia mostrando dimensão máxima do tumor de 1,0 cm ou menos, Gleason de 6 ou menor e doença confinada ao órgão). Em homens submetidos a biópsias com 10 amostras, o índice geral de aumento do escore de Gleason após a prostatectomia radical foi de 42,9%, em comparação a 26,5% quando 24 amostras foram retiradas ($p < 0,002$). Nenhum paciente no grupo das biópsias de saturação por agulha apresentou discrepância maior que um grau nos escores de Gleason verificados na biópsia e na análise dos fragmentos cirúrgicos. Não houve diferenças nos índices de complicação entre os dois grupos. Infecções febris do trato urinário foram observadas em três ho-

mente poderia ser proposto como técnica inicial para um seletivo grupo de pacientes, tais como homens mais jovens com níveis mais baixos de PSA, candidatos a tratamento curativo, ou pacientes mais jovens que tenham optado por acompanhamento ativo. Certamente, outros estudos são necessários neste campo.

REFERÊNCIAS

1. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989; 142: 71-4; discussion 74-5.
2. Epstein JI, Walsh PC, Carter HB: Importance of posterolateral needle biopsies in the detection of prostate cancer. *Urology.* 2001; 57: 1112-6.
3. Epstein JI, Lecksell K, Carter HB: Prostate cancer sampled on sextant needle biopsy: significance of cancer on multiple cores from different areas of the prostate. *Urology.* 1999; 54: 291-4.
4. Miyake H, Sakai I, Harada K, Hara I, Eto H: Increased detection of clinically significant prostate cancer by additional sampling from the anterior lateral horns of the peripheral zone in combination with the standard sextant biopsy. *Int J Urol.* 2004; 11: 402-6.
5. Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, Sofikerim M, Günay M, Ekici S, et al.: An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2004; 45: 444-8; discussion 448-9.
6. Ficarra V, Novella G, Novara G, Galfano A, Pea M, Martignoni G, et al.: The potential impact of prostate volume in the planning of optimal number of cores in the systematic transperineal prostate biopsy. *Eur Urol.* 2005; 48: 932-7.
7. Inahara M, Suzuki H, Kojima S, Komiya A, Fukasawa S, Imamoto T, et al.: Improved prostate cancer detection using systematic 14-core biopsy for large prostate glands with normal digital rectal examination findings. *Urology.* 2006; 68: 815-9.
8. San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, Upton M, Olumi AF: Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol.* 2003; 169: 136-40.
9. Epstein JI, Herawi M: Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol.* 2006; 175: 820-34.
10. Presti JC Jr: Prostate biopsy strategies. *Nat Clin Pract Urol.* 2007; 4: 505-11.
11. Nesrallah L, Nesrallah A, Antunes AA, Leite KR, Srougi M: The role of extended prostate biopsy on prostate cancer detection rate: a study performed on the bench. *Int Braz J Urol.* 2008; 34: 563-70; discussion 570-1.
12. Jones JS, Patel A, Schoenfeld L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C: Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol.* 2006; 175: 485-8.
13. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Dehò F, Maga T, Zanoni M, et al.: Initial extended transrectal prostate biopsy--are more prostate cancers detected with 18 cores than with 12 cores? *J Urol.* 2008; 179: 1327-31; discussion 1331.
14. Scattoni V, Raber M, Abdollah F, Roscigno M, Dehò F, Angiolilli D, et al.: Biopsy schemes with the fewest cores for detecting 95% of the prostate cancers detected by a 24-core biopsy. *Eur Urol.* 2010; 57: 1-8.
15. Epstein JI, Potter SR: The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and cur-

- rent controversies. *J Urol.* 2001; 166: 402-10.
16. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Mian BM: Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol.* 2005; 173: 70-2.
17. Naya Y, Ayala AG, Tamboli P, Babaian RJ: Can the number of cores with high-grade prostate intraepithelial neoplasia predict cancer in men who undergo repeat biopsy? *Urology.* 2004; 63: 503-8.
18. Herawi M, Kahane H, Cavallo C, Epstein JI: Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. *J Urol.* 2006; 175: 121-4.
19. Schoenfeld L, Jones JS, Zippe CD, Rether AM, Klein E, Zhou M, et al.: The incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical glands suspicious for carcinoma on first-time saturation needle biopsy, and the subsequent risk of cancer. *BJU Int.* 2007; 99: 770-4.
20. Mian BM, Lehr DJ, Moore CK, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Ross JS, et al.: Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology.* 2006; 67: 379-83.
21. Mallick S, Comoz F, Le Toquin S, Fouques Y, Jeanne-Pasquier C, Rousselot P, Bensadoun H: Can the prostate cancer detection rate be improved with a saturation technique of prostate biopsy? *Urology* 2007; 70(Suppl 1): 300-01. # Abstract POS-03.91.
22. Leite KR, Srougi M, Dall'Oglio MF, Sanudo A, Camara-Lopes LH: Histopathological findings in extended prostate biopsy with PSA \leq 4 ng/mL. *Int Braz J Urol.* 2008; 34: 283-90; discussion 290-2.

Aceito após revisão:
7 de maio de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Michael Nomikos
Asklepion Voula Hospital
Knossou 275, Heraklion
Crete, 71409, Greece
Fax: + 30 28 1036-8083
E-mail: mnomikos@gmail.com

COMENTÁRIO DO EDITOR

Continua a procura por um número ótimo de amostras para as biópsias de próstata, a fim de maximizar sua utilidade clínica, minimizando ao mesmo tempo as complicações. Os autores reportaram um grupo não randomizado de 379 homens submetidos a uma biópsia de próstata transretal utilizando-se uma técnica com 10 ou 24 amostras. Não se observou aumento de complicações com a técnica de saturação. A detecção de câncer de próstata (que incluiu os graus 7 de Gleason) não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos, embora houvesse aumento na detecção de NIPAG. Uma revisão publicada anteriormente (1) descreveu na literatura um risco médio de 24,1% de detecção de câncer após um diagnóstico de NIPAG por biópsia por agulha, não muito mais alto que o da população geral; portanto, não recomendou uma re-biópsia com base somente na NIPAG.

Os autores do presente estudo relataram melhor concordância entre a análise das amostras obtidas na biópsia e na prostatectomia, ao se fazerem mais biópsias. Em face de não ter havido aumento na detecção de câncer, o urologista deve balancear o impacto de um potencial aumento de complicações, do tempo e do desconforto do paciente ao decidir sobre a técnica de biópsia de próstata.

REFERÊNCIA

1. Epstein JI, Herawi M: Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. J Urol. 2006; 175: 820-34.

Dr. Kenneth Nepple

Hospitais e Clínicas da Universidade de

Iowa

Iowa City, Iowa, EUA

E-mail: kenneth-nepple@uiowa.edu

Abordagem Infrapúbica para Implante Peniano Maleável

Oswaldo L. D. Berg

Clínica de Medicina Sexual, Departamento de Urologia, Hospital da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil

RESUMO

Objetivo: Mesmo hoje, ainda consideramos que o implante de próteses maleáveis desempenhe papel fundamental no tratamento cirúrgico da disfunção erétil. Este tipo de implante pode beneficiar os pacientes que não considerem as vantagens cosméticas dos dispositivos infláveis tão importantes como o baixo custo, a maior facilidade de uso e a menor incidência de complicações mecânicas dos implantes maleáveis. Este artigo mostra a abordagem infrapúbica como uma opção de técnica para este tipo de implante.

Técnica Cirúrgica: este artigo mostra os detalhes da técnica, salientando a facilidade de seu uso e a redução da exposição cutânea, o que diminui os riscos de contaminação.

Comentários: Como ocorre com os implantes infláveis, ao se implantar próteses maleáveis por acesso infrapúbico deve-se tomar cuidado quanto à possibilidade de lesão do feixe vaso-nervoso. Por outro lado, a abordagem via superfície dorsal do corpo cavernoso tem uma capacidade natural de proteção anatômica da uretra, não se requerendo o cateterismo uretral. Este benefício é de extrema importância ao se levar em conta as possíveis causas de morbidade peri e pós-operatória.

Assim, podemos considerar a abordagem infrapúbica como um método efetivo, prevalecendo como uma opção de técnica para o implante de próteses maleáveis.

Palavras-chave: erectile dysfunction; penile prosthesis; urologic surgical procedures, male.

Int Braz J Urol. 2011; 37: 94-9

INTRODUÇÃO

Desde 1936, quando Nikolaj Bogaraz reconstruiu um pênis amputado utilizando enxerto tubular abdominal, no qual se inseriu uma parte de cartilagem da costela, a busca por materiais e técnicas ideais para os implantes penianos tem sido contínua. Ao longo dos anos, materiais como acrílico, polietileno, silastic, silicone, dentre outros, têm sido utilizados para próteses rígidas, articuladas, maleáveis e, posteriormente, infláveis, constituídas por uma, duas ou três peças (1,2).

Atualmente, as próteses maleáveis disponíveis no mercado são bastante semelhantes

entre si, com uma estrutura central constituída de filamentos de aço ou prata, coberta por duas ou mais camadas revestidas de silicone. Todas elas oferecem várias modalidades de ajuste de tamanho, seja por corte ou adição de extensores em sua porção proximal.

Embora os pacientes e cirurgiões de hoje prefiram as próteses infláveis, algumas circunstâncias podem exigir o implante maleável. Tais circunstâncias podem envolver os pacientes que não considerem as vantagens cosméticas dos dispositivos infláveis tão importantes como o baixo custo, a maior facilidade de uso e a menor incidência de complicações mecânicas dos implantes maleáveis

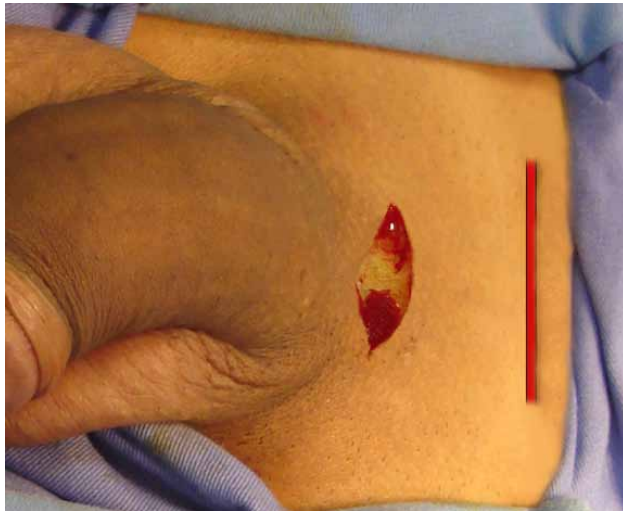


Figura 1 - Incisão sugerida. A linha vermelha relaciona-se com a incisão infrapúbica proposta na técnica minimamente invasiva descrita para os implantes infláveis de três peças.

(1-6). No que diz respeito à técnica cirúrgica, várias abordagens têm sido descritas para a implantação de próteses penianas: dorsal subcoronal, proximal peniana, penoscrotal longitudinal, penoscrotal transversa perineal e incisões com-

binadas (7). Mais recentemente, uma abordagem infrapúbica, minimamente invasiva, foi proposta para o implante de uma prótese inflável de três peças (8). O nome escolhido vem do fato de se fazer uma única incisão transversal abaixo do púbis. O objetivo deste artigo é demonstrar a facilidade desta abordagem para o implante de próteses maleáveis .

TÉCNICA CIRÚRGICA

A abordagem infrapúbica adotada em nosso hospital caracteriza-se por uma incisão transversal de 2 a 3 centímetros, aproximadamente a 1 centímetro da base do pênis (Figura 1).

A pele e o tecido subcutâneo são cortados com um bisturi convencional. Evidentemente, é preciso ter cuidado para evitar lesões tanto no ligamento suspensor do pênis como no feixe neurovascular medial. Com isso em mente, a dissecação é aprofundada com tesouras, as quais ancoram cada ângulo da incisão, mantendo-as assim afastados do centro.

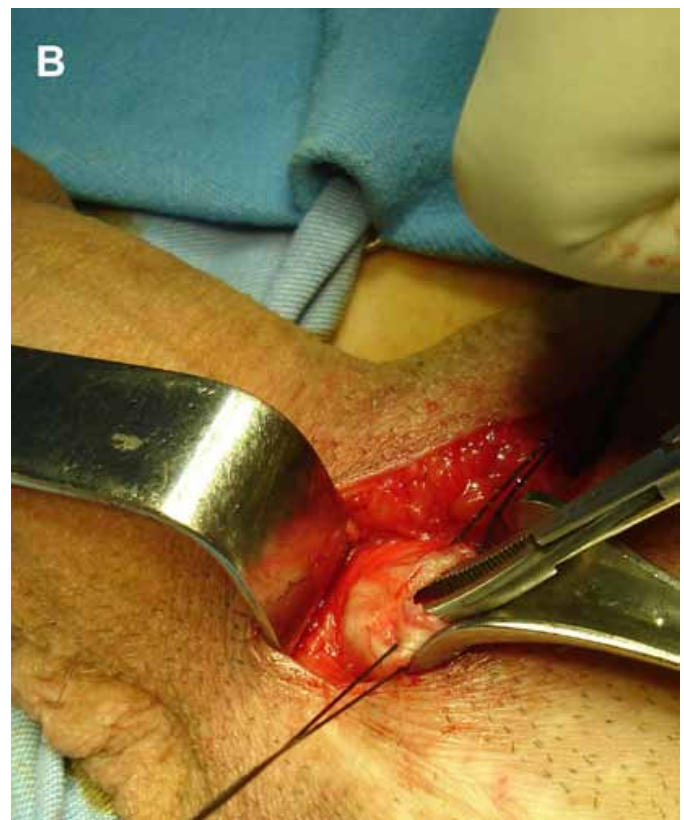


Figura 2 - Identificação e incisão do corpo cavernoso.



Figura 3 - Cavernótomo.

Os corpos cavernosos são facilmente visíveis com um simples deslocamento do eixo peniano. Esse procedimento leva a um alongamento e encolhimento dos corpos cavernosos, facilitando sua identificação e posterior dissecação (Figura-2A).

Uma pequena incisão longitudinal na superfície dorsal do corpo cavernoso é feita com bisturi convencional entre as suturas de ancoragem. O tecido erétil é forçado para baixo com pinças Halsted e a incisão é estendida aos seus dois ângulos (Figura 2B).

A dilatação progressiva do corpo cavernoso é feita com dilatadores de Heggar, nas direções proximal e distal, como descrito para as outras abordagens.

Para aquelas situações em que aderências ou fibroses do tecido cavernoso possam dificultar a

dilatação dos corpos cavernosos, diversos recursos técnicos têm sido propostos (9-11). Em nosso hospital, na maioria das vezes, essa dilatação é feita por meio de um cavernótomo desenvolvido pela unidade urológica. Este instrumento é caracterizado por uma extremidade em formato de empunhadura e outra em formato cilíndrico, com sulcos espiralados cortantes na parte distal (Figura 3). Essa superfície sulcada é consideravelmente mais eficaz do que os dilatadores e raspadores previamente utilizados. Seu uso é feito por meio de pequenos movimentos delicados, rotacionais e longitudinais, a fim de remover a porção fibrosa do tecido cavernoso, empurrando o resto para baixo. Lembramos que o objetivo é “raspar” e não “puxar” o tecido. Deve-se ter um extremo cuidado ao se utilizar este instrumento, especialmente no período de aprendizado.

Nós utilizamos o seguinte procedimento para adaptar o tamanho da prótese: primeiramente, ela é introduzida invertida, no sentido proximal. Em seguida, a extensão máxima do pênis irá determinar o tamanho da prótese. Realiza-se o corte do cilindro ou a adaptação de extensores, tendo como referência a altura correspondente à metade da glândula. O cilindro

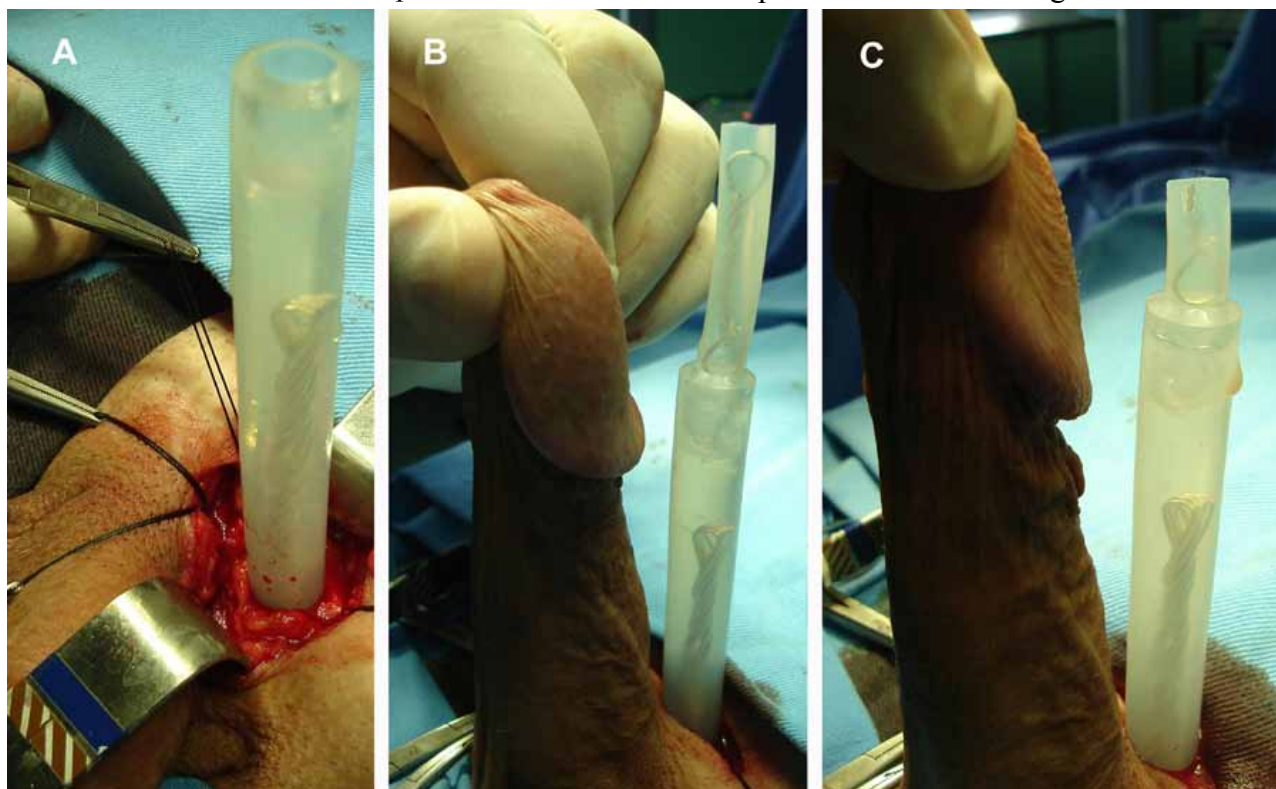


Figura 4 – Procedimento para adaptar o tamanho da prótese.

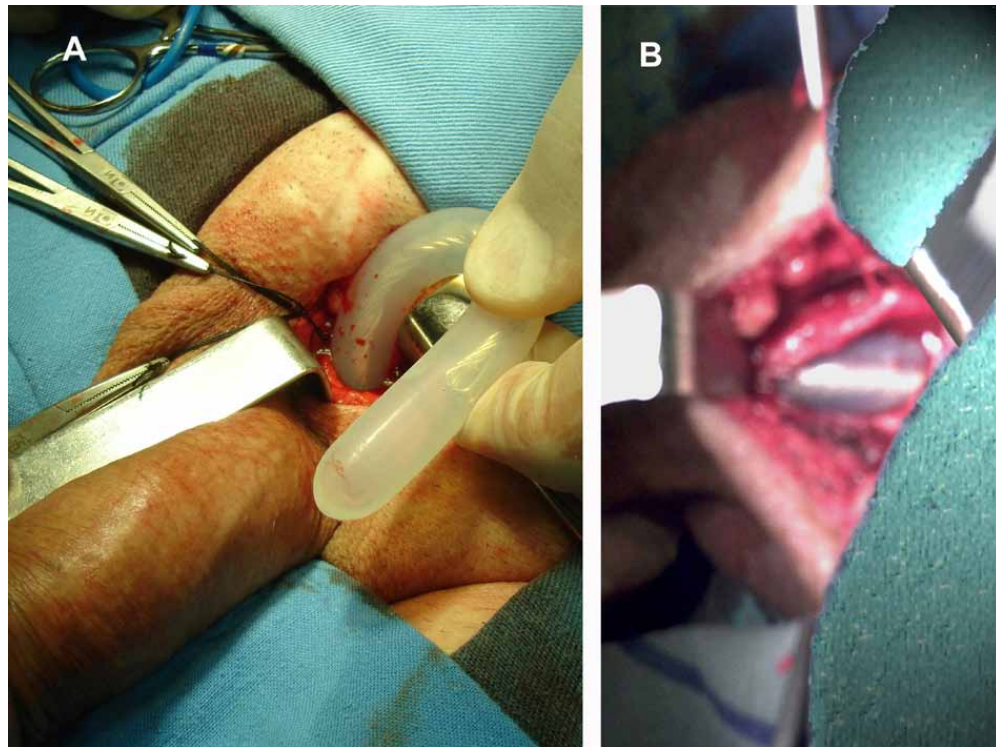


Figura 5 – Posicionamento da prótese.

é então removido e recolocado em sua posição normal. Em nossa experiência com este método de medição, quando a prótese é introduzida em sua posição final, a angulação natural do corpo cavernoso, na base do pênis, ajusta-se perfeitamente à prótese, sem a necessidade de novas correções (Figura 4).

A síntese da túnica albugínea é feita por sutura contínua, com fio 3-0 sintético absorvível. A revisão da hemostasia é feita por diatermocoagulação e os outros planos de incisão são fechados com fio 3-0 sintético absorvível. A incisão da pele é fechada de forma contínua ou subcuticular, com fio 5-0 sintético absorvível, a fim de evitar o desconforto do paciente no momento da remoção da sutura (Figura 6A).

Utilizamos apenas uma fita cirúrgica estéril oclusiva, uma vez que a revisão cuidadosa da hemostasia não requer curativos compressivos mais fortes; de fato, neste tipo de abordagem, eles seriam de muito pouca ajuda (Figura 6B).

A abordagem proposta está sendo adotada tanto em cirurgias primárias como em re-

operações. Nestes casos, ela está totalmente em conformidade com os princípios básicos das intervenções cirúrgicas, que recomendam que a abordagem escolhida para uma região já previamente manipulada seja, sempre que possível, feita através de uma área livre de fibrose. Assim, nos casos de revisões ou de reimplantes de próteses maleáveis, onde a primeira cirurgia tenha sido feita por abordagem penoscrotal, consideramos a abordagem infrapúbica como a primeira opção em caso de outra intervenção.

A abordagem infrapúbica vem sendo adotada em nosso hospital desde 2007, também como opção técnica para implantes penianos maleáveis. Considerando-se a simplicidade desta abordagem, ela praticamente tem substituído completamente a abordagem longitudinal penoscrotal, anteriormente utilizada por nós.

Tomando as próteses infláveis de três peças como referência, hoje em dia a abordagem penoscrotal vem sendo amplamente utilizada por cirurgiões, tendendo a substituir a incisão infrapúbica utilizada previamente em tais procedimentos (2,12). No entanto, nos últimos

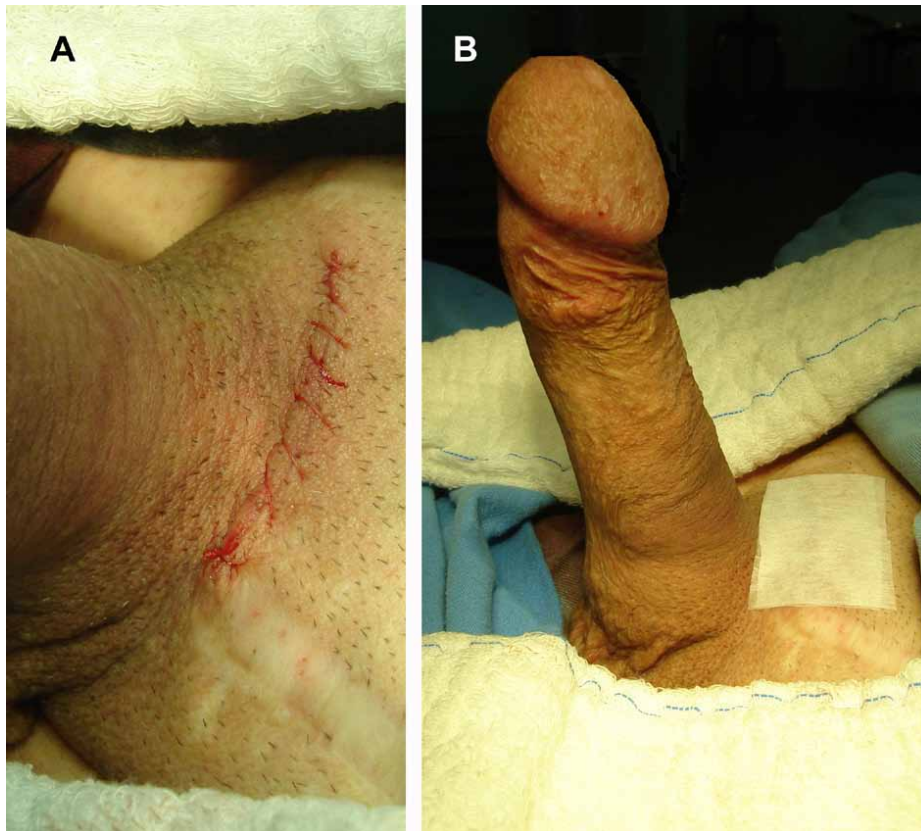


Figura 4 – Procedimento para adaptar o tamanho da prótese.

anos, uma técnica minimamente invasiva recuperou a abordagem infrapúbica como uma opção para os implantes infláveis de três peças (8).

Da mesma forma, no que diz respeito às próteses maleáveis, embora um tipo de abordagem infrapúbica tenha sido mencionado por Kelâmi, em 1976, atualmente podemos afirmar que este tipo de acesso é raramente mencionado na literatura médica; por outro lado, a abordagem penoscrotal é mais frequentemente mencionada pelos cirurgiões (1,2,7). Sem dúvida, a abordagem infrapúbica também é uma excelente opção técnica para esses casos (13-16).

Ao se implantar próteses infláveis, o principal benefício de uma abordagem infrapúbica é a possibilidade de visão direta para a implantação do reservatório de líquido. Suas desvantagens incluem a exposição limitada do corpo cavernoso e a dificuldade de ancoragem da bomba no escroto. Embora lesões dos nervos dorsais do pênis raramente ocorram durante este tipo de procedimento, este é um risco a ser

considerado na dissecação para se expor os corpos cavernosos. Os benefícios da abordagem penoscrotal incluem uma melhor exposição do corpo cavernoso, a impossibilidade de lesar os nervos dorsais do pênis e a maior facilidade de se fixar a bomba inflável. Suas principais desvantagens são a maior possibilidade de lesão de uretra e o implante cego do reservatório no espaço retropúbico (17).

Como ocorre nos casos de implantes infláveis, o implante de próteses maleáveis por acesso infrapúbico também requer cuidados quanto à possibilidade de lesão do feixe vasculo-nervoso. Por outro lado, a abordagem via superfície dorsal do corpo cavernoso apresenta uma capacidade natural de proteção anatômica da uretra, não se fazendo necessário o cateterismo transuretral. Este benefício é de extrema importância quando se considera as possíveis causas de morbidade peri e pós-operatória (18).

Assim, podemos considerar que a abordagem infrapúbica é um método efetivo e pre-

valece como uma opção técnica para a implantação de próteses maleáveis.

Por razões óbvias, as vantagens e desvantagens devem ser cuidadosamente consideradas em pacientes obesos com panículo adiposo extenso na região a ser operada.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesses foi declarado.

REFERÊNCIAS

1. Henry GD: Historical review of penile prosthesis design and surgical techniques: part 1 of a three-part review series on penile prosthetic surgery. *J Sex Med.* 2009; 6: 675-81.
2. Sadeghi-Nejad H: Penile prosthesis surgery: a review of prosthetic devices and associated complications. *J Sex Med.* 2007; 4: 296-309. Erratum in: *J Sex Med.* 2007; 4: 1520.
3. Wilson SK, Delk JR, Salem EA, Cleves MA: Long-term survival of inflatable penile prostheses: single surgical group experience with 2,384 first-time implants spanning two decades. *J Sex Med.* 2007; 4: 1074-9.
4. Lotan Y, Roehrborn CG, McConnell JD, Hendin BN: Factors influencing the outcomes of penile prosthesis surgery at a teaching institution. *Urology.* 2003; 62: 918-21.
5. Dorflinger T, Bruskevitz R: AMS malleable penile prosthesis. *Urology.* 1986; 28: 480-5.
6. Choi HK, Cho IR, Xin ZC: Ten years of experience with various penile prosthesis in Korean. *Yonsei Med J.* 1994; 35: 209-17.
7. Glina S, Martins F: Técnicas de implante. In: *Disfunção Sexual Masculina.* São Paulo, Inst H Hellis. 2002; pp. 259-62.
8. Perito PE: Minimally invasive infrapubic inflatable penile implant. *J Sex Med.* 2008; 5: 27-30.
9. Montague DK, Angermeier KW: Corporeal excitation: new technique for penile prosthesis implantation in men with severe corporeal fibrosis. *Urology.* 2006; 67: 1072-5.
10. Shaeer O, Shaeer A: Corporoscopic excavation of the fibrosed corpora cavernosa for penile prosthesis implantation: optical corporotomy and trans-corporeal resection, Shaeer's technique. *J Sex Med.* 2007; 4: 218-25.
11. Shaeer O: Implantation of penile prosthesis in cases of corporeal fibrosis: modified Shaeer's excavation technique. *J Sex Med.* 2008; 5: 2470-6.
12. Candela JV, Hellstrom WJ: Three-piece inflatable penile prosthesis implantation: a comparison of the penoscrotal and infrapubic surgical approaches. *J La State Med Soc.* 1996; 148: 296-301.
13. Kelâmi A: "Infrapubic" approach for small-carrion prosthesis in erectile impotence. *Urology.* 1976; 8: 164.
14. Kelâmi A: Implantation of Small-Carrion prosthesis in the treatment of erectile impotence after priapism: difficulties and effects. *Urol Int.* 1985; 40: 343-6.
15. Kelâmi A: Erectile impotence, small-carrion prosthesis and the 'infrapubic' approach. *Eur Urol.* 1977; 3: 299-302.
16. Berg O, Leite A: Comparative study penoscrotal and infrapubic access routes for implanting malleable penile prostheses. *J Sex Med.* 2010; 7(Suppl 2): 51-68.
17. Montague DK, Angermeier KW: Surgical approaches for penile prosthesis implantation: penoscrotal vs infrapubic. *Int J Impot Res.* 2003; 15(Suppl 5): S134-5.
18. Anafarta K, Safak M, Bedük Y, Baltaci S, Aydos K: Clinical experience with inflatable and malleable penile implants in 104 patients. *Urol Int.* 1996; 56: 100-4.

Aceito, após revisão:
05 de Julho de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Oswaldo Luiz Dias Berg
Rua São Clemente, 114 / 708
Rio de Janeiro, RJ, 22160-000, Brasil
Fax: + 55 21 2235-2828
E-mail: berg@vetor.com.br

Urodinâmica em Mulheres da Menopausa à Idade mais Avançada: Qual o Motivo? Qual o Diagnóstico?

Françoise A. Valentini, Gilberte Robain, Brigitte G. Marti

ER6 - Université Pierre et Marie Curie (FAV, GR), Paris, France and Department of Physical Medicine and Rehabilitation (FAV, GR, BGM), Hopital Charles Foix, Ivry-sur-Seine, France

RESUMO

Objetivo: Avaliar as alterações relacionadas ao envelhecimento como sendo o motivo para realização do exame urodinâmico e analisar os diagnósticos urodinâmicos em mulheres menopausadas, discutindo o papel da menopausa e do envelhecimento.

Materiais e Métodos: Quatrocentos e quarenta e nove mulheres menopausadas, encaminhadas para avaliação urodinâmica por sintomas no trato urinário inferior (STUI), atenderam aos critérios de inclusão e foram distribuídas em três grupos etários: 55-64 anos (A), 65-74 anos (B) e 75-93 anos (C). A avaliação das pacientes incluiu a história médica pregressa e o exame clínico. Os itens avaliados foram: o motivo para a avaliação urodinâmica, os resultados da fluxometria e da cistometria, o perfil da pressão uretral e o diagnóstico urodinâmico final.

Resultados: O principal motivo de encaminhamento para urodinâmica foi a incontinência urinária (66,3%), verificando-se aumento significativo de casos de incontinência mista no grupo C ($p = 0,028$). A função do detrusor mostrou-se significativamente deteriorada no grupo mais idoso, principalmente na ausência de doença neurológica ($p = 0,019$ para hiperatividade; $p = 0,028$ para comprometimento da contratilidade). Considerando-se toda a população, a hipoatividade predominou no grupo C ($p = 0,0024$). O envelhecimento levou à redução progressiva da pressão máxima de fechamento uretral. Em pacientes sem hiperatividade do detrusor, o envelhecimento levou à redução da pressão do detrusor durante a abertura e no fluxo máximo, além de uma redução do fluxo máximo, enquanto somente as pacientes do grupo C apresentaram aumento do resíduo pós-miccional.

Conclusão: Em nossa população de mulheres menopausadas a incontinência foi o principal motivo para o aumento da realização de urodinâmica com o passar da idade. A rápida mudança na função do trato urinário inferior em mulheres com mais de 75 anos ressaltou a presença de deterioração da função vesical, com alta incidência de hiperatividade do detrusor, com ou sem comprometimento da contratilidade, enquanto que as alterações da função uretral foram progressivas. O efeito do envelhecimento parece ser predominante em relação aos efeitos da menopausa.

Palavras-chave: *envelhecimento; mulheres; STUI; urodinâmica*

INTRODUÇÃO

A disfunção do trato urinário inferior (TUI) é uma das principais causas de redução da qualidade de vida na população mais idosa. O período pós-menopausa das mulheres tem au-

mentado significativamente e representa agora até um terço ou mais de toda a sua vida. A função do TUI é afetada pela falta de estrógenos e envelhecimento. Uma das principais consequências da falta de estrógenos é a atrofia urogenital, pos-

sivelmente contribuindo para sintomas urinários como frequência, urgência e incontinência (1). O envelhecimento está associado com a progressiva redução da inervação autonômica e da contratilidade do detrusor (2,3). Alguns estudos têm como objetivo identificar os efeitos da menopausa e do envelhecimento (4-6) sobre o estilo de vida. Apesar de ser relatada uma significativa tendência de aumento na prevalência de sintomas com o envelhecimento, nenhum desses estudos conseguiu identificar as causas.

Apesar de muitas pacientes evitarem discutir seus problemas, sabe-se que as mulheres menopausadas constituem uma grande parte da população que se submete a testes urodinâmicos para avaliação dos sintomas do trato urinário inferior (STUI), sendo a urodinâmica considerada a melhor ferramenta para sua avaliação.

Alguns autores (7) concluíram que a função da bexiga e da uretra feminina deterioram ao longo da vida adulta, independentemente da presença de hiperatividade do detrusor (HD). Em um estudo anterior (8), analisamos os motivos para realizar exame urodinâmico e o diagnóstico urodinâmico em uma população de mulheres idosas da comunidade (acima de 80 anos), mostrando que a incontinência foi o principal motivo e a HD o principal diagnóstico.

Os objetivos neste estudo foram estender nossa análise para uma população maior de mulheres menopausadas da comunidade, encaminhadas para avaliação de STUI, além de considerar as relações existentes entre menopausa e envelhecimento nas mudanças de motivos de encaminhamento e nas funções do TUI.

MATERIAIS E MÉTODOS

Entre janeiro de 2005 e março de 2008, um grupo consecutivo de 449 mulheres da comunidade, com idades ≥ 55 anos, foi avaliado em nosso ambulatório e submetido a testes urodinâmicos devido a STUI. As pacientes foram

divididas em 3 grupos etários: 55-64 anos (A, menopausa recente), 65-74 anos (B, menopausa ocorrida há um tempo intermediário), e 75-93 anos (C, menopausa ocorrida há longo tempo). O grupo com a menor idade (55 anos) foi definido de forma que todas as mulheres já estivessem na pós-menopausa (na França, a idade média da menopausa é 50,1 anos). Este estudo retrospectivo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki. A prática local de nosso Comitê de Ética não requer a aprovação formal do grupo de revisão institucional quando se trata de estudos retrospectivos.

Os exames urodinâmicos foram realizadas de acordo com as Boas Práticas de Urodinâmica (BPU) (9), utilizando-se uma unidade Laborie's Dorado®. A sessão urodinâmica, em detalhes, incluiu fluxometria inicial de fluxo livre (FF1), cistometria e estudo fluxo/pressão (FP) na posição sentada, perfil da pressão uretral (PPU) na posição supina, bexiga vazia antes da cistometria e enchimento vesical (de acordo com a capacidade funcional da bexiga) após o estudo de FP, seguido então de um segundo FF. A cistometria foi realizada com cateter uretral 7F triplo-lúmen. A bexiga foi preenchida com solução salina em temperatura ambiente, com taxa de enchimento médio de 50 mL/min. A pressão abdominal foi registrada por meio de cateter-balão intra-retal.

As pressões foram zeradas em relação à pressão atmosférica, com os transdutores posicionados no nível da extremidade superior da sínfise púbica. Nenhum estímulo rotineiro para testar hiperatividade do detrusor foi realizado; todavia, de acordo com as BPU, a tosse foi utilizada como controle de qualidade dos registros de pressão (9).

Todas as pacientes foram avaliadas quanto à história médica e medicações em uso, tendo preenchido um diário vesical por pelo menos 48 horas que incluía os tempos e volumes de micção durante o dia e a noite. Também passaram por exame físico e urina rotina. A avaliação específica

compreendeu história dos STUI, história prévia de doença neurológica (derrames, esclerose múltipla, lesões lombares etc.) ou demência, status do assoalho pélvico e cirurgia pélvica prévia. Pacientes com STUI devido a uma fisiopatologia específica (lesão completa da medula espinhal) foram excluídas, assim como aquelas incapazes de realizar o protocolo padronizado de retenção completa (não foi possível realizar FF e FP) ou com demência grave (com impossibilidade de compreender ordens simples ou com Mini Mental State < 20).

Dois médicos avaliaram as urodinâmicas de maneira independente, e boa concordância ocorreu em 95% dos exames. Nos restantes 5%, uma terceira interpretação foi realizada em conjunto até que se chegasse a uma única conclusão. Os itens avaliados foram o motivo de se realizar a urodinâmica, a viabilidade de realizar as fluxometrias (FF e FP), o comportamento do detrusor durante a cistometria de enchimento, o perfil de pressão uretral e o diagnóstico urodinâmico final. A viabilidade de se realizar as fluxometrias foi definida por um volume miccional maior que 100 mL. Para analisar o comportamento do detrusor durante a cistometria de enchimento, uma estratificação adicional foi feita com base nos seguintes parâmetros: idade (A,B,C), ausência de doença neurológica (I) ou presença de doença neurológica (II) (verificou-se que cirurgia pélvica anterior não levava a uma diferença significativa). A qualidade de vida foi avaliada por meio do questionário ICIQ-IU-SF para pacientes incontinentes (10) e pela escala analógica visual (EAV) para pacientes continentemente.

menopausa é 50,1 anos). Este estudo retrospectivo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinkí. A prática local de nosso Comitê de Ética não requer a aprovação formal do grupo de revisão institucional quando se trata de estudos retrospectivos.

Os exames urodinâmicos foram realizadas de acordo com as Boas Práticas de Urodinâmica

(BPU) (9), utilizando-se uma unidade Laborie's Dorado®. A sessão urodinâmica, em detalhes, incluiu fluxometria inicial de fluxo livre (FF1), cistometria e estudo fluxo/pressão (FP) na posição sentada, perfil da pressão uretral (PPU) na posição supina, bexiga vazia antes da cistometria e enchimento vesical (de acordo com a capacidade funcional da bexiga) após o estudo de FP, seguido então de um segundo FF. A cistometria foi realizada com cateter uretral 7F triplo-lúmen. A bexiga foi preenchida com solução salina em temperatura ambiente, com taxa de enchimento médio de 50 mL/min. A pressão abdominal foi registrada por meio de cateter-balão intra-retal.

As pressões foram zeradas em relação à pressão atmosférica, com os transdutores posicionados no nível da extremidade superior da sínfise púbica. Nenhum estímulo rotineiro para testar hiperatividade do detrusor foi realizado; todavia, de acordo com as BPU, a tosse foi utilizada como controle de qualidade dos registros de pressão (9).

Todas as pacientes foram avaliadas quanto à história médica e medicações em uso, tendo preenchido um diário vesical por pelo menos 48 horas que incluía os tempos e volumes de micção durante o dia e a noite. Também passaram por exame físico e urina rotina. A avaliação específica compreendeu história dos STUI, história prévia de doença neurológica (derrames, esclerose múltipla, lesões lombares etc.) ou demência, status do assoalho pélvico e cirurgia pélvica prévia. Pacientes com STUI devido a uma fisiopatologia específica (lesão completa da medula espinhal) foram excluídas, assim como aquelas incapazes de realizar o protocolo padronizado de retenção completa (não foi possível realizar FF e FP) ou com demência grave (com impossibilidade de compreender ordens simples ou com Mini Mental State < 20).

Dois médicos avaliaram as urodinâmicas de maneira independente, e boa concordância ocorreu em 95% dos exames. Nos restantes 5%, uma terceira interpretação foi realizada em conjunto até que se chegasse a uma única conclusão.

Os itens avaliados foram o motivo de se realizar a urodinâmica, a viabilidade de realizar as fluxometrias (FF e FP), o comportamento do detrusor durante a cistometria de enchimento, o perfil de pressão uretral e o diagnóstico urodinâmico final. A viabilidade de se realizar as fluxometrias foi definida por um volume miccional maior que 100 mL. Para analisar o comportamento do detrusor durante a cistometria de enchimento, uma estratificação adicional foi feita com base nos seguintes parâmetros: idade (A,B,C), ausência de doença neurológica (I) ou presença de doença neurológica (II) (verificou-se que cirurgia pélvica anterior não levava a uma diferença significativa). A qualidade de vida foi avaliada por meio do questionário ICIQ-IU-SF para pacientes incontinentes (10) e pela escala analógica visual (EAV) para pacientes continententes.

Análise Estatística

Os dados estão apresentados como média \pm DP e variações. O teste de Wilcoxon foi utilizado para a comparação de amostras relacionadas; a análise de variância e o teste do chi-quadrado, para comparar amostras não relacionadas. A análise estatística utilizou o SAS, versão 5,0 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Todos os resultados estatísticos foram considerados significantes quando $p < 0,05$,

RESULTADOS

População

Os 3 subgrupos foram homogêneos em termos de números de pacientes: A = 137; B = 155; C = 157. A média de idade foi 59 ± 3 anos em A, 70 ± 3 anos em B e 81 ± 4 anos em C. Terapia de reposição hormonal por via oral ou transdérmica (TRH) foi realizada respectivamente por 11 mulheres em A (8,0%) e por 29 em B (18,8%); no grupo C, 15 mulheres (9,6%) receberam estrógeno localmente.

Motivos para a Urodinâmica

A Tabela 1 lista os motivos para a realização de urodinâmica por grupos de idade. A incontinência foi o principal motivo, referida por 298 pacientes (66,3%). Os casos de incontinência mista aumentaram com o envelhecimento, observando-se diferença significativa entre os grupos A e C ($p = 0,028$)

Os escores do ICIQ-SF (máximo de 21) e da EAV (máximo de 10) estão detalhados na Tabela 2.

História Progressiva

História progressiva de doenças e/ou de cirurgia pélvica foi obtida por meio de um detalhado questionário e estão listadas na Tabela 3. Cento e dezesseis pacientes (25,8%) apresentaram história prévia de doença neurológica (A = 35; B = 36; C = 45) e 151 (33,6%) passaram anteriormente por uma cirurgia pélvica (A = 56; B = 54; C = 41). Onze pacientes haviam sido encaminhadas para avaliação pré-operatória de prolapso pélvico (PP); durante o exame urogenital, detectou-se PPs de graus 2-3 em 31 pacientes adicionais (A = 9; B = 13; C = 9).

Viabilidade dos Testes

A porcentagem de FFs iniciais que podiam ser interpretadas foi significativamente maior no grupo etário B (A = 57,8%; B = 69,3%; C = 47,5%), ao passo que nenhuma diferença significativa foi verificada entre os grupos, tanto para os estudos de FP (A = 64,2%; B = 56,1%; C = 56,4%) como para os FFs interpretáveis ao final da sessão (A = 94,6%; B = 94,8%; C = 97,2%).

Cistometria (Tabela 4)

Hiperatividade do detrusor (contração involuntária do detrusor durante a fase de enchimento; HD) (9-11) e uma subclassificação de hiperatividade do detrusor com comprometimento da contratilidade (HDCC) (12) foram encontra-

Tabela 1. Motivos para realizar a urodinâmica.

Queixa	A (55-64 anos)	B (65-74 anos)	C (≥ 75 anos)	Total	
	estresse	20	28	21	122
Incontinência	urge	41	42	39	122
	mista	23	36	48	107
Número de incontinentes	84 (61,3%)	106 (68,4%)	108 (68,8%)	298	
frequência	22	26	18	66	
disúria	8	8	6	22	
retenção crônica incompleta	3	6	14	23	
pré-operatório (PP)	3	6	2	11	
várias (dor, infecção etc.)	17	3	9	29	
Número de continentes	53	49	49	151	

PP: prolapso pélvico.

Tabela 2. Qualidade de vida da população estudada. ICIQ-UI-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire on Urinary Incontinence Short Form; EVA: Escala visual analógica.

	A (55-64 anos)	B (65-74 anos)	C (≥ 75 anos)	p
ICIQ-UI-SF	12,8	10,9	11,0	n.s.
EVA	5,1	5,0	4,5	n.s.

n.s. = não significante

Tabela 3. História médica progressa da população estudada.

História progressa	A (55-64 anos)	B (65-74 anos)	C (≥ 75 anos)
Doença neurológica	35	36	45
Distúrbio cognitivo (<i>Mini Mental State</i> ≥ 20)	5	0	19
Cirurgia pélvica			
prolapso pélvico	5	5	3
histerectomia	17	17	13
TVT ou <i>sling</i>	23	29	19
cura de incontinência	11	3	6
Outras doenças			
musculoesqueléticas	29	45	69
cardiovasculares	13	77	83
depressão	24	16	24
diabetes mellitus	13	22	15

TVT = transvaginal tape

Urodinâmica em Mulheres da Menopausa à Idade mais Avançada

Tabela 4. Alterações nos parâmetros de fluxometria, comparando-se fluxo livre (FF) e o estudo de fluxo-pressão (FP).

	A (55-64 anos)		p	B (65-74 anos)		p	C (≥ 75 anos)		p
	FF1	FP		FF1	FP		FF1	FP	
Q _{max} (mL/s)	23±11	14±8	<0,0001	19±11	14±7	<0,0001	13±8	10±5	0,0358
V _{micção} (mL)	256±154	320±159	0,007	249±150	333±147	0,0008	124±122	233±143	<0,0001
RPM (mL)	34±74	77±117	0,007	59±96	101±142	0,0004	74±121	129±143	<0,0001
t _{micção} (s)	27±19	64±48	<0,0001	34±26	66±42	<0,0001	27±25	61±49	<0,0001

das em 142 pacientes (32%), com aumento significativo no grupo C: 43% vs. 23% no grupo A e 30% no grupo B (p = 0,0004); hipoatividade do detrusor (comprometimento da contração do detrusor acarretando tempo prolongado de micção e elevado volume residual) (9) foi encontrada em 62 pacientes (14%), também com significativo aumento no grupo C (p = 0,0024). O comportamento normal do detrusor diminuiu significativamente no grupo C (p = 0,005).

No sub-grupo I (333 pacientes sem doença neurológica), o comportamento do detrusor mostrou-se normal em 194 mulheres (58,2%), com uma diferença significativa somente entre os subgrupos I-B e I-C (p = 0,044). Hiperatividade do detrusor e HDCC aumentaram significativamente no subgrupo I-C (p = 0,019 e 0,028, respectivamente), mas o aumento da hipoatividade detrusora não foi significativa.

No subgrupo II (116 pacientes com doença neurológica), o comportamento do detrusor mostrou-se normal em 33 mulheres (28,4%). Hiperatividade do detrusor foi encontrada em 46 pacientes (39,6%), HDCC em 15 (12,9%) e hipoatividade do detrusor em 20 (17,2%). Não houve diferença significativa entre os 3 grupos etários em relação à HD: II-A (45,7%); II-B (36,1%) e II-C (37,7%). Observou-se aumento da HDCC e da hipoatividade detrusora no subgrupo II-C.

A capacidade vesical funcional (CVF)

não foi significativamente alterada com a idade, mais foi dependente da HD (Tabela 5). Alguns outros parâmetros miccionais foram modificados nas pacientes com HD : aumento da Pdet.op e da Pdet.Qmax; redução do tempo miccional (exceto no grupo A); e resíduo pós-miccional (RPM) mais baixo no grupo C. Na população com HD, a Pdet.op foi maior que a Pdet.Qmax.

Parâmetros da fluxometria (Tabela 6)

A taxa de fluxo máximo caiu com a idade quando foi medida durante o FF ou o estudo de FP e foi significativamente menor durante o FP. A queda foi independente da hiperatividade detrusora. O resíduo pós-miccional aumentou significativamente somente no grupo C.

Perfil da Pressão Uretral (Tabela 7)

A pressão máxima de fechamento uretral (PMFU) diminuiu de forma estável com a idade, permanecendo na faixa de valor “teórico” com a bexiga cheia (110 - idade) ± 20%, em cm H₂O (13). A PMFU foi mais alta nas pacientes continentas, quer com bexiga vazia ou cheia, embora de forma não significativa; contudo, no grupo B, foi significativamente menor com a bexiga cheia vs. bexiga vazia nas mulheres incontinentes, qualquer que fosse a

Urodinâmica em Mulheres da Menopausa à Idade mais Avançada

Tabela 5. Comportamento do detrusor vs. Idade e status neurológico. HD: hiperatividade do detrusor; HDCC: hiperatividade do detrusor com comprometimento da contratilidade; hd: hipoatividade do detrusor; BCV: baixa complacência vesical; N: normal.

	SD			HDCC			hd			BCV			N		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
I (sem doença neurológica)	16	10	27	3	10	15	10	10	22	5	9	2	69	79	46
II (com doença neurológica)	16	13	17	3	3	9	4	4	12	0	1	1	12	15	6
Número de pacientes	32	23	44	6	13	24	14	14	34	5	10	3	81	94	52

Tabela 6. Influência da hiperatividade do detrusor (HD) sobre os parâmetros urodinâmicos durante o estudo de fluxo-pressão (FP).

	A (55-64 anos)			B (65-74 anos)			C (≥ 75 anos)		
	SD	sem SD	p	SD	sem SD	p	SD	sem SD	p
CFV (mL)	288±119	407±123	<0,0001	314±124	436±125	0,0005	289±128	427±128	<0,0001
V _{micção} (mL)	237±119	353±154	0,0004	231±101	362±145	0,0004	198±130	274±147	0,0074
Q _{max} (mL/s)	13±7	15±8	n.s.	12±6	15±8	n.s.	10±5	11±6	n.s.
RPM (mL)	71±98	80±124	n.s.	119±111	96±149	n.s.	87±88	175±174	0,015
P _{det.op} (cm H ₂ O)	29±20	17±14	0,0012	30±24	14±12	0,0022	26±18	13±16	<0,001
P _{det.Qmax} (cm H ₂ O)	27±11	23±13	n.s.	29±19	21±14	0,0032	24±14	15±13	0,0011
t _{micção} (s)	66±67	63±38	n.s.	49±25	70±45	n.s.	49±36	73±57	n.s.

n.s. = não significante

Tabela 7. Pressão máxima de fechamento uretral (PMFU) vs. Idade e status de continência.

PMFU (cm H ₂ O)	A (55-64 anos)		B (65-74 anos)		C (≥ 75 anos)	
	continentes	incontinentes	continentes	incontinentes	continentes	incontinentes
Bexiga vazia	70 ± 28	62 ± 26	56 ± 24	52 ± 23	50 ± 27	43 ± 18
Bexiga cheia	62 ± 28	55 ± 28	45 ± 24	44 ± 22	39 ± 21	35 ± 18
p	0,07	0,0008	0,003	0,0002	0,07	< 0,0001
valor "teórico" com a bexiga cheia	38-62		30-50		24-36	

idade e o tipo de incontinência.

Diagnóstico urodinâmico

A hiperatividade do detrusor (HD ou HDCC) foi o principal diagnóstico urodinâmico, sendo significativamente maior no grupo C: 68/157 (43%) vs. 38/137 (27%) (A) e 36/155 (23%) (B) ($p = 0,0004$), qualquer que fosse o status neurológico. A HD foi significativamente mais frequente ($p = 0,007$) no grupo etário C (28%) vs. A (23%) e B (15%), enquanto a HDCC aumentou com o envelhecimento: 4% em A, 8% em B e 15% em C.

A hipoatividade detrusora predominou no grupo mais idoso [34/157 (22%)] comparada com 14/137 (10%) (A) e 14/155 (9%) (B). Tal disfunção foi associada a esfíncter incompetente em 2 pacientes no grupo A, 5 no B e 14 no C.

Deficiência intrínseca do esfíncter (DIE) mostrou predominância no grupo B [56/155 (36%)] em relação ao grupo A [34/137 (25%)] ou C [38/157 (24%)]. Baixa complacência vesical (≤ 20 mL/cm H₂O) foi predominante no grupo B: 10 mulheres, das quais 9 não tinham doença neurológica. Testes urodinâmicos normais foram observados em 31 pacientes do grupo A (22%), 24 do B (15%) e 18 do C (11%). Diagnósticos variados ou incertos foram mais frequentes no grupo A (16%) e no grupo B (14%) do que no C (6%).

COMENTÁRIOS

Sendo retrospectivo, este estudo tem suas próprias limitações. Entretanto, utilizamos protocolo padronizado de urodinâmica e todos os arquivos das pacientes continham os mesmos itens. Esta população foi representativa das mulheres da comunidade com distúrbios urinários e os grupos etários foram homogêneos quanto ao número de pacientes.

Em nossa população de mulheres menopausadas, a incontinência urinária (IU) foi o principal motivo para a realização da urodinâmica, com porcentagem de variação entre 61,3% e

68,8%. Estes valores, acima da prevalência estimada de incontinência urinária em mulheres mais idosas e de meia-idade (4), foram consequência de nosso recrutamento, isto é, baseado em mulheres que haviam sido encaminhadas para avaliar disfunções no TUI.

Geralmente, muitas pacientes evitam discutir problemas relacionados à incontinência, reduzindo assim as porcentagens de registros de casos. A prevalência de incontinência urinária durante a transição da menopausa tem sido relatada com variação de 8% a 56%; por outro lado, ainda faltam evidências a favor do fato de que a menopausa seja um fator independente para a prevalência da incontinência (4).

Incontinências urinárias mistas aumentam com o envelhecimento, provavelmente devido à associação da função reduzida do esfíncter uretral e da hiperatividade do detrusor.

A urge-incontinência não varia significativamente com idade. Por outro lado, a incontinência de esforço parece ligeiramente predominante no grupo etário B, naquelas pacientes que receberam terapia de reposição hormonal oral ou transdérmica (ou que a tenham recebido por cinco a 10 anos após a menopausa); isto é consistente com os achados de Steinauer et al. (14), que relataram maior risco de incontinência de esforço em mulheres recebendo TRH.

Os escores de qualidade de vida mostram que o impacto da disfunção do TUI permanece estável com a idade. Conseguir a realização de testes que possam ser interpretados requer um ambiente “confortável” e certo nível de relaxamento, o que é frequentemente difícil no início da sessão.

Como anteriormente relatado (7) a capacidade vesical funcional não diminui com a idade e é menor nas pessoas com HD, sem qualquer variação relacionada à idade.

Existem alguns resultados surpreendentes, como o fato do subgrupo B ter diferido dos outros em termos do comportamento normal do detrusor, da baixa ocorrência de HD e da baixa

complacência vesical. Uma explicação plausível poderia ser a incidência mais elevada de incontinência de esforço nesse grupo.

A HD aumenta com idade, independentemente da história de doença neurológica ou de cirurgia pélvica anterior. Em toda a população com hiperatividade, a Pdet.op é maior que a Pdet.Qmax, o que poderia implicar num achado comum de relaxamento incompleto do esfíncter no início do fluxo urinário.

Hiperatividade detrusora com comprometimento da contratilidade (HDCC) é uma condição comum em idosas fragilizadas (12), da mesma forma que o aumento da hipoatividade detrusora; estes dois últimos comportamentos levam, respectivamente, à incontinência urinária com alto resíduo pós-miccional e à retenção crônica. A redução da contratilidade do detrusor com o envelhecimento pode estar relacionada à redução das caveolae, do peso da bexiga e da densidade da musculatura lisa com a idade (3).

Considerando-se as queixas consistentes com hiperatividade vesical (urge-incontinência ou incontinência mista, frequência), verificou-se uma porcentagem similar (próxima de 85%) de HD acompanhada de HDCC nos 3 grupos etários. Os parâmetros Qmax, Pdet.op e Pdet.Qmax diminuíram com a idade em mulheres sem HD. Esta observação é consistente com estudos anteriores que mostram deterioração da contratilidade do detrusor associada à idade (15,16). Entretanto, a redução da contratilidade permitiu esvaziamento efetivo, exceto no grupo etário mais velho, onde o resíduo pós-miccional aumentou.

Consistentemente com estudos anteriores, a pressão máxima de fechamento uretral diminuiu com a idade (7); com a bexiga cheia, os valores ficaram na faixa dos “valores teóricos” (13). Perucchini et al. (17) relataram que essa queda poderia ser reflexo do efeito conjunto da idade e da perda de musculatura estriada da uretra feminina. Em mulheres incontinentes, a redução a PMFU observada entre a bexiga vazia e a bexiga cheia demonstra uma falta de adaptação do esfíncter uretral ao

enchimento vesical. Este comportamento poderia ser explicado pela sarcopenia do esfíncter e fragilidade do assoalho pélvico. Um achado inesperado e inexplicado foi a queda significativa da PMFU com a bexiga cheia em mulheres continentas do grupo etário intermediário.

Considerando-se as queixas compatíveis com comprometimento da função esfíncteriana (incontinência de esforço ou mista), a pressão de fechamento uretral foi mais baixa que o esperado para a idade em apenas 52,6% (A), 57,4% (B) e 62,7% (C).

Um diagnóstico urodinâmico foi definido em elevada porcentagem de pacientes (90% ou mais) dos 3 grupos etários. Comportamento anormal do detrusor apareceu como o principal diagnóstico final, havendo alterações específicas conforme o envelhecimento. Nas mulheres mais idosas sem doença neurológica, observou-se aumento significativo da HD e da HDCC; o aumento da hipoatividade não foi considerado significativo. A incidência de HDCC e hipoatividade detrusora neste grupo etário está mais provavelmente relacionada à queda da Pdet.op e da Pdet.Qmax, levando a um aumento do resíduo pós-miccional.

Em todos os grupos, a queixa de incontinência de esforço e urge-incontinência esteve respectivamente associada à disfunção intrínseca do esfíncter (DIE) e à hiperatividade do detrusor. A incontinência mista esteve associada à DIE nos grupos etários B e C e à hiperatividade do detrusor no grupo C.

Um questão final: A responsabilidade pelas alterações da função do TUI poderia ser atribuída ao processo normal de envelhecimento ou à menopausa? Embora a menopausa tenha sido associada à incontinência urinária, ainda faltam evidências para torná-la um fator independente de prevalência de incontinência urinária e disfunção vesical. Em nossa população, menopausa e envelhecimento poderiam ser considerados fatores independentes, uma vez que a porcentagem de mulheres com TRH foi

insignificante. Rápidas alterações na função do TUI ocorreram no grupo com maior idade, enquanto as alterações nos outros dois grupos etários (A e B) foram progressivas. Note que as alterações da função uretral são progressivas com o envelhecimento. Portanto, se a menopausa pode ter um papel importante em mulheres mais jovens e de meia-idade, nós propomos que o papel do envelhecimento seja predominante e com a uma vigorosa expressão na idade avançada, onde o detrusor, menos dependente dos estrógenos, é o principal afetado.

CONCLUSÃO

Em nossa população de mulheres menopausadas, a incontinência urinária permanece o principal motivo para a realização de testes urodinâmicos, havendo aumento da queixa de urgência com o envelhecimento. A falta de adaptação do esfíncter ao enchimento vesical poderia explicar a queixa de incontinência. O envelhecimento claramente age na deterioração da função da bexiga, tendo levado à hiperatividade detrusora, à hiperatividade detrusora com comprometimento da contratilidade e à hipoatividade detrusora no grupo de mulheres mais idosas. Devido às rápidas alterações da função do detrusor ao se comparar o grupo de mulheres de meia-idade com o grupo das mais idosas, o papel do envelhecimento parece ser predominante. Novos estudos são necessários na busca de um melhor entendimento do controle neural da micção durante o envelhecimento feminino e para melhor definir as condições que levam ao comprometimento da função do detrusor nos grupos de maior idade.

REFERÊNCIAS

1. Cardozo L, Robinson D: Special considerations in premenopausal and postmenopausal women with symptoms of overactive bladder. *Urology*. 2002; 60(5 Suppl 1): 64-71; discussion 71,
2. Gosling JA: Modification of bladder structure in response to outflow obstruction and ageing. *Eur Urol*. 1997; 32(Suppl 1) :9-14,
3. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM: Structural basis of geriatric voiding dysfunction. II. Aging detrusor: normal versus impaired contractility. *J Urol*. 1993; 150: 1657-67,
4. Sherburn M, Guthrie JR, Dudley EC, O'Connell HE, Dennerstein L: Is incontinence associated with menopause? *Obstet Gynecol*. 2001; 98: 628-33,
5. Chen YC, Chen GD, Hu SW, Lin TL, Lin LY: Is the occurrence of storage and voiding dysfunction affected by menopausal transition or associated with the normal aging process? *Menopause*. 2003; 10: 203-8,
6. Pfisterer MH, Griffiths DJ, Rosenberg L, Schaefer W, Resnick NM: Parameters of bladder function in pre-, peri-, and postmenopausal continent women without detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn*. 2007; 26: 356-61,
7. Pfisterer MH, Griffiths DJ, Schaefer W, Resnick NM: The effect of age on lower urinary tract function: a study in women. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54: 405-12,
8. Valentini FA, Robain G, Marti BG, Nelson PP: Urodynamics in women from menopause to oldest age: what motive? what diagnosis? *Int Braz J Urol*. 2010; 36: 218-24,
9. 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; 21: 261-74,
10. 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. *Neurourol Urodyn*. 2004; 23: 322-30,
11. 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 Subcommittee of the International Continence So-

- ciety. *Neurourol Urodyn*. 2002; 21: 167-78,
12. Resnick NM, Yalla SV: Detrusor hyperactivity with impaired contractile function. An unrecognized but common cause of incontinence in elderly patients. *JAMA*. 1987; 257: 3076-81,
 13. Constantinou CE: Urethrometry: considerations of static, dynamic, and stability characteristics of the female urethra. *Neurourol Urodyn* 1988; 7: 521-39,
 14. Steinauer JE, Waetjen LE, Vittinghoff E, Subak LL, Hulley SB, Grady D, et al.: Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? *Obstet Gynecol*. 2005; 106: 940-5,
 15. van Mastrigt R: Age dependence of urinary bladder contractility. *Neurourol Urodyn* 1992; 11: 315-7,
 16. Resnick NM, Elbadawi A, Yalla SV: Age and the lower urinary tract: what is normal? *Neurourol Urodyn* 1995; 14: 577-579,
 17. Perucchini D, DeLancey JO, Ashton-Miller JA, Galecki A, Schaer GN: Age effects on urethral striated muscle. II. Anatomic location of muscle loss. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 356-60,

Aceito, após revisão:
26 de junho de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Françoise A. Valentini

Université Pierre et Marie Curie (Paris 6)

4 Place Jussieu, 75005 Paris, France

Fax: + 33 1 4959-4697

E-mail: favalentini@gmail.com

Laboratório de Habilidades Laparoscópicas em Cirurgia Urológica: Ferramentas e Métodos para o Treinamento de Residentes

Fabio C. M. Torricelli, Giuliano Guglielmetti, Ricardo J. Duarte, Miguel Srougi

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

Racional: A laparoscopia trouxe benefícios consideráveis aos pacientes. Entretanto, a cirurgia laparoscópica requer habilidades diferentes daquelas necessárias à cirurgia a céu aberto, o que faz com que a aprendizagem na sala de cirurgia possa aumentar o tempo cirúrgico e até mesmo ser prejudicial aos pacientes. Diversos programas de treinamento têm sido desenvolvidos para diminuir esses potenciais prejuízos.

Objetivos: descrever o programa de treinamento laparoscópico para os residentes de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, relatar os procedimentos urológicos viáveis de realização em laboratórios e fazer uma análise crítica da relação custo-benefício de laboratórios de habilidades laparoscópicas avançadas.

Materiais e Métodos: O laboratório de habilidades laparoscópicas tem dois simuladores virtuais, três simuladores manuais e quatro conjuntos laparoscópicos para estudos em modelos suínos. Durante seu primeiro ano de residência em urologia os residentes têm aulas nos simuladores virtuais e manuais e ajudam os urologistas mais experientes nas atividades realizadas com os laparoscópios. Durante o segundo ano, o residente de Urologia dispõe de seis períodos por semana, com quatro horas de duração cada período, para realizar procedimentos laparoscópicos em porcos.

Resultados: No programa de treinamento de 10 semanas um residente de Urologia realiza, em média, 120 procedimentos urológicos. Os procedimentos mais comuns são nefrectomia total (30%), sutura da bexiga (30%), nefrectomia parcial (10%), pieloplastia (10%), substituição ureteral ou transuretero-anastomose (10%), e outros como adrenalectomia, prostatectomia e retroperitoneoscopia. Estes procedimentos são muito mais rápidos e têm menor morbidade.

Conclusão: O laboratório de habilidades laparoscópicas é um bom método para se atingir capacitação técnica.

Palavras-chave: *laparoscopy; urology; surgery; training; internship and residency.*

INTRODUÇÃO

Atualmente, não há dúvida de que a cirurgia minimamente invasiva é o método de escolha de pacientes e cirurgiões para a maioria das doenças urológicas cirúrgicas, com benefícios consideráveis aos pacientes

tais como menor incisão com melhor resultado estético, morbidade reduzida, recuperação mais rápida e menor tempo de internação hospitalar (1). Os procedimentos laparoscópicos são, certamente, os mais importantes para que se possa atingir tais benefícios. Entretanto, a cirurgia laparoscópica

requer um conjunto de habilidades diferente da cirurgia a céu aberto, o que faz com que a aprendizagem na sala de cirurgia possa aumentar o tempo cirúrgico e até mesmo a morbidade dos pacientes; além disso, pode ser contra os princípios éticos.

A aquisição de habilidades laparoscópicas básicas pode ajudar os iniciantes em fase de aprendizado dos procedimentos laparoscópicos. No entanto, isto exige tempo e dedicação dos que estão sendo treinados, além de também exigir estrutura adequada para ensino. O treinamento atual conta com o uso de simuladores (caixas), realidade virtual e modelos animais. As caixas com modelos ou tecidos animais pecam pela falta de uma avaliação objetiva da aquisição de habilidades. Os simuladores de realidade virtual conseguem ensinar habilidades laparoscópicas psicomotoras, sendo a avaliação objetiva possível por meio de sistemas de análises baseadas em vídeos e na destreza dos cirurgiões (2).

Uma recente pesquisa (3) sobre programa de residência em cirurgia revelou que 55% dos programas de treinamento têm usado laboratórios de habilidades laparoscópicas. Hoje em dia, não se permite que um residente de cirurgia conclua seu programa de treinamento sem que seja capaz de realizar cirurgia laparoscópica. Entretanto, apesar de diversos protocolos de treinamento de habilidades laparoscópicas com simuladores virtuais e modelos animais terem sido descritos na literatura, não existem diretrizes para o aprimoramento do urologista em tais habilidades.

Os objetivos deste estudo foram: descrever o programa de treinamento laparoscópico dos residentes de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, relatar os procedimentos urológicos que podem ser feitos em simuladores manuais e virtuais e em modelos com suínos e fazer uma análise crítica da relação custo-benefício de laboratórios avançados de habilidades laparoscópicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

O laboratório de habilidades laparoscópicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Me-

dicina da Universidade de São Paulo completou três anos no treinamento de seus residentes de Urologia. O Departamento de Urologia conta com 15 residentes (cinco residentes são admitidos por ano, para um período de três anos). O laboratório tem dois simuladores virtuais e três manuais, além de quatro conjuntos laparoscópicos para uso em modelos suínos (Figura 1). Os materiais (equipamentos de laparoscopia e fios de sutura) são obtidos de doações ou comprados a baixo custo em revenda. Os animais são doados por um grupo privado.

Um administrador assalariado é o responsável por manter o cronograma do laboratório, seu funcionamento e a manutenção dos registros das despesas. Estima-se que o total de gastos diretos ou indiretos para o projeto e a construção deste laboratório avançado de habilidades laparoscópicas, financiados tanto pelo Governo como pela iniciativa privada, tenha sido de aproximadamente US\$ 1 milhão.



Figura 1 – Vista da unidade de laparoscopia.

Durante seu primeiro ano, uma vez por semana o residente de Urologia tem aulas nos simuladores virtuais e manuais (habilidades básicas) e, duas vezes por semana, ajuda os residentes mais antigos nas atividades que utilizam os laparoscópios. Durante o segundo ano o residente de Urologia dispõe de seis períodos por semana no laboratório, cada um com duração de quatro horas, para realizar procedimentos laparoscópicos em modelos suínos.

Esses procedimentos vão desde nefrectomia, suturas simples na bexiga ou transuretero-anastomose, pieloplastia e prostatectomia. Seis porcos estão disponíveis por semana e todas as atividades são supervisionadas por um cirurgião do grupo de laparoscopia do Departamento de Urologia. Uma vez por semana, este residente também realiza uma cirurgia laparoscópica em paciente, no centro cirúrgico de nosso serviço, sempre na presença de um médico supervisor. O prazo para a formação de cada residente em nosso serviço tem a duração de 10 semanas.

RESULTADOS

Ao final das 10 semanas do programa de treinamento, cada residente de Urologia terá realizado, em média, 120 procedimentos urológicos. Os procedimentos mais comuns são nefrectomia total (30%), sutura da bexiga (30%), nefrectomia parcial (10%), pieloplastia (10%), substituição ureteral ou transuretero-anastomose (10%) e outros como adrenalectomia, prostatectomia, e retroperitoneoscopia. Todos os procedimentos seguem, com grande semelhança, as mesmas etapas de uma cirurgia feita em humanos.

O residente de Urologia de primeiro ano já consegue também melhorar suas habilidades. Depois de auxiliar durante 10 semanas um residente mais experiente, eles já estão familiarizados com o acesso abdominal e com a colocação correta dos trocartes, estão completamente adaptados à visão laparoscópica bidimensional e serão capazes de executar tarefas básicas tais como suturas e até mesmo procedimentos mais complexos, como a nefrectomia total.

Os benefícios são evidentes quando se está realmente no centro cirúrgico. Os residentes mostram-se mais familiarizados com os procedimentos, o tempo médio dos procedimentos diminui e menos complicações são observadas nas últimas semanas do programa de treinamento. Os resultados são procedimentos mais rápidos, mais seguros e com menor morbidade. Isto também representa economia, uma vez que menos tempo é gasto na sala de cirurgia e os pacientes têm alta mais precocemente.

COMENTÁRIOS

Cada vez mais, técnicas minimamente invasivas como a laparoscopia correspondem à maior taxa de procedimentos realizados em centros cirúrgicos. Questões como controle de qualidade e segurança do paciente, juntamente com o aumento das restrições financeiras e a importância dos resultados de custo-benefício em centros cirúrgicos, devem ser consideradas para se justificar a necessidade de mais laboratórios de treinamento de habilidades (4). Sistemas de realidade virtual computadorizados têm sido recentemente desenvolvidos e incorporados a alguns programas de formação de residentes de cirurgia (5-9).

Um recente levantamento feito nos EUA revelou que 85% dos programas de cirurgia geral consideram os laboratórios de habilidades efetivos para melhorar o desempenho nas salas de cirurgia; no entanto, apenas 55% dos programas possuíam esses laboratórios de habilidades. Noventa e nove por cento destes laboratórios tinham equipamento de vídeo-treinamento e 46% tinham equipamento de treinamento por realidade virtual. Em média, os residentes praticavam 0,8 horas por semana (variando de 0 a 6), sendo este treinamento obrigatório em 55% e supervisionados em 73% dos casos. O custo médio de desenvolvimento foi de US\$ 133.000 (3). Este período de treinamento é menor do que o proposto em nosso laboratório de habilidades laparoscópica, onde um residente passa mais de 20 horas semanais durante um período de 10 semanas.

Os laboratórios de habilidades cirúrgicas oferecem aos residentes a oportunidade de adquirir habilidades técnicas em um ambiente estimulante e de baixo estresse. Mantendo o foco na aprendizagem e na repetição de etapas-chave dos procedimentos, são capazes de reduzir sua curva de aprendizado com o objetivo de diminuir potencial dano aos pacientes (10).

Alguns autores têm relatado os benefícios de programas de treinamento laparoscópico. Vlaovic et al. (11) relataram sua experiência com 101 urologistas submetidos a programa de treinamento laparoscópico de uma semana e concluíram que houve melhora significativa das habilidades

laparoscópicas. Pareek et al. (12) reportaram os resultados de um curso de dois dias de treinamento laparoscópico. Dos participantes que responderam à pesquisa, 97% informaram que sua prática laparoscópica aumentou após o curso. Condous et al. (13), em estudo prospectivo observacional com 24 cirurgiões, concluíram que oficinas de habilidades laparoscópicas poderiam melhorar não só os conhecimentos mas também as habilidades motoras.

Vários estudos tentaram comparar as ferramentas atualmente disponíveis para o treinamento e o desenvolvimento de habilidades laparoscópicas. Manda et al. (14) compararam a combinação da realidade virtual e o uso de caixas. Vinte e quatro alunos foram agrupados de acordo com quatro métodos de treinamento: realidade virtual, treinamento inanimado com caixas, uma combinação de ambos e nenhum treinamento. As análises mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos com ambos os tipos de treinamento e os grupos controle. A combinação da realidade virtual e das caixas proporcionou melhor aquisição de habilidades laparoscópicas do que os métodos de treinamento individuais ou nenhum treinamento.

Munz et al. (4) compararam o simulador de realidade virtual com a caixa clássica. Novamente, 24 iniciantes foram divididos em três grupos: simulador de realidade virtual, caixas e nenhum treinamento. Os autores verificaram que ambos os grupos treinados obtiveram melhoras significativas em todos os parâmetros avaliados, embora sem diferenças entre as ferramentas de treinamento. Concluíram que ambos os métodos são igualmente eficazes para o treinamento das habilidades psicomotoras, mas uma casuística maior pode mostrar resultados diferentes. Nós conseguimos comparar o desenvolvimento de nossos residentes, uma vez que o treinamento foi realizado basicamente em laparoscópios, onde a avaliação objetiva é muito limitada. Nossa impressão é que os benefícios são reais, tendo havido grande aumento nas habilidades laparoscópicas de nossos residentes, que se tornam mais preparados para a cirurgia real. Além disso, os modelos suínos tornaram possível a realização de um maior número de procedimentos urológicos.

Talvez, em um estudo futuro, consigamos comparar antes, durante e depois de nosso programa de treinamento, a média do tempo cirúrgico, perda de sangue assim como outros parâmetros, não só em cirurgias realizadas no laboratório mas também no centro cirúrgico.

Os estudos hoje disponíveis são muito limitados quando o foco é a análise dos custos. Berg et al. (10) relataram ser possível fazer um treinamento das habilidades cirúrgicas com cerca de US\$ 1.000 anuais por residente; no entanto, os custos dos serviços, equipamentos e suprimentos doados ao laboratório não foram estimados. Nós temos um problema semelhante em nossa avaliação de custos, pois nosso material foi adquirido por meio de doações ou foi comprado a baixo custo.

CONCLUSÃO

Os laboratórios de habilidades laparoscópicas representam uma forma efetiva para a aquisição de habilidades técnicas, em ambiente adequado e com potencial de trazer menos prejuízos aos pacientes.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Darzi A, Mackay S: Recent advances in minimal access surgery. *BMJ*. 2002; 324: 31-4.
2. Aggarwal R, Moorthy K, Darzi A: Laparoscopic skills training and assessment. *Br J Surg*. 2004; 91: 1549-58.
3. Korndorffer JR Jr, Stefanidis D, Scott DJ: Laparoscopic skills laboratories: current assessment and a call for resident training standards. *Am J Surg*. 2006; 191: 17-22.
4. Munz Y, Kumar BD, Moorthy K, Bann S, Darzi A: Laparoscopic virtual reality and box trainers: is one superior to the other? *Surg Endosc*. 2004; 18: 485-94.
5. Lehmann KS, Ritz JP, Maass H, Cakmak HK,

- Kuehnappel UG, Germer CT, et al.: A prospective randomized study to test the transfer of basic psychomotor skills from virtual reality to physical reality in a comparable training setting. *Ann Surg.* 2005; 241: 442-9.
6. Youngblood PL, Srivastava S, Curet M, Heinrichs WL, Dev P, Wren SM: Comparison of training on two laparoscopic simulators and assessment of skills transfer to surgical performance. *J Am Coll Surg.* 2005; 200: 546-51.
 7. Conn J: The games doctors play. Physicians are turning to high-tech simulators to practice their clinical techniques. Even video-game skills prove valuable in the OR. *Mod Healthc.* 2004; 34: 32-3.
 8. Grantcharov TP, Kristiansen VB, Bendix J, Bardram L, Rosenberg J, Funch-Jensen P: Randomized clinical trial of virtual reality simulation for laparoscopic skills training. *Br J Surg.* 2004; 91: 146-50.
 9. Gallagher AG, Ritter EM, Champion H, Higgins G, Fried MP, Moses G, et al.: Virtual reality simulation for the operating room: proficiency-based training as a paradigm shift in surgical skills training. *Ann Surg.* 2005; 241: 364-72.
 10. Berg DA, Milner RE, Fisher CA, Goldberg AJ, Dempsey DT, Grewal H: A cost-effective approach to establishing a surgical skills laboratory. *Surgery.* 2007; 142: 712-21.
 11. Vlaovic PD, Sargent ER, Boker JR, Corica FA, Chou DS, Abdelshehid CS, et al.: Immediate impact of an intensive one-week laparoscopy training program on laparoscopic skills among postgraduate urologists. *JLS.* 2008; 12: 1-8.
 12. Pareek G, Hedican SP, Bishoff JT, Shichman SJ, Wolf JS Jr, Nakada SY: Skills-based laparoscopy training demonstrates long-term transfer of clinical laparoscopic practice: additional follow-up. *Urology.* 2008; 72: 265-7.
 13. Condous G, Alhamdan D, Bignardi T, VAN Calster B, VAN Huffel S, Timmerman D, et al.: The value of laparoscopic skills courses. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009; 49: 312-5.
 14. Madan AK, Frantzides CT: Prospective randomized controlled trial of laparoscopic trainers for basic laparoscopic skills acquisition. *Surg Endosc.* 2007; 21: 209-13.

Aceito, após revisão
20 de março de 2010

Endereço para correspondência

Dr. Fábio César Miranda Torricelli
Av. Vereador José Diniz, 3300/ 208
São Paulo, SP, 04604-006, Brasil
E-mail: fabio_torri@yahoo.com.br

COMENTÁRIOS DO EDITOR

Os autores apresentam sua experiência com um laboratório local de habilidades laparoscópicas e um programa de treinamento formal para os residentes de Urologia. É nossa convicção também que estes programas devam estar presentes em todos os serviços com residência médica em Urologia. Não há qualquer discussão sobre o importante e definitivo papel da cirurgia laparoscópica e que programas de formação são essenciais. Diversos estudos randomizados têm avaliado o papel destes programas de treinamento (1) que ajudam a tornar os procedimentos cirúrgicos mais rápidos e mais precisos.

Medidas adicionais, como a preparação pré-operatória, também parecem ser de valor (2). Simuladores de realidade virtual de custo elevado são interessantes, mas não imprescindíveis. O modelo do Hospital das Clínicas é interessante. Acreditamos que modelos semelhantes, embora mais baratos, sejam possíveis e tão efetivos como os dos centros mais caros, além de importantes para tornar estas estruturas acessíveis em todo o Brasil. Uma abordagem bem programada e de complexidade progressiva é, definitivamente, o melhor modelo. Nós adotamos como fase inicial do programa de treinamento de nossos residentes, em laboratório, aplicando exercícios que possam ser avaliados objetivamente (tempo e perfeição de execução de cada exercício). A segunda etapa consiste em realizar procedimentos cirúrgicos específicos, tais como anastomose ureteral, intestinal e uretro-vesical, pieloplastia, nefrectomia etc., seja em laboratório seco ou em modelos suínos. É importante mencionar, no entanto, que o treinamento em animais deve ser reduzido ao mínimo necessário, por razões éticas. A terceira etapa é observar, participar e realizar procedimentos cirúrgicos reais. Além disso, esses modelos de treinamento também podem contribuir para a manutenção das habilidades de cirurgões já em prática.

REFERÊNCIAS

1. Lachapelle K: Teaching technical skills using medical simulation: a new frontier. *Mcgill J Med.* 2007; 10: 149-51.
2. Korkes F., Wroclawski ML., Tavares A. Castro-Neves Neto O, Tobias-Machado M, Pompeo ACL, Wroclawski ER: Video game as a preoperative warm-up for laparoscopic surgery. *Einstein* 2009; 7: 462-4.

Dr. Marcos Tobias-Machado

Escola Médica do ABC

São Paulo, SP, Brasil

E-mail: tobias-machado@uol.com.br

Dr. Fernando Korkes

Escola Médica do ABC

São Paulo, SP, Brasil

Viagra® (citrato de sildenafila) é uma terapêutica oral para a disfunção erétil. A sildenafila é um inibidor seletivo da fosfodiesterase-5 (PDE-5), específica do GMPc. O mecanismo fisiológico responsável pela ereção do pênis envolve a liberação de óxido nítrico nos corpos cavernosos durante a estimulação sexual. A sildenafila é rapidamente absorvida. **Indicações:** tratamento da disfunção erétil, que se entende como sendo a incapacidade de atingir ou manter uma ereção suficiente para um desempenho sexual satisfatório. Para que Viagra® seja eficaz, é necessário estímulo sexual. **Contra-indicações:** hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula, ou ainda a pacientes usuários de qualquer forma doadora de óxido nítrico, nitratos orgânicos ou nitritos orgânicos. **Advertências e Precauções:** os agentes para tratamento da disfunção erétil devem ser utilizados com precaução em pacientes com deformações anatômicas do pênis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou em pacientes com condições que possam predispor ao priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia). Os agentes para o tratamento da disfunção erétil não devem ser utilizados em homens para os quais a atividade sexual esteja desaconselhada. O uso da associação de Viagra® com outros tratamentos para disfunção erétil não foi estudado e não é recomendado. Foram relatados eventos cardiovasculares graves pós-comercialização, incluindo infarto do miocárdio, morte cardíaca repentina, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular e ataque isquêmico transitório em associação temporal com o uso de Viagra®. Com o uso de todos os inibidores da PDE5, incluindo a sildenafila, foi raramente relatada neuropatia óptica isquêmica anterior não-arterítica (NAION) (póscomercialização) e; também pequeno número de pacientes com diminuição ou perda repentina de audição (pós-comercialização e estudos clínicos). Não foi identificada relação causal entre o uso de inibidores de PDE5 e NAION ou; de inibidores de PDE5 e diminuição ou perda repentina da audição. Os pacientes devem ser advertidos a consultarem o médico imediatamente em caso de perda repentina da visão ou, diminuição ou perda repentina da audição. Recomenda-se cautela na administração concomitante de sildenafila em pacientes recebendo α -bloqueadores, pois a co-administração pode levar à hipotensão sintomática em alguns indivíduos suscetíveis. A fim de diminuir o potencial de desenvolver hipotensão postural, o paciente deve estar estável hemodinamicamente durante a terapia com α -bloqueadores principalmente no início do tratamento com sildenafila. Deve-se considerar a menor dose de sildenafila para iniciar a terapia. Não existem também informações relativas à segurança da administração de Viagra® a pacientes com distúrbios hemorrágicos ou com úlcera péptica ativa. Por esse motivo, Viagra® deve ser administrado com precaução a esses pacientes. Não existem informações relativas à segurança da administração de Viagra® a pacientes com retinite pigmentosa. Viagra® não é indicado para mulheres e crianças (< 18 anos). **Interações medicamentosas:** Viagra® potencializa o efeito hipotensor da terapêutica com nitratos, tanto de uso agudo como crônico; portanto, o uso concomitante com estes medicamentos é contra-indicado. Interações clinicamente significativas na farmacocinética do sildenafila foram observadas com saquinavir e ritonavir. Interações clinicamente não-significativas foram observadas com anti-hipertensivos. Os dados em estudos clínicos indicaram diminuição do *clearance* da sildenafila quando co-administrada com o cetoconazol, eritromicina ou cimetidina. Nenhuma interação significativa foi observada com tolbutamida, varfarina, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, antidepressivos tricíclicos, tiazidas e diuréticos relacionados, inibidores da ECA, bloqueadores de canais de cálcio, ácido acetilsalicílico, álcool e antiácidos (vide bula completa do produto). **Reações adversas:** os eventos adversos foram em geral, transitórios e de natureza leve a moderada. As reações adversas mais comumente relatadas foram cefaléia e rubor. Outras reações incluíram tontura, alterações visuais (visão turva, sensibilidade aumentada à luz), cromatopsia (leve e transitória, predominantemente distorção de cores), palpitação, rinite (congestão nasal) e dispepsia. Os seguintes eventos adversos foram relatados durante o período pós-comercialização: reação de hipersensibilidade (incluindo *rash* cutâneo), convulsão, convulsão recorrente, taquicardia, hipotensão, síncope, epístaxe, vômito, dor ocular, olhos vermelhos, ereção prolongada e/ou priapismo (vide bula completa do produto). **Posologia:** *Adultos:* 50 mg em dose única, administrada quando necessário, aproximadamente uma hora antes da relação sexual. De acordo com a eficácia e a tolerabilidade, a dose pode ser aumentada para 100 mg ou diminuída para 25 mg. A dose máxima recomendada é de 100 mg. A frequência máxima recomendada de Viagra® é de uma vez ao dia. *Insuficiência hepática ou renal:* uma dose de 25 mg deve ser considerada. *Crianças:* Viagra® não é indicado para crianças (< 18 anos). *Idosos:* o ajuste de dose não é recomendado para pacientes idosos. **Superdosagem:** medidas gerais de suporte deverão ser adotadas conforme a necessidade. Não se espera que a diálise renal possa acelerar o *clearance* da sildenafila. **Apresentações:** comprimidos revestidos de 50 mg em embalagem com 2, 4 ou 8 unidades e 25 mg e 100 mg em embalagens com 4 unidades. **USO ADULTO. USO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. (vgr11) Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Laboratórios Pfizer Ltda., Rua Alexandre Dumas, 1860 – Chácara Santo Antônio, São Paulo, SP – CEP 04717-904. Tel.: 0800-16-7575. Internet: www.pfizer.com.br **Viagra®. MS – 1.0216.0065.**

PESQUISA UROLÓGICA

Athanase Billis

State University of Campinas
Campinas, SP, Brazil

Andreas Böhle

Helios Agnes Karll Hospital
Bad Schwartau, Germany

Sean P. Elliott

University of Minnesota
Minneapolis, MN, USA

Fernando J. Kim

Univ Colorado Health Sci Ctr
Denver, Colorado, USA

Manoj Monga

University of Minnesota
Edina, MN, USA

Steven P. Petrou

Mayo Medical School
Jacksonville, Florida, USA

Adilson Prando

Vera Cruz Hospital
Campinas, SP, Brazil

M. Chad Wallis

University of Utah
Salt Lake City, Utah, USA

CALCULOSE URINÁRIA

O efeito de componentes gordurosos e não gordurosos na distância pele-cálculo sobre o resultado da litotripsia por ondas de choque

Hammad FT, Balakrishnan A.

Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Al Ain, Emirados Árabes Unidos

J Endourol. 2010; 24: 1825-9

Racional: Poucos estudos têm abordado a influência da distância existente entre a pele e o cálculo (DPC) sobre o sucesso da litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO). No entanto, ainda não foi investigado o efeito dos dois componentes que separam a pele do cálculo, ou seja, a gordura presente na DPC (DPCG) e os componentes não gordurosos da DPC (DPCNG).

Métodos: Neste estudo prospectivo realizado entre janeiro de 2006 e junho de 2007, foram recrutados todos os pacientes (n = 113) com litíase renal única radiopaca, submetidos à LECO pela primeira vez. DPC, DPCG e DPCNG foram medidas por CT sem contraste, a 0°, 45° e 90°, tendo sido calculadas as médias. Os resultados foram definidos como sucesso (completamente livre de cálculos ou fragmentos residuais ≤ 3 mm) ou insucesso (fragmentos residuais > 3 mm ou fracasso completo da fragmentação).

Resultados: Sessenta e nove pacientes (61%) obtiveram sucesso no tratamento. Pela análise univariada, DPC, DPCG e DPCNG foram significativamente menores no grupo que obteve sucesso em comparação àqueles sem sucesso (71,9 ± 13,3 vs 86,2 ± 25,1 mm [p = 0,001]; 27,2 ± 10,3 vs 36,1 ± 17,3 mm [p = 0,011]; e 44,7 ± 7,2 p vs 50,1 ± 13,9 mm [p = 0,02], respectivamente). O componente muscular da DPCNG também foi menor no grupo com sucesso (21,5 [p = 0,01] ± 4,1 vs 25,2 ± 10,0 mm). Pela análise multivariada, os fatores DPC, atenuação de cálculo e tamanho do cálculo foram considerados preditores independentes do sucesso do tratamento, mas não a DPCG e a DPCNG.

Conclusões: Embora a DPC total parecesse ser um importante preditor de sucesso da LECO, seus componentes derivados e não derivados de gordura não conseguiram prever o resultado final de forma independente, mostrando importância apenas pela contribuição na distância pele – cálculo total.

Comentário do Editor

É importante notar que a distância média de 7,8 cm entre pele e cálculo (DPC), assim como o IMC médio de 25, indicam que a população deste estudo foi relativamente saudável. Esta informação pode ser útil no sentido de se estender o estudo a pacientes com obesidade mórbida e confirmar que a contribuição relativa da gordura para a DPC, em relação à parte muscular, não afeta a eficácia da litotripsia.

Este artigo tem implicações importantes. Quantidades desproporcionais de gordura no retroperitônio, em relação aos componentes não gordurosos, têm sido observadas em crianças versus

adultos, atletas versus obesos, asiáticos versus caucasianos. Apesar disso, para a LECO, a distância pele-cálculo em si é mais importante que o tipo de tecido que se encontra entre as ondas de choque e o cálculo; mais especificamente, questão principal é a distância percorrida pelas ondas.

A outra contribuição importante deste artigo refere-se à avaliação rigorosa do sucesso do tratamento, fazendo-se CT após 6 semanas e estabelecendo-se endpoints bem definidos. Especificamente, com um tamanho médio do cálculo em torno de 12 mm, aproximadamente 40% conseguiram ficar livres do cálculo, 20% apresentavam fragmentos residuais < 3 mm, 30% apresentavam fragmentos residuais > 3 mm e 10% não obtiveram qualquer fragmentação. Como 92% dos pacientes foram tratados apenas sob sedação, é possível que maiores taxas de sucesso pudessem ter sido obtidas sob anestesia geral, como relatado em outros estudos.

Dr. Manoj Monga

Diretor do Centro Stevan B. Strem de Endourologia & Calculoses

Instituto Glickman Urológico & Renal

Clínica Cleveland

Cleveland, Ohio, EUA

E-mail: endourol@yahoo.com

Tratamento ureteroscópico de emergência para a obstrução do trato urinário superior por calculose associada a insuficiência renal aguda: factível ou não?

Yang S, Qian H, Song C, Xia Y, Cheng F, Zhang C

Divisão de Urologia, Hospital Renming da Universidade de Wuhan, Cidade de Wuhan, Província de Hubei, República Popular da China

J Endourol. 2010; 24: 1721-4

Objetivo: determinar a eficácia e a segurança da ureterosopia de emergência (UE) com litotripsia a laser de hólmio:ítrio-alumínio-granada (Ho:YAG), no tratamento da calculose ureteral associada a insuficiência renal aguda (IRA).

Pacientes e Métodos: Uma coorte de 49 pacientes submetidos a UE, entre novembro de 2005 e novembro de 2008, foi avaliada retrospectivamente quanto à IRA causada pela obstrução do trato urinário superior pelos cálculos. O tamanho médio dos cálculos foi de 1,48 cm (considerando seu diâmetro máximo). Insuficiência renal aguda foi diagnosticada pela presença de oligúria ou anúria e aumento significativo dos níveis séricos de ureia e creatinina. Todos os pacientes foram submetidos à UE com litotripsia com Ho:YAG laser, com cateter ureteral ao final do procedimento. Radiografias simples dos rins, ureteres e bexiga e ultrassonografias abdominais foram realizadas para avaliar a eficácia do tratamento no primeiro dia pós-operatório. Os níveis séricos de ureia e creatinina, assim como o volume de urina, foram monitorados sucessivamente até que voltassem ao normal. Três meses após a UE todos os pacientes realizaram exames de imagem, incluindo ultrassonografia e urografia excretora, para confirmar a remoção dos cálculos e afastar os riscos de complicações obstrutivas tardias.

Resultados: A UE com litotripsia a laser foi realizada com sucesso em todos os pacientes. Não houve maiores complicações intraoperatórias e nenhum procedimento precisou ser convertido em cirurgia aberta. O tempo cirúrgico médio foi de 35 minutos. A taxa de sucesso da fragmentação foi de 95,5%. A porcentagem global de pacientes livres de cálculos foi de 91,8%. A função renal retornou ao normal em 46 pacientes (93,8%) dentro de 7 dias. Nenhum caso de estenose ureteral pós-operatória ocorreu após três meses da UE.

Conclusões: UE com litotripsia a laser (Ho:YAG) representa uma modalidade eficaz e segura no tratamento de pacientes com IRA devido à obstrução do trato urinário superior por litíase, em situações estritamente selecionadas.

Comentário do Editor

Os autores relatam resultados notáveis (92% dos pacientes livres de cálculos, capacidade de atingir todos os cálculos ureterais proximais), apesar de terem utilizado um ureteroscópio semi-rígido relativamente grande em todos os casos, ao invés de um ureteroscópio flexível. De fato, eles relatam o tratamento de cálculos maiores que 3 cm em menos de 1 hora. Como utilizaram parâmetros mais altos de energia (1,8 J), isto pode ter facilitado a fragmentação mais rápida, apesar de estudos *in vitro* terem

reportado que esta técnica leva a fragmentos maiores do cálculo. Pode ser que os tempos maiores de permanência dos stents (4-12 semanas) tenham ajudado a facilitar a passagem de cálculos, impedindo obstruções recorrentes.

Os autores fornecem-nos informações importantes sobre a segurança da ureteroscopia diante de uma insuficiência renal aguda, assim como a respeito da resolução da insuficiência renal com o alívio da obstrução. Neste tipo de pacientes, provavelmente um tempo cirúrgico curto seja fundamental para minimizar os riscos de complicações intraoperatórias decorrentes da absorção do líquido de irrigação e da duração da anestesia.

Dr. Manoj Monga

Diretor do Centro Stevan B. Streem de Endourologia & Calculoses

Instituto Glickman Urológico & Renal

Clínica Cleveland

Cleveland, Ohio, EUA

E-mail: endourol@yahoo.com

Qualidade de vida após prostatectomia aberta ou robô-assistida, crioablação ou braquiterapia para o tratamento do câncer de próstata localizado

Malcolm JB, Fabrizio MD, Barone BB, Given RW, Lance RS, Lynch DF, Davis JW, Shaves ME, Schellhammer PF

Departamento de Urologia, Centro de Próstata de Virgínia da Escola de Medicina do Leste da Virgínia, Norfolk, Virgínia, EUA

J Urol. 2010; 183: 1822-8

Objetivo: A preocupação com a qualidade de vida relacionada à saúde do paciente é um fator proeminente a ser considerado no tratamento do câncer de próstata. Descrevemos aqui o impacto sobre a qualidade de vida do paciente e os perfis de recuperação de quatro tratamentos cirúrgicos comumente empregados no câncer de próstata localizado.

Materiais e Métodos: Desde fevereiro de 2000, todos os pacientes submetidos a prostatectomia radical aberta, prostatectomia laparoscópica robô-assistida, braquiterapia ou crioterapia foram convidados a preencher um questionário (UCLA-PCI) antes do tratamento e aos 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses após o tratamento. As respostas referentes a cada tipo de tratamento foram comparadas com a ajuda de modelos estatísticos uni e multivariados.

Resultados: Um total de 785 pacientes tratados entre fevereiro de 2000 e dezembro de 2008 foi incluído na análise, com seguimento médio de 24 meses. Todos os campos relacionados à qualidade de vida ligada à saúde foram afetados negativamente por todos os tipos de tratamento, enquanto os perfis de recuperação variaram significativamente em cada um dos tratamentos. Os escores ligados à função urinária em geral e a seus incômodos mostraram-se significativamente mais elevados após a braquiterapia e a crioterapia, quando comparados à prostatectomia radical aberta e à prostatectomia radical laparoscópica robô-assistida. A braquiterapia e a crioterapia apresentaram taxas três vezes maiores de retorno à função urinária basal, quando comparadas à prostatectomia radical aberta e à prostatectomia radical laparoscópica robô-assistida. Os escores ligados à função sexual e a seus incômodos foram maiores após a braquiterapia, com taxa cinco vezes maior de retorno às funções basais em comparação à crioterapia, à prostatectomia radical aberta e à prostatectomia radical laparoscópica robô-assistida. Todos os quatro tratamentos apresentaram um impacto relativamente transitório e menos pronunciado sobre a função intestinal e seus incômodos.

Conclusões: Em um estudo de avaliações sequenciais da qualidade de vida relacionada à saúde, a braquiterapia e a crioterapia mostraram-se associadas a escores mais elevados de função urinária e seus incômodos quando comparadas à prostatectomia radical e à prostatectomia robô-assistida (da Vinci). A braquiterapia associou-se a escores mais elevados de função sexual e seus incômodos, em relação à prostatectomia radical aberta, à prostatectomia radical laparoscópica robô-assistida e à crioterapia.

Comentários do Editor

Os autores compararam quatro tratamentos cirúrgicos comumente utilizados para o câncer de próstata localizado: prostatectomia radical aberta (PRA), prostatectomia laparoscópica robô-assistida (PLRA), braquiterapia (BT) ou crioterapia.

Um total de 785 pacientes foi incluído na análise, com seguimento médio de 24 meses. A BT e a crioterapia mostraram-se associadas a taxas três vezes maiores de retorno às funções urinárias basais, em

comparação à PRA e à PLRA. Além disso, todos os tratamentos acarretaram maior impacto negativo sobre a função sexual e seus incômodos do que sobre as funções urinária e intestinal.

Embora o advento da PLRA tenha melhorado a visualização e a ergonomia para os cirurgiões, ela não demonstrou melhora significativa em termos de continência urinária ou da função sexual, neste estudo prospectivo e longitudinal que avaliou a qualidade de vida relacionada à saúde com base em questionários validados de auto-preenchimento.

Os autores apresentaram os resultados do seguimento clínico de pacientes ao longo de oito anos, analisando diferentes modalidades de tratamento para o câncer de próstata localizado. Acredito que esta avaliação deva ser seguida por profissionais de saúde que atendem pacientes com câncer de próstata, para que possamos atendê-los ainda melhor.

Dr. Fernando J. Kim

Chefe da Urologia, Centro Médico e de Saúde de Denver

Professor Associado, Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Colorado

Diretor de Oncologia Urológica Minimamente Invasiva, UCHSC

Denver, Colorado, EUA

E-mail: fernando.kim@dhha.org

IMAGEM

Valor preditivo positivo da CT urografia na avaliação do câncer urotelial do trato urinário superior

Sadow CA, Wheeler SC, Kim J, Ohno-Machado L, Silverman SG

Departamento de Radiologia, Hospital de Brigham and Women, Boston, MA 02115, EUA

AJR Am J Roentgenol. 2010; 195: W337-43

Objetivo: O objetivo deste estudo foi determinar o valor preditivo positivo da CT urografia no diagnóstico de neoplasias uroteliais do trato urinário superior.

Materiais e Métodos: Uma análise retrospectiva dos prontuários de pacientes submetidos a 2.602 CT urografia revelou que em 81 exames (3%), realizados em 77 pacientes, foram encontrados achados sugestivos de câncer urotelial do trato superior. Dois radiologistas, em consenso, classificaram os resultados em massas grandes (> 5 mm), massas pequenas (\leq 5 mm) ou espessamento urotelial. O valor preditivo positivo da CT urografia foi determinado pelos achados do exame anatomopatológico (n = 42), pelas imagens feitas durante o seguimento dos pacientes (n = 29) ou apenas pelo acompanhamento clínico (n = 5). Um paciente com informações insuficientes sobre seu acompanhamento foi excluído. Os efeitos da idade, do sexo, da indicação para o exame, do aspecto das imagens e da citologia urinária foram analisados pelo teste exato de Fisher ou do teste t de Student. Uma análise de regressão logística multivariada foi empregada para gerar um modelo que pudesse prever a probabilidade de câncer urotelial do trato superior em pacientes com CT urografias positivas.

Resultados: O valor preditivo positivo da CT urografia para o câncer urotelial do trato urinário superior foi 53% (40/76) como um todo, 83% (29/35) para as massas grandes, 0% (0/17) para as massas pequenas e 46% (11/24) para os espessamentos uroteliais. O aspecto das imagens, a citologia urinária e a idade foram preditores univariáveis significantes ($p < 0,05$) da presença de câncer urotelial do trato superior em pacientes com CT urografias positivas. As variáveis independentes mais provavelmente associadas ao câncer urotelial do trato superior foram citologia urinária (odds ratio, 60,0; IC 95%, 5,5-653,7) e aspecto da imagem (odds ratio, 24,4; IC 95%, 3,0-201,9), após ajustes para idade e indicação clínica.

Conclusão: O valor preditivo positivo da CT urografia para o câncer urotelial do trato urinário superior é moderado porque achados benignos podem mimetizar uma neoplasia. Achados positivos na uro CT apresentam maior probabilidade de indicar neoplasia na presença de massas grandes ou de citologia urinária positiva.

Comentário do Editor

Diversos estudos têm demonstrado que a urografia por tomografia computadorizada com multidetectores (CT urografia) é mais sensível, específica e precisa do que a urografia excretora para o

diagnóstico de carcinoma de células transicionais do trato urinário superior, em pacientes com hematuria e em pacientes com história de câncer urotelial. Neste estudo retrospectivo, os autores mostraram que o valor preditivo positivo (VPP) de achados anormais suspeitos de câncer urotelial do trato superior, à CT urografia, foi apenas moderado. O VPP encontrado de 53% significa dizer que, de 76 pacientes com achados mínima ou altamente suspeitos, apenas 40 confirmaram câncer urotelial do trato superior pelo exame anatomopatológico.

Os achados da CT urografia suspeitos de carcinoma urotelial foram classificados em três categorias principais: massa grande (lesões com diâmetro máximo > 5 mm), massa pequena (lesões com diâmetro máximo ≤ 5 mm) ou espessamento urotelial. Para os achados classificados como massas grandes, o VPP foi de 83%; para as massas pequenas, foi de 0%. Temos que considerar, contudo, o grande número e a variedade de resultados falso-positivos neste estudo, provavelmente, relacionado à análise retrospectiva que foi feita desses achados. Resultados falsos positivos foram principalmente causados por papila normal ou hipertrofiada, coágulo sanguíneo e inflamação.

Normalmente, coágulos de sangue que não apresentam realce de imagem podem ser diferenciados de tumores uroteliais que apresentam realce, comparando-se os achados entre a fase sem contraste e a fase nefrográfica. A presença de urotélio pielocalicial leve e homoganeamente realçado e espessado é uma característica relativamente frequente em pacientes com infecção do trato urinário sintomática ou assintomática. Papilas renais normais, mas proeminentes, podem, ocasionalmente, invaginar-se profundamente nos cálices, simulando assim um tumor urotelial. A consciência de tal variação anatômica e a busca por esse achado em outras papilas no mesmo paciente são úteis para um diagnóstico adequado.

Entretanto, os autores deste manuscrito trouxeram informações importantes sobre o valor dos estudos citológicos de urina, os quais estavam disponíveis em 80% dos pacientes. A citologia urinária foi muito importante para a caracterização adequada das anormalidades pielocaliciais, tais como o tumor urotelial. Quando a citologia urinária era suspeita ou mesmo maligna e a CT urografia mostrava uma anormalidade urotelial do trato superior, o VPP para carcinoma de trato urotelial foi de 92%.

Dr. Adilson Prando

Chefe do Departamento de Radiologia e Imagem Diagnóstica,
Hospital Vera Cruz, Campinas, São Paulo, Brasil
E-mail: adilson.prando@gmail.com

Cálculos urinários compostos de ácido úrico, cistina e sais minerais: diferenciação por meio de CT de dupla energia com dose de radiação comparável à da pielografia intravenosa

Thomas C, Heuschmid M, Schilling D, Ketelsen D, Tsiflikas I, Stenzl A, Claussen CD, Schlemmer HP

Departamento de Radiologia Diagnóstica e Intervencionista, Universidade de Tübingen, Tübingen, Alemanha

Radiology. 2010; 257: 402-9

Objetivo: Avaliar retrospectivamente a dose de radiação, a qualidade da imagem e a capacidade de diferenciar cálculos urinários de composições diferentes utilizando-se a tomografia computadorizada (CT) de dupla energia e doses baixas.

Materiais e Métodos: Este estudo retrospectivo foi aprovado pelo comitê de revisão institucional, dispensando o consentimento informado dos pacientes. Um protocolo de CT de dupla energia e baixa dose (tensão do tubo e produto corrente-tempo efetivo de referência de 140 kV e 23 mAs e 80 kV e 105 mAs; colimação, 64 × 0,6 mm; pitch, 0,7) foi incorporado à avaliação clínica de rotina para a detecção de cálculos urinários. Todos os pacientes (n = 112) submetidos a este protocolo, de julho de 2008 a agosto de 2009, foram incluídos no estudo.

A composição dos cálculos urinários foi avaliada por meio de um software de pós-processamento comercialmente disponível e foi comparada aos resultados do padrão de referência (espectroscopia infravermelho ex vivo) em 40 pacientes, para os quais o padrão de referência estava disponível. As doses efetivas foram calculadas. A qualidade da imagem foi avaliada subjetiva e objetivamente e foi correlacionada com o tamanho do paciente, expressa como área transversal do corpo ao nível da aquisição, utilizando-se o coeficiente de Spearman.

Resultados: Uma concreção calcificada no ureter distal de um paciente obeso foi erroneamente interpretada como uma mistura de cálcio e ácido úrico. Um cálculo de estruvita foi erroneamente interpretado como sendo de cistina. Todos os outros cálculos contendo ácido úrico, cistina e cálcio foram corretamente identificados pela tomografia computadorizada de dupla energia. A dose média de radiação foi de 2,7 mSv. A qualidade média da imagem foi classificada como aceitável, com uma redução da qualidade de imagem nos pacientes maiores.

Conclusão: A CT de dupla energia e dupla fonte com baixa dose e sem realces pode ajudar a diferenciar entre cálculos calcificados, de ácido úrico e de cistina, com dose de radiação comparável àquela de uma pielografia intravenosa convencional. Devido à redução da qualidade da imagem em pacientes obesos, apenas os não obesos devem ser submetidos a este protocolo.

Comentário do Editor

Nos dias de hoje, a tomografia computadorizada com múltiplos detectores (TCMD) é utilizada ao se tentar determinar a composição química de cálculos do trato urinário. No entanto, os valores de

atenuações dos diferentes tipos de cálculos, apresentados em unidades Hounsfield e obtidos com a metodologia atual se sobrepõem, tornando muito difícil a diferenciação confiável entre as composições químicas dos cálculos urinários. Com o advento dos novos sistemas de CT de dupla fonte, imagens tomográficas são simultânea e rapidamente obtidas por meio de dois conjuntos de tubos de raios-X e detectores ortogonalmente posicionados (dupla fonte de 80 e 140 kV); ambas as aquisições helicoidais são executadas simultaneamente e não são limitadas pelas mudanças entre os dois scans quanto ao realce do contraste ou ao movimento do paciente (1). A CT de dupla energia pode ser usada para distinguir cálculos calcificados daqueles com ácido úrico (puros ou mistos). Entretanto, uma CT de dupla fonte libera uma maior dose de radiação para o paciente do que os protocolos atualmente recomendados com TCMD de doses menores.

Os autores deste manuscrito oferecem grande contribuição sobre o tema ao desenvolverem protocolo com CT de dupla energia e dupla fonte com baixas doses e sem realces, que pode ajudar a diferenciar entre cálculos de ácido úrico, de cistina e calcificados, com uma dose de radiação comparável à da pielografia intravenosa convencional (média de 2,7 mSv). Este protocolo, porém, foi útil apenas em pacientes não obesos. Novas variações de protocolos de CT de dupla fonte ainda estão em andamento na tentativa de diminuir ainda mais a dose de radiação para o paciente, mantendo ao mesmo tempo a capacidade de diferenciar a composição química dos cálculos do trato urinário (1).

Referência

1. Ascenti G, Siragusa C, Racchiusa S, Ielo I, Privitera G, Midili F, et al.: Stone-targeted dual-energy CT: a new diagnostic approach to urinary calculosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195: 953-8.

Dr. Adilson Prando

Chefe do Departamento de Radiologia e

Imagem Diagnóstica, Hospital Vera Cruz, Campinas, São Paulo, Brasil

E-mail: adilson.prando@gmail.com

PATOLOGIA

Aplicação dos critérios de Epstein como preditores de câncer de próstata clinicamente insignificante em homens coreanos

Lee SE, Kim DS, Lee WK, Park HZ, Lee CJ, Doo SH, Jeong SJ, Yoon CY, Byun SS, Choe G, Hwang SI, Lee HJ, Hong SK

Departamento de Urologia, Hospital Nacional Bundang de Seul, Seongnam, Coreia

BJU Int. 2010; 105: 1526-30

Objetivo: Investigar a taxa de câncer da próstata, confirmado histologicamente como desfavorável, entre homens coreanos que preenchem os critérios contemporâneos de Epstein para câncer de próstata clinicamente insignificante.

Pacientes e Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo com 131 homens coreanos submetidos a prostatectomia radical (PR) para câncer de próstata clinicamente insignificante, segundo os critérios contemporâneos de Epstein. Avaliou-se a porcentagem de câncer de próstata desfavorável (Gleason patológico ≥ 7 e/ou extensão extraprostática [EEP]), tentando-se identificar preditores úteis para tais perfis desfavoráveis de tumor, utilizando-se análises uni e multivariadas.

Resultados: Dos 131 homens com câncer de próstata clinicamente insignificante, 40 (30,5%) tinham tumores com Gleason ≥ 7 após a PR. Destes 40 homens, quatro (3,1%) também apresentavam EEP no exame da peça cirúrgica. Todos aqueles que não mostraram aumento do escore de Gleason após a PR apresentavam doença órgão-confinada ao exame histopatológico. De modo geral, 40 (30,5%) dos 131 homens que preenchiam os critérios contemporâneos de Epstein para câncer de próstata clinicamente insignificante, antes da PR, apresentaram doença patologicamente desfavorável. As análises uni e multivariadas não identificaram nenhum preditor pré-operatório significativo de doença patologicamente desfavorável.

Conclusão: Nossos resultados mostraram que uma proporção significativa de pacientes coreanos que reúnem todas as condições dos critérios contemporâneos de Epstein para câncer de próstata clinicamente insignificante poderia, realmente, ser portadora de câncer de próstata com características patológicas desfavoráveis. Tais achados devem ser considerados quando as opções de tratamento de pacientes asiáticos forem baseadas nos critérios de Epstein.

Comentário do Editor

A vigilância ativa é uma estratégia que tem ganho popularidade no acompanhamento de pacientes recém-diagnosticados (por biópsia com agulha) com câncer de próstata limitado e de baixo grau. Esta estratégia baseia-se na grande discrepância entre as taxas de incidência e de mortalidade do câncer de próstata. Os dados de um estudo europeu para triagem do câncer de próstata (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Trial) mostraram que a triagem por PSA reduziu a taxa de óbitos por câncer de próstata em 20%, mas se mostrou associada a um risco elevada de superdiagnósticos (1).

Epstein propôs um conjunto de critérios baseados no PSA e nas características da biópsia pré-operatória que identificariam uma alta probabilidade de encontrar câncer insignificante órgão-confinado após a prostatectomia radical (2). Câncer insignificante é definido como uma neoplasia confinada à próstata (pT2), com Gleason de baixo grau (escore ≤ 6) e de pequeno volume ($\leq 0,5 \text{ cm}^3$). É importante estar ciente que o câncer insignificante não é sinônimo de adenocarcinoma latente (indolente). Até o momento, não existe um único marcador do comportamento biológico do câncer de próstata.

As características clínicas e da biópsia pré-operatória nos critérios de Epstein para câncer insignificante são: estágio clínico T1c; densidade do PSA pré-operatória $< 0,15$; nenhum padrão de Gleason de 4 ou 5; não mais de 2 amostras de biópsia com câncer; e não mais que 50% de área comprometida pela neoplasia em uma amostra. De acordo com Bastian, da Universidade Johns Hopkins, os valores preditivos dos critérios de Epstein para doença órgão-confinada e câncer insignificante são de 92% e 84%, respectivamente.

Diversos estudos têm aplicado os critérios de Epstein para a predição do câncer de próstata clinicamente insignificante, com diferentes resultados. Em todos os estudos, os critérios foram preditivos de uma alta frequência de doença órgão-confinada, mas diferem quanto ao câncer insignificante. No estudo feito na Coreia, a frequência de doença órgão-confinada foi de 97% (vs. 92% obtida na Universidade Johns Hopkins), mas de 69% para o câncer insignificante (vs. 84% da Universidade Johns Hopkins).

Referências

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al.: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1320-8.
2. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW: Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer.* 2004; 101: 2001-5.

Dr. Athanase Billis

Professor Titular de Patologia

Universidade Estadual de Campinas, Unicamp

Campinas, São Paulo, Brasil

E-mail: athanase@fcm.unicamp.br

Crítérios de Epstein como preditores de doença órgão-confinada, mas não de doença insignificante, e da alta probabilidade de cura após prostatectomia radical

Lee MC, Dong F, Stephenson AJ, Jones JS, Magi-Galluzzi C, Klein EA

Instituto Glickman de Urologia e dos Rins, Clínica Cleveland, Cleveland, OH, EUA

Eur Urol. 2010; 58: 90-5

Racional: Poucos relatos tentaram validar o papel dos critérios de Epstein na seleção de pacientes para um protocolo de vigilância ativa.

Objetivo: determinar a capacidade dos critérios de Epstein na biópsia como preditores dos pontos conclusivos (endpoints) patológicos e da sobrevida livre de recidiva bioquímica (bRFS), em homens com câncer de próstata (CaP) em estágio inicial, submetidos à prostatectomia radical (PR).

Desenho, Métodos e Participantes: Entre outubro 1999 e janeiro de 2007, em nossa instituição de atenção terciária, 746 pacientes foram biopsiados e posteriormente submetidos à prostatectomia radical. Duzentos e sessenta e oito pacientes apresentaram Gleason 6 na biópsia inicial, com informações histopatológicas completas, permitindo então sua inclusão no estudo.

Parâmetros: O endpoint primário foi a presença de doença insignificante, definida pela fórmula clássica (órgão-confinada, Gleason < 6, e volume do tumor < 0,5 cm³) e por uma mais liberal (órgão-confinada, Gleason < 6 e tumor de qualquer volume). Os endpoints secundários foram doença órgão-confinada e sobrevida livre de recidiva bioquímica (bRFS).

Resultados e Limitações: Cento e trinta e seis homens (51%) preencheram os critérios de biópsia de Epstein e 167 (62%) apresentaram câncer órgão-confinado. Doença insignificante, segundo as definições clássicas e liberal, esteve presente em 68 (25%) e 92 (34%) pacientes, respectivamente. Os casos que preencheram os critérios de biópsia de Epstein apresentaram maior probabilidade de doença insignificante, seja qual fosse a definição adotada ($p < 0,001$) e maior probabilidade de tumores órgão-confinados ($p < 0,001$). Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) variaram amplamente entre os endpoints. A sensibilidade (74%) e o VPN (86%) foram melhores na doença insignificante

(segundo a definição clássica), enquanto a especificidade (74%) e o VPP (92%) foram melhores na doença órgão-confinada. A estimativa de sobrevida livre de recidiva bioquímica em 5 anos foi de 100% para aqueles que cumpriram os critérios de Epstein na biópsia, em comparação a 83% para aqueles que não cumpriram esses critérios.

Conclusões: Os critérios de biópsia de Epstein relacionaram-se a alta probabilidade de doença órgão-confinada e ausência de recidiva bioquímica no período de 5 anos após a PR. Estes critérios não foram suficientemente fortes para predizer doença biologicamente insignificante.

Comentário do Editor

A conclusão do estudo de Lee et al., da Cleveland Clinic, é que os critérios de biópsia de Epstein são preditores da alta probabilidade de doença órgão-confinada, mas não são suficientes para predizer doença insignificante, definida como sendo órgão-confinada, com Gleason de baixo grau e volume mínimo ($\leq 0,5 \text{ cm}^3$).

Tais conclusões são sustentadas por outros estudos (1-3). Os critérios de Epstein são altamente preditivos para o câncer de próstata órgão-confinado, com a frequência variando de 91% a 97%. No entanto, o valor preditivo para câncer insignificante varia de 37% a 84%. Jeldre et al. concluíram que os critérios de Epstein poderiam subestimar a verdadeira natureza do câncer de próstata em até 24% dos pacientes europeus (1). Aproximadamente 31% dos pacientes coreanos que atendem a todas as condições dos critérios contemporâneos de Epstein para predição de câncer de próstata clinicamente insignificante podem realmente ser portadores de câncer de próstata com características patológicas desfavoráveis (2). No Oriente Médio (Egito), 46% dos pacientes podem apresentar câncer desfavorável (3).

Existem várias causas para essas discrepâncias. O câncer de próstata diagnosticado em asiáticos, americanos e europeus pode ter diferenças inatas associadas a fatores étnicos e/ou ambientais. No entanto, fatores metodológicos parecem ser mais importantes; entre outros, o número de pacientes estudados, o número de amostras de biópsia e critérios de avaliação do volume. Este último foi considerado no estudo de Lee et al., da Cleveland Clinic. De acordo com o volume, os autores definiram o câncer de próstata de duas maneiras: uma clássica e uma liberal. A definição clássica considera o volume do tumor $< 0,5 \text{ cm}^3$, enquanto a definição liberal inclui qualquer volume. Usando-se a definição liberal, o valor preditivo dos critérios de Epstein para câncer insignificante foi de 58%; pela definição clássica, foi de 37%. Em um estudo semelhante realizado em nossa instituição (dados não publicados), a frequência foi de 55% e 46%, respectivamente.

Referências

1. Jeldres C, Suardi N, Walz J, Hutterer GC, Ahyai S, Lattouf JB, et al.: Validation of the contemporary Epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol.* 2008; 54: 1306-13.
2. Lee SE, Kim DS, Lee WK, Park HZ, Lee CJ, Doo SH, et al.: Application of the Epstein criteria for prediction of clinically insignificant prostate cancer in Korean men. *BJU Int.* 2010; 105: 1526-30.
3. Hekal IA, El-Tabey NA, Nabeeh MA, El-Assmy A, Abd El-Hameed M, Nabeeh A, et al.: Validation of Epstein criteria of insignificant prostate cancer in Middle East patients. *Int Urol Nephrol.* 2010; 42: 667-71.

Dr. Athanase Billis

Professor Titular de Patologia

Universidade Estadual de Campinas, Unicamp

Campinas, São Paulo, Brasil

E-mail: athanase@fcm.unicamp.br

UROLOGIA RECONSTRUTORA

Estudo prospectivo randomizado comparando enxerto ou retalho de pele peniana em posição ventral (onlay) para correção de estenose uretral bulbo-membranosa extensa.

Hussein MM, Moursy E, Gamal W, Zaki M, Rashed A, Abozaid A

Departamento de Urologia, Faculdade de Medicina de Sohag, Universidade de Sohag, Sohag, Egito

Urology. 2011 Jan 3. [*Epub ahead of print*]

Objetivos: Comparar o uso de enxerto circular de pele peniana com retalho peniano, ambos em posição ventral (onlay), para correção de estenose da uretra bulbopeniana.

Materiais e Métodos: Entre 2003 e 2009, 37 pacientes foram randomizados para correção de estenose uretral bulbopeniana utilizando ou enxerto circular de pele do pênis (ECP; n = 18) ou retalho cutâneo do pênis (RCP; n = 19). Os critérios de inclusão foram estenose causada pós-instrumentação ou estenose idiopática. Os critérios de exclusão foram pele não saudável e uretrotomia ou uretroplastia prévias. Os pacientes realizaram uretrografia após 3 semanas, 3 meses e 1 ano, além de uretrocópias, caso fossem necessárias. A realização subsequente de uretrotomia ou uretroplastia foi considerada como falha do tratamento. Os testes qui-quadrado e t de Student foram utilizados para a análise estatística.

Resultados: A média de idade dos pacientes do grupo ECP foi 45,3 anos (variação de 30-65); no grupo RCP, de 45,5 anos (variação de 35-60). A extensão média da estenose foi 15,2 cm (10-22) e 14,1 cm (9-21), respectivamente nos grupos ECP e RCP. Instrumentação uretral foi a causa da estenose em 9 e 11 pacientes, respectivamente nos grupos ECP e RCP; estenose idiopática ocorreu em 9 e 8 pacientes, também respectivamente nos grupos ECP e RCP. O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 36,2 meses (variação de 12-60) e de 37,1 meses (variação de 13-24), respectivamente nos grupos ECP e RCP. O tempo cirúrgico foi significativamente menor no grupo ECP do que no RCP (203,3 e 281,6 min, respectivamente; P = 0,000). As complicações pós-operatórias precoces comportaram-se de modo semelhante nos dois grupos. Necrose superficial da pele ocorreu apenas em 3 casos no grupo RCP. Complicações tardias do tipo gotejamento pós-miccional leve ocorreram de forma semelhante nos dois grupos. Um paciente do grupo RCP apresentou fístula uretrocutânea ao nível da fossa navicular, posteriormente corrigida. A estenose recidivou em 5 (27,7%) e 4 (21%) pacientes, nos grupos ECP e RCP, respectivamente (P = 0,249). Quatro pacientes necessitaram uretrotomia interna (2, 2) e quatro precisaram de uretroplastia anastomótica (2, 2), respectivamente nos grupos ECP e RCP; um paciente necessitou enxerto de mucosa bucal no grupo ECP.

Conclusões: Na fase intermediária de seguimento, ambos os grupos de pacientes tiveram grande e semelhante sucesso como onlay ventral para a correção de estenose bulbopeniana extensa, apresentando baixo índice de complicações.

Comentário do Editor

Hussein et al. elevaram o nível de qualidade no campo das pesquisas em urologia reconstrutora ao concluírem um estudo clínico randomizado onde compararam a uretroplastia peniana por retalho fasciocutâneo com a uretroplastia peniana por enxerto de pele, em pacientes com estenose da uretra bulbopeniana não causada por líquen esclero-atrófico. Optaram por comparar duas técnicas cirúrgicas, semelhantes em muitos aspectos, mas distintas em um aspecto importante. As semelhanças incluíam o tipo de incisão, o uso da pele distal do pênis e a abordagem do tipo onlay ventral. A diferença se encontrava na utilização de um enxerto de pele ou de um retalho.

As semelhanças entre as técnicas foram provavelmente úteis no recrutamento dos pacientes. As semelhanças também foram importantes para ajudar a isolar o efeito de cada tratamento (retalho vs. enxerto). Na verdade, os autores não detectaram qualquer diferença entre os grupos quanto ao ponto de interesse: a necessidade de um novo procedimento para tratar recidivas da estenose (21% no grupo retalho vs. 28% no grupo enxerto). Este é ponto onde um planejamento adicional poderia ter deixado o estudo mais forte.

Para que pudessem detectar uma diferença de 10%, com um nível de significância de $p = 0,05$ e um poder de 0,8, os autores teriam que ter randomizado 353 pacientes para cada braço do estudo, em vez de 19 pacientes, como foi feito. De fato, com apenas 19 pacientes em cada braço, eles poderiam apenas ter sido capazes de detectar uma maciça diferença entre as taxas de recidiva.

Além disso, o ponto de interesse primário - necessidade de procedimentos adicionais - introduz uma significativa subjetividade em relação às taxas de sucesso. Uma medida mais objetiva da evolução dos pacientes teria sido preferível. Ainda assim, este estudo representa um grande avanço no campo da urologia reconstrutora. Espera-se que ele estimule a realização de outros estudos randomizados que venham a contribuir com a literatura.

Dr. Sean P. Elliott

Departamento de Cirurgia Urológica

Universidade de Minnesota

Minneapolis, Minnesota, EUA

E-mail: selliott@umn.edu

Cateteres uretrais revestidos com halofuginona previnem a espongiofibrose periuretral em um modelo de lesão uretral em ratos

Krane LS, Gorbachinsky I, Sirintrapun J, Yoo JJ, Atala A, Hodges SJ

Departamento de Urologia, Escola de Medicina da Universidade de Wake Forest, Winston-Salem, Carolina do Norte

J Endourol. 2011 Jan 4. [*Epub ahead of print*]

Racional e Objetivo: Estenoses uretrais são formadas por espongiofibrose periuretral que se desenvolve em consequência a um trauma, doença ou lesão iatrogênica da uretra. O tecido esponjoso que circunda a uretra estenosada apresenta alteração da relação entre os tipos de colágeno, com aumento do colágeno tipo I em detrimento do tipo III. Avaliamos a capacidade de um cateter uretral revestido com halofuginona (HF), um potente inibidor do colágeno tipo I, em evitar a formação de espongiofibrose em modelo experimental com ratos.

Materiais e Métodos: Após revestir cateteres de silicone com a HF, mediu-se sua cinética de liberação. O sucesso da impregnação nos cateteres foi avaliado por microscopia eletrônica de varredura, pesos seriados e dados de eluição da droga. A estenose uretral foi induzida nos ratos utilizando-se eletrocautério. Metade dos animais recebeu um cateter revestido com HF, enquanto a outra metade recebeu cateteres de silicone não revestidos. Os animais foram sacrificados em períodos de tempo pré-determinados e o tecido uretral foi processado para coloração com tricrômico de Masson e anti-alfa-1-colágeno ou então digerido para determinar a concentração de HF. Os níveis séricos da droga foram determinados nos animais tratados. Para determinar o grau de deposição de colágeno as lâminas foram classificadas por um patologista que desconhecia os grupos de tratamento.

Resultados: A HF conseguiu revestir com sucesso os cateteres de silicone. Nos ratos tratados, a concentração local de HF na uretra foi 10 vezes maior que sua concentração sérica. Animais com cateteres revestidos com HF não apresentaram nenhuma nova deposição de colágeno tipo I após a lesão uretral. Os animais controle mostraram aumento de deposição de colágeno periuretral tipo I, típico da formação de estenose da uretra.

Conclusões: A halofuginona mostrou-se capaz de revestir com sucesso os cateteres de silicone. A HF inibe com sucesso a deposição periuretral de colágeno tipo I após lesão uretral. Esta poderá ser uma importante terapia para evitar a formação ou recidiva de estenose da uretra após tratamentos endoscópicos.

Comentário do Editor

Os autores apresentam estudo preliminar, utilizando um modelo animal de lesão de uretra, onde um extrato de uma erva chinesa é impregnado sobre um cateter uretral para evitar o acúmulo de colágeno tipo I. A estenose uretral é sabidamente associada ao acúmulo de colágeno do tipo I, mas não do tipo III, no corpo esponjoso. A halofuginona mostrou-se capaz de impedir o acúmulo de colágeno em outros modelos urológicos; no entanto, este é o primeiro estudo a liberar a substância localmente,

ao invés de liberação sistêmica. Na verdade, a estenose de uretra é um campo atraente para este sistema de liberação de drogas, onde um cateter uretral executa convenientemente o papel de dispositivo de liberação. Estamos ansiosos por futuros desenvolvimentos nesta área.

Dr. Sean P. Elliott

Departamento de Cirurgia Urológica

Universidade de Minnesota

Minneapolis, Minnesota, EUA

E-mail: selliott@umn.edu

ONCOLOGIA UROLÓGICA

Há benefícios aos pacientes com acompanhamento de rotina para a detecção de recidivas pós-cistectomia radical e neobexiga ileal ortotópica?

Giannarini G, Kessler TM, Thoeny HC, Nguyen DP, Meissner C, Studer UE

Departamento de Urologia da Universidade de Berna, Inselspital, Berna, Suíça

Eur Urol. 2010; 58: 486-94

Racional: A necessidade e a frequência do seguimento após cistectomia radical (CR) para carcinoma de células transicionais (CCT), com objetivo de detectar recidivas da doença, ainda é um assunto para debate.

Objetivo: avaliar se a detecção de recidivas assintomáticas durante o seguimento de rotina pós-CR mostra vantagens sobre a detecção de recidivas sintomáticas, em termos de sobrevida do paciente.

Desenho, Métodos e Participantes: Análise retrospectiva de 479 pacientes com carcinoma de células transicionais da bexiga não metastático, sem quimioterapia neoadjuvante ou radioterapia. Após terem realizado CR em um centro acadêmico de referência terciária, os pacientes foram seguidos prospectivamente [mediana de 4,3 anos (intervalo: 0,3-20,9)], seguindo protocolo padronizado.

Intervenção: cistectomia radical e dissecação ampliada dos linfonodos pélvicos com substituição por neobexiga ileal ortotópica.

Parâmetros: as probabilidades de sobrevida câncer-específica (SCE) e de sobrevida global (SG) para os pacientes com recidivas assintomáticas e sintomáticas foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier. A influência dos seguintes parâmetros na sobrevida foram avaliados por análise multivariada de regressão de Cox: idade, cirurgia com preservação de nervos, estágio patológico do tumor, situação dos linfonodos, quimioterapia adjuvante, modo de diagnóstico da recidiva e local da recidiva.

Resultados e Limitações: Dos 174 (36,3%) pacientes com recidiva do tumor, entre os 479 avaliados, 87 foram diagnosticados durante o acompanhamento de rotina e 87 pela presença de sintomas. O acompanhamento de rotina detectou, em sua maior parte, metástases pulmonares e recidivas uretrais, enquanto que os sintomas surgiram predominantemente como resultado de metástases ósseas e recidivas pélvicas/à distância, concomitantes. Dos 24 pacientes com recidiva uretral, 13 apresentavam carcinoma in situ (CIS). Destes, 12 foram controlados com sucesso após tratamento sem uretrectomia, sendo que 6 ainda estão vivos e sem evidência de doença. A maioria dos outros pacientes recidivados que sobreviveram por longo prazo tiveram metástases em pulmões e em linfonodos extrapélvicos. Em todo o grupo, as taxas acumuladas de sobrevida em 5 anos foram de 69,8% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 65,5%-74,3%) para a SCE e de 61,9% (IC 95%: 57,4%-66,7%) para a SG. Pela análise multivariada, o modo de diagnóstico da recidiva e o local da recidiva inicial foram os únicos preditores independentes de SCE e SG. Pacientes com recidivas detectadas durante o acompanhamento de rotina e com tumores uroteliais secundários como local da recidiva apresentaram probabilidade de sobrevida

ligeiramente maior, embora significativa.

Conclusões: Pacientes com diagnóstico de recidiva assintomática durante acompanhamento de rotina pós-CR apresentaram sobrevida ligeiramente maior do que os pacientes com recidivas sintomáticas. O acompanhamento de rotina parece particularmente eficaz na descoberta precoce do CIS uretral, o qual pode ser tratado de forma conservadora. Além disso, a predominância de metástases pulmonares e em linfonodos extrapélvicos entre os sobreviventes pode justificar o uso de exames de imagens transversais de rotina.

Comentário do Editor

Por que os pacientes precisam de acompanhamento após cistectomia? Esta análise retrospectiva de 174 pacientes com neobexiga ortotópica pós-cistectomia mostra as evidências por trás das atuais recomendações de procedimentos durante o acompanhamento de rotina.

Curiosamente, por volta de apenas 7% dos pacientes tiveram recidivas pélvicas isoladas, enquanto que cerca de 61% tiveram apenas recidivas à distância. Dez por cento dos pacientes apresentaram recidivas local e à distância, concomitantes. Em metade dos pacientes as recidivas foram detectadas sem sintoma, durante os procedimentos realizados rotineiramente em seu acompanhamento. Principalmente as recidivas uretrais, facilmente detectadas por citologia/biópsia, apresentaram potencial de cura.

Assim, defende-se a realização de citologia uretral por barbotage e exames radiológicos rotineiros durante o acompanhamento dos pacientes com neobexiga ortotópica.

Dr. Andreas Bohle

Professor de Urologia

Hospital HELIOS Agnes Karll

Bad Schwartau, Alemanha

E-mail: boehle@urologie-bad-schwartau.de

Estudo multicêntrico sobre a evolução oncológica de 803 pacientes submetidos ao ultrassom focalizado de alta intensidade para o tratamento de câncer de próstata localizado

Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A

Departamento de Urologia, Hospital Edouard Herriot, Lion, França

Eur Urol. 2010; 58: 559-66

Racional: O ultrassom focal de alta intensidade (HIFU; high-intensity focused ultrasound) é um tratamento emergente para pacientes selecionados com câncer de próstata (CaP) localizado. Objetivos: tendo por base um banco de dados multicêntrico, o objetivo foi relatar a evolução oncológica de pacientes com câncer de próstata localizado tratados com HIFU como primeira opção.

Desenho, Métodos e Participantes: Para este estudo, considerou-se pacientes com CaP localizado, tratados com intenção curativa a partir de fevereiro de 1993, e que apresentassem pelo menos 2 anos de seguimento. Pacientes com radioterapia prévia foram excluídos da análise. Em caso de CaP residual ou recidivante, uma segunda sessão foi sistematicamente oferecida aos pacientes. A análise de Kaplan-Meier foi realizada para determinar as taxas de sobrevida livre de doença (TSLD).

Parâmetros: níveis de antígeno prostático específico (PSA), estadiamento clínico e resultados anatomopatológicos foram avaliados antes e após o HIFU.

Resultados e Limitações: 803 pacientes provenientes de seis departamentos de urologia, preencheram os critérios de inclusão deste estudo. De acordo com os critérios de D'Amico, os pacientes foram estratificados em baixo risco, risco intermediário e alto risco (40,2%; 46,3% e 13,5% dos pacientes, respectivamente). O seguimento médio foi de 42 ± 33 meses. O nadir médio de PSA foi de $1,0 \pm 2,8$ ng/mL, com 54,3% atingindo um nadir $\leq 0,3$ ng/mL. Biópsias de controle foram negativas em 85% dos casos. As taxas de sobrevida global e câncer-específica em 8 anos foram de 89% e 99%, respectivamente. A taxa de sobrevida livre de metástases em 8 anos foi de 97%. Os valores iniciais do PSA e do escore de Gleason influenciaram significativamente a TSLD. As taxas de sobrevida livre de recidiva bioquímica (critérios de Phoenix), em 5 e 7 anos, foram de 83%-75%, 72%-63% e 68%-62% ($p = 0,03$), enquanto as taxas adicionais de sobrevida livre de tratamento foram de 84%-79%, 68%-61% e 52%-54% ($p < 0,001$), respectivamente para os pacientes de baixo risco, risco intermediário e alto risco. O nadir do PSA foi um importante fator preditivo para o sucesso do HIFU, definido como biópsias negativas, PSA estável e nenhum tratamento adicional.

Conclusões: o controle local da neoplasia e a TSLD verificados após o uso do HIFU foram semelhantes aos que seriam esperados com o uso de radioterapia externa (RE). A excelente taxa de sobrevida câncer-específica também é explicada pela possibilidade de se repetir o HIFU e uso de RE.

Comentário do Editor

O ultra-som focalizado de alta intensidade (HIFU) não é considerado um tratamento consolidado para pacientes com câncer de próstata, assim como o são a prostatectomia radical e a radioterapia. Portanto, os relatos sobre os resultados de longo prazo dos pacientes tratados com HIFU são muito interessantes e devem ser analisados com cuidado. Aqui, os autores descrevem 803 pacientes que receberam HIFU para o tratamento de câncer de próstata localizado. Quarenta por cento, 46% e 14%, respectivamente, pertenciam aos grupos de baixo risco, risco intermediário e alto risco, de acordo com a classificação de D'Amico. Se apenas os resultados dos pacientes tratados mais recentemente fossem considerados, apenas 57% apresentariam um nadir de PSA $< 0,3$, 19% o teriam entre 0,3 e 1, enquanto 19% teriam o nadir de PSA > 1 .

As taxas de sobrevida livre de recidiva bioquímica nesses grupos são importantes para a avaliação da eficácia curativa. Após 7 anos de seguimento, cerca de 90% dos pacientes com

PSA nadir < 0,3 permaneceram bioquimicamente livre de recidivas, ao passo que estes números foram bem menores para os pacientes com um nadir de PSA entre 0,3 e 1 (~ 50% livres de recidiva) e com um nadir de PSA > 1 (~ 40% livres de recidiva).

Em minha opinião, estes e outros números mostram que a taxa de cura de pacientes com câncer de próstata localizado, após o tratamento com HIFU, ainda não é comparável com a evolução após a prostatectomia radical ou a moderna radioterapia.

Dr. Andreas Bohle

Professor de Urologia

Hospital HELIOS Agnes Karll

Bad Schwartau, Alemanha

E-mail: boehle@urologie-bad-schwartau.de

NEUROLOGIA & UROLOGIA FEMININA

Salvamento com técnicas de slings espirais: alternativas para tratar a incontinência urinária recorrente e incapacitante em mulheres

Rodriguez AR, Hakky T, Hoffman M, Ordorica R, Lockhart J

Departamento de Urologia, Hospital Geral da Universidade do Sul da Flórida e Tampa, Tampa, Flórida, EUA

J Urol. 2010; 184: 2429-33

Objetivo: Mesmo após realizarem cirurgia anti-incontinência, mulheres com incontinência urinária de estresse recorrente ainda são um desafio terapêutico. De acordo com nossa experiência e a de outros, procedimentos do tipo *sling* padrão ocasionalmente não conseguem corrigir o problema. Assim, determinamos a efetividade de várias técnicas de slings espirais para manejar uretras fixas onde os slings convencionais não obtiveram êxito.

Materiais e Métodos: Entre janeiro de 2007 e julho de 2008, foram avaliadas 30 pacientes do sexo feminino com incontinência urinária de estresse que ainda persistia após múltiplos procedimentos anti-incontinência sem sucesso. As avaliações pré e pós-operatórias consistiram de anamnese, exame físico, número de absorventes utilizados, avaliação do escore Stamey e questionários de qualidade de vida.

Resultados: Acompanhamos 28 pacientes por um mínimo de 15 meses (variação de 15 a 18). A média de idade das pacientes foi de 60 anos (variação de 36 a 84). Ao entrarem no estudo, as pacientes já haviam sido submetidas a uma média de 3,5 procedimentos vaginais (variação de 1 a 6) e utilizavam uma média de 7 absorventes por dia (variação de 3 a 12). Das pacientes, 21 receberam um sling espiral sintético, 5 receberam uma sling espiral autólogo (fáscia do reto abdominal em 3 e fáscia lata em 2) e 3 receberam um sling espiral lateral. A média de utilização de absorventes diminuiu para 0,9 por dia (variação de 0 a 2; $p < 0,05$). O escore Stamey médio no pós-operatório baixou de 2,6 para 0,3 ($p < 0,05$). As complicações incluíram perfuração vesical unilateral em 3 pacientes com um sling espiral lateral contralateral. A taxa de sucesso global foi de 72%.

Conclusões: Salvamento com técnicas do tipo sling espiral representam uma alternativa satisfatória de tratamento para a incontinência urinária de estresse refratária. Quando um material sintético não pode ser utilizado, um tecido autólogo pode trazer resultados semelhantes. Quando a bexiga é perfurada unilateralmente, um sling espiral lateral pode ser utilizado no lado contralateral.

Comentário do Editor

Este artigo discute o uso de um sling uretral espiral como salvamento de uma população de pacientes de tratamento muito difícil, isto é, mulheres que não obtiveram sucesso mesmo após várias cirurgias vaginais para correção da incontinência urinária. Os autores fornecem-nos uma excelente

análise técnica e estabelecem que, ao usarem esta técnica, são capazes de recuperar aproximadamente 3 em cada 4 mulheres. Um ponto interessante é que eles descrevem o uso tanto de uma fásia autóloga, como de um enxerto sintético.

Táticas cirúrgicas são descritas na eventualidade de uma lesão vesical no momento da dissecação (sling espiral colocado lateralmente). Isto é de grande valor, tendo em vista o potencial de se causar lesões durante a dissecação periuretral nesta população de pacientes com história de múltiplas cirurgias.

Além disso, os autores discutem o uso desta técnica cirúrgica em oposição à colocação de um esfíncter urinário artificial. Uma vez que a taxa de sucesso da técnica espelha-se nas taxas reportadas para a colocação de esfíncteres artificiais em mulheres, ela tem um potencial de alcançar grande popularidade nesta população muito difícil de ser tratada (1).

Referência

1. Thomas K, Venn SN, Mundy AR: Outcome of the artificial urinary sphincter in female patients. *J Urol.* 2002; 167: 1720-2.

Dr. Steven P. Petrou

Professor de Urologia, Decano Associado
Escola Mayo de Educação Médica Graduada
Jacksonville, Flórida, EUA
E-mail: petrou.steven@mayo.edu

Durabilidade em longo prazo da estimulação percutânea do nervo tibial para o tratamento da bexiga hiperativa

MacDiarmid SA, Peters KM, Shobeiri SA, Wooldridge LS, Rovner ES, Leong FC, Siegel SW, Tate SB, Feagins BA

Alliance Especialistas em Urologia, Greensboro, Carolina do Norte, EUA

J Urol. 2010; 183: 234-40

Objetivo: A primeira fase do Estudo sobre Terapias Inovadoras para a Bexiga Hiperativa (*Overactive Bladder Innovative Therapy Trial*) foi um estudo randomizado demonstrando a efetividade comparável entre a estimulação percutânea do nervo tibial e o uso de tolterodina de liberação prolongada, durante

12 semanas, para controlar frequência, noctúria, urgência, volume urinado e episódios de urgência com incontinência. Agora, nesta segunda fase do estudo, avaliamos a capacidade da estimulação percutânea do nervo tibial em manter sua eficácia terapêutica nas pacientes com bexiga hiperativa, durante 1 ano. **Materiais e Métodos:** Após 12 semanas de tratamento inicial, pacientes foram selecionados aleatoriamente para o grupo com estimulação percutânea semanal do nervo tibial, com o sistema *Urgent (R) PC*, e receberam a proposta de um tratamento adicional de 9 meses, com avaliações subsequentes aos 6 e 12 meses, contados desde o início do estudo. Os parâmetros de evolução incluíam análise dos dados do diário miccional, questionários sobre bexiga hiperativa, avaliações da resposta global, além de avaliações de segurança.

Resultados: Um total de 33 pacientes respondedores à estimulação percutânea do nervo tibial aceitaram continuar o tratamento; dentre esses, 32 e 25 completaram 6 e 12 meses de tratamento, respectivamente. Os pacientes receberam uma média de 12,1 tratamentos durante uma média de 263 dias, com a média de 21 dias entre os tratamentos (mediana de 17 dias). Avaliações da resposta global, a partir da 12ª semana, mostraram melhoras que se sustentaram aos 6 e 12 meses, com um total de 94% e 96% de respondedores, respectivamente. Aos 12 meses, as melhoras médias em relação ao período basal incluíram frequência de 2,8 micções ao dia ($p < 0,001$); 1,6 episódios diários de urgência com incontinência ($p < 0,001$); noctúria com 0,8 micções ($p < 0,05$); e volume urinado de 39 cm³ ($p < 0,05$). A gravidade dos sintomas no questionário sobre bexiga hiperativa melhorou significativamente a partir da 12ª semana até os 12 meses de seguimento ($p < 0,01$), assim como dos 6 aos 12 meses ($p < 0,01$). Não ocorreu nenhum evento adverso sério.

Conclusões: A melhora estatisticamente significativa dos sintomas de bexiga hiperativa atingida com 12 tratamentos semanais de estimulação percutânea do nervo tibial demonstrou uma excelente durabilidade ao longo de 12 meses. A durabilidade da resposta demonstra a efetividade da estimulação percutânea do nervo tibial como uma terapia para bexiga hiperativa factível de ser realizada no longo prazo .

Comentário do Editor

Neste estudo, os autores analisaram as respostas dos pacientes à estimulação percutânea do nervo tibial (EPNT), durante um ano. Dos 44 pacientes incluídos no estudo, 35 responderam à terapia; desses 35, 33 pacientes optaram por continuar com o tratamento. Como observado pelos autores, o estudo identificou que a melhora dos sintomas ocorrida após os 12 tratamentos iniciais conseguiu ser mantida com a continuação da terapia de rotina. Os autores identificaram que uma sessão longitudinal de 30 minutos, a cada 3 semanas, ajudaria a manter durável a resposta sintomática.

Este é um importante artigo para se rever, especialmente em vista da crescente popularidade desta técnica para o tratamento da bexiga hiperativa. Sua eficácia, quando aplicada em pacientes refratários a medicações, aumenta a consideração de seu uso como uma terapia de primeira linha. O fato de um tratamento a cada três semanas sustentar a melhora dos sintomas, após um período inicial de 12 sessões semanais, torna esta técnica uma atraente alternativa para o uso diário de anti-colinérgicos. As comparações econômicas dos dois resultados, no longo prazo, será muito interessante. Igualmente

estimulante é seu uso potencial em pacientes institucionalizados, onde os efeitos colaterais dos anti-colinérgicos, tais como alterações cognitivas, xerostomia e constipação poderiam ser evitados por um tratamento que estaria ao lado de sua cama, a cada três semanas.

Dr. Steven P. Petrou

Professor de Urologia, Decano Associado

Escola Mayo de Educação Médica Graduada

Jacksonville, Flórida, EUA

E-mail: petrou.steven@mayo.edu

UROLOGIA PEDIÁTRICA

Estudo multicêntrico, randomizado e controlado sobre litotripsia transureteral e extracorpórea por ondas de choque -- qual a melhor modalidade minimamente invasiva para tratar cálculos ureterais distais em crianças?

Basiri A, Zare S, Tabibi A, Sharifiaghdas F, Aminsharifi A, Mousavi-Bahar SH, Ahmadnia H
Centro de Pesquisas em Urologia e Nefrologia (UNRC), Centro Médico Shahid Labbafinejad,
Universidade de Shahid Beheshti, M. C. (SBMU), Teerã, Irã.

J Urol. 2010; 184: 1106-9.

Objetivo: Desde que não existem evidências suficientes para determinar a melhor modalidade de tratamento em crianças com cálculos ureterais distais, foi realizado um estudo multicêntrico, randomizado e controlado para se avaliar a eficácia e as complicações da litotripsia extracorpórea por ondas de choque e da litotripsia transureteral nestes pacientes.

Materiais e Métodos: Um total de 100 crianças com cálculos ureterais distais foram incluídas neste estudo. Desses pacientes, 50 foram distribuídos aleatoriamente de forma consecutiva e submetidos à litotripsia extracorpórea por ondas de choque, com um litotridor Compact Delta II (Dornier MedTech, Kennesaw, Georgia); as outras 50 crianças foram encaminhadas para a litotripsia transureteral realizada com holmium laser e litotridor pneumático. Os procedimentos foram realizados entre fevereiro de 2007 e outubro de 2009. As taxas de complicações e de crianças livres de cálculos, assim como o coeficiente de eficácia foram analisados em cada grupo.

Resultados: A média de idade (\pm DP) das crianças foi de 6,5 (\pm 3,7 anos) variando de 1 a 13 anos. A média das áreas de superfície dos cálculos foi de 35 mm² no grupo da litotripsia transureteral e de 37 mm² no grupo submetido à litotripsia extracorpórea por ondas de choque. As taxas de pacientes livres de cálculos, 2 semanas após a litotripsia transureteral e em uma única sessão de litotripsia por ondas de choque, foram de 78% e 56%, respectivamente, diferindo significativamente ($p = 0,004$). Após 2 sessões de litotripsia extracorpórea por ondas de choque, a taxa de crianças livres de cálculos aumentou para 72%. O coeficiente de eficácia foi significativamente maior para a litotripsia transureteral do que para a litotripsia extracorpórea por ondas de choque (81% vs 62%, respectivamente ($p = 0,001$)). O grau de complicações menores foi comparável e insignificante entre os grupos. Dois pacientes (4%) que foram submetidos à litotripsia transureteral sofreram perfuração ureteral.

Conclusão: No curto prazo, parece que tanto a litotripsia transureteral quanto a extracorpórea por ondas de choque são modalidades aceitáveis para o tratamento de cálculos ureterais distais em crianças. No entanto, a litotripsia transureteral tem maior taxa de eficácia quando meticulosamente realizada por mãos experientes, utilizando instrumentos adequados.

Comentário do Editor

Citando a falta de estudos controlados e bem desenhados para a avaliação do tratamento de cálculos ureterais distais, os autores deste trabalho elaboraram um estudo multicêntrico, controlado e randomizado, que comparou a ureteroscopia com a litotripsia extracorpórea por ondas de choque. Eles incluíram 100 crianças, distribuídas aleatoriamente de modo que 50 delas foram submetidas à ureteroscopia com litotripsia, utilizando-se primariamente um litotridor pneumático. As outras 50 crianças foram submetidas à litotripsia extracorpórea por ondas de choque. As taxas de sucesso foram significativamente melhores para os pacientes submetidos à ureteroscopia, tanto após 2 semanas, como após 3 meses. Os autores relataram dois casos de perfuração ureteral no grupo com ureteroscopia, um dos quais necessitou de cirurgia aberta para correção. Mencionaram alguns problemas com os equipamentos, que poderiam ter contribuído para se evitar essas duas complicações graves, questionando se o uso de um litotridor pneumático, em vez do holmium laser, também poderia ter sido um fator contribuinte nestes pacientes. Em termos das diferenças observadas quanto às complicações menores, 30 pacientes do grupo da litotripsia extracorpórea apresentaram algumas marcas na pele e três pacientes desenvolveram “rua de cálculos”. Houve alguma laceração da mucosa em dois pacientes no grupo da ureteroscopia, exigindo a colocação de um stent temporário.

Embora a experiência cirúrgica não tenha sido levada em conta neste estudo, certamente é um fator de impacto sobre as taxas de sucesso e complicações destes procedimentos. Os resultados deste estudo clínico favorecem a abordagem ureteroscópica dos cálculos distais, apesar do fato de ser um procedimento mais invasivo, por sua própria natureza. A melhoria dos instrumentos voltados aos pacientes pediátricos, assim como o uso rotineiro da litotripsia com holmium laser, ao invés de um litotridor pneumático, provavelmente continuará a fazer desta modalidade uma opção segura e mais eficaz para o tratamento dos cálculos ureterais distais na população pediátrica.

M. Chad Wallis

Divisão de Urologia Pediátrica
Universidade de Utah
Salt Lake City, Utah, EUA
E-mail: chad.wallis@hsc.utah.edu

Impacto da correção da epispádia sobre o crescimento da bexiga em meninos com extrofia vesical clássica

Kufner M, Gearhart JP, Mathews R

Divisão de Urologia Pediátrica, Instituto Urológico James Buchanan Brady, Escola de Medicina Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, EUA.

J Pediatr Urol. 2010; 6: 578-81

Objetivo: O crescimento da bexiga em crianças com extrofia vesical é o responsável primário pela capacidade posterior de urinar de forma continente. A melhora da capacidade vesical foi observada em alguns meninos, após a correção da epispádia. Será que o tempo de correção da epispádia influencia a capacidade da bexiga crescer?

Métodos: Utilizando técnica padrão, sob anestesia, foram realizadas medições dos volumes da bexiga em meninos com extrofia vesical clássica, durante sua consulta anual de seguimento. O volume vesical antes da correção da epispádia foi comparado à primeira medida de volume após a correção. Em 30 meninos, o tempo de correção da epispádia foi comparado às mudanças na capacidade da bexiga. Aumentos mensais da capacidade vesical foram calculados em meninos cuja correção da epispádia ocorreu nas faixas de idade < 12 meses (4), entre 13 e 24 meses (12) e entre 25 e 48 meses (14).

Resultados: Os pacientes que passaram pela cirurgia antes de 12 meses de idade apresentaram a maior taxa de crescimento mensal da capacidade vesical (2,40 cm³/mês). As taxas de crescimento foram de 1,91 cm³/mês para os pacientes operados entre 13 e 24 meses e de 1,18 cm³/mês para os operados entre 25 e 48 meses.

Conclusões: De fato, a correção da epispádia leva ao aumento precoce da capacidade vesical em meninos com extrofia vesical clássica. Os aumentos mensais da capacidade da bexiga são maiores nos meninos < 12 meses de idade. Uma melhora do volume da bexiga torna-se menos provável quando a epispádia é corrigida após os 29 meses de idade.

Comentário do Editor

Este estudo avaliou o tempo de correção da epispádia em pacientes com extrofia e seu impacto sobre a capacidade vesical. Os autores revisaram retrospectivamente todos os meninos que passaram por reconstrução, desde que dados adequados estivessem disponíveis. As crianças foram submetidas a uma avaliação cistográfica de rotina para medir as mudanças na capacidade de sua bexiga após o fechamento inicial e, novamente, 8-16 meses após a correção da epispádia.

Os autores dividiram a coorte em três grupos: crianças que se submeteram à correção da epispádia antes dos 12 meses de idade, aquelas que foram operadas entre 13 e 24 meses e as que fizeram a reconstrução entre 25 e 48 meses de idade. Descobriram que, ao longo do tempo, o maior aumento da capacidade foi observado nas crianças submetidas à correção da epispádia antes dos 12 meses de idade.

Infelizmente, apenas quatro pacientes fizeram parte deste grupo.

Os outros dois grupos, onde havia um maior número de crianças, também mostraram tendência de melhora da capacidade da bexiga quando a epispádia foi corrigida em idades mais jovens. Apesar do pequeno número de pacientes deste estudo não ser suficiente para alcançar uma significância estatística, os dados certamente argumentam a favor da realização da correção da epispádia em uma idade mais precoce.

Aumentando-se a resistência ao fluxo de saída da bexiga, deve-se melhorar o funcionamento cíclico da bexiga permitindo melhor capacidade à medida que a criança fica mais velha; isto, por sua vez, dará a ela a melhor chance de conseguir a continência após a reconstrução do colo vesical. Esta é a mesma linha de raciocínio daqueles que são a favor da correção primária completa no momento do fechamento da bexiga.

M. Chad Wallis

Divisão de Urologia Pediátrica

Universidade de Utah

Salt Lake City, Utah, EUA

E-mail: chad.wallis@hsc.utah.edu

Tratamento Laparoscópico Robô-Assistido da Síndrome da Veia Gonadal em um Menino

Hubert S. Swana, Alejandro R. Rodriguez, Timothy A. Kim, Mark A. Rich

Clínica de Crianças Nemours, Orlando, Flórida, EUA e Departamento de Urologia, Escola de Medicina da Universidade do Sul da Flórida, Tampa, Flórida, EUA

RESUMO

Objetivo: A síndrome da veia gonadal, com compressão e obstrução ureteral por veia testicular sobrejacente, é um diagnóstico raro e controverso. Correções abertas, laparoscópicas e robô-assistidas já foram descritas. Relatamos aqui o primeiro caso de ligadura robô-assistida da veia gonadal, para o tratamento da síndrome da veia gonadal, em um menino de nove anos de idade.

Materiais e Métodos: Um menino de nove anos de idade apresentava há quatro a seis meses história de dor intermitente em flanco, que vinha se agravando, acompanhada de náuseas e vômitos. O exame ultrasonográfico revelou hidronefrose moderada. O renograma com diurético e a urografia excretora reproduziram a mesma dor durante o exame e mostraram hidronefrose e obstrução do lado esquerdo. O paciente foi submetido a uma cirurgia robô-assistida, com quatro portas de acesso. O cólon foi refletido medialmente. A veia gonadal foi dissecada do ureter subjacente e ligada com cliques laparoscópicos. Realizou-se excisão do segmento da veia e ureterolise. A inspeção do hilo renal não revelou quaisquer outros vasos cruzando a região.

Resultados: O tempo cirúrgico foi de 94 minutos. O paciente recebeu alta hospitalar 36 horas após a cirurgia. Sua hidronefrose resolveu completamente. Nove meses após a cirurgia, ele permanece livre de dor.

Conclusão: A excisão da veia e a ureterolise realizadas por laparoscopia robô-assistida são uma opção segura para o tratamento da obstrução ureteral causada pela veia gonadal.

Int Braz J Urol. 2011; 37 (Vídeo #1): 134_5

Disponível em: www.brazjurol.com.br/videos/january_february_2011/Swana_134_135video.htm

Endereço de correspondência:

Dr. Hubert S. Swana
Nemours Children's Clinic Orlando
1717 S. Orange Ave, Suite 100
Orlando, Florida, 32806, USA
E-mail: hswana@nemours.org

COMENTÁRIOS DO EDITOR

Neste vídeo, Swana et al. detalham bem uma nova aplicação da cirurgia laparoscópica robô-assistida, dentro da urologia pediátrica. Este caso de síndrome da veia gonadal, em um menino de nove anos sintomático, destaca que a visão tridimensional superior e a precisão cirúrgica/amplitude de movimentos atribuíveis à tecnologia cirúrgica robótica atual são, em algumas situações, ideais para o trata-

mento cirúrgico de condições urológicas pediátricas. Como acontece em todas as tecnologias cirúrgicas em evolução, a seleção dos pacientes e dos casos continua sendo um critério fundamental e o que melhor pode prever os resultados a serem obtidos. Mais uma vez, aplaudo os autores pela abordagem cirúrgica bastante ilustrativa e inovadora para este caso de síndrome da veia gonadal.

Dr. Philippe E. Spiess

Professor Assistente de Oncologia Urológica

Centro de Câncer H. Lee Moffitt

Tampa, Flórida, EUA

E-mail: Philippe.Spiess@moffitt.org

Nefrectomia Parcial Retroperitoneal por Laparoscopia Endoscópica de Acesso Único: Um Novo Conceito

Alejandro R. Rodriguez, Tariq Hakky, Philippe E. Spiess

Departamento de Urologia, Centro de Câncer e Instituto de Pesquisas Moffitt e Universidade do Sul da Flórida, Tampa, Flórida

RESUMO

Objetivo: várias opções estão disponíveis para o tratamento de pequenas massas renais detectadas incidentalmente, incluindo a observação do paciente, a nefrectomia parcial e terapias ablativas. Em relação à nefrectomia parcial, o procedimento pode ser realizado seguramente por via laparoscópica, pura ou robô-assistida, desde que sob mãos experientes. A laparoscopia endoscópica de acesso único (Laparo-Endoscopic Single Site, LESS)) é uma nova abordagem para se realizar nefrectomias parciais, embora em casos bem selecionados. Neste vídeo, apresentamos nossa experiência com a nefrectomia parcial retroperitoneal por LESS, utilizando-se o dispositivo Gelpoint.

Materiais e Métodos: Um paciente do sexo masculino, com 63 anos de idade, IMC de 31 e uma história de câncer de próstata T1c, apresentava uma massa de 1,5 centímetros no pólo renal ínfero-posterior direito, descoberta incidentalmente em uma CT-scan de três fases. Com o paciente sob anestesia geral, em posição de flanco total, realizou-se nefrectomia parcial retroperitoneal fazendo-se uma incisão transversa de 3 cm, abaixo da extremidade da 12ª costela. Os seguintes instrumentos e aparelhos foram utilizados: um dispositivo Gelpoint para acesso único, um trocater de 10 mm e dois de 5 mm para o Gelpoint, uma câmera Olympus HD de 5 mm, endoeye e com extremidade flexível, uma tesoura roticulatora e um grasper articulado.

Resultados: O tempo cirúrgico, a perda estimada de sangue e o tempo de internação foram de 1 hora, 5 mL e 23 horas, respectivamente. O resultado anatomopatológico confirmou tratar-se de uma massa cística hemorrágica benigna. A escala visual analógica para dor (0-10), durante a recuperação pós-operatória, 6 horas e 23 horas após a cirurgia foi de 5, 3 e 1 pontos, respectivamente. O paciente tolerou bem uma dieta à base de líquidos claros e uma dieta regular, 6 e 16 horas após o procedimento. Em um mês de acompanhamento, o paciente já se encontra assintomático e praticamente sem cicatriz.

Conclusões: A nefrectomia parcial retroperitoneal por LESS é segura e viável em casos selecionados, como em pequenas massas exofíticas renais posteriores. A abordagem retroperitoneal evita a mobilização do cólon e do rim para acessar a superfície posterior. O esbarrar de um instrumento em outro, a limitação dos movimentos e a perda de pressão de CO₂ podem ser algumas das dificuldades encontradas durante cirurgias retroperitoneais de acesso único. No entanto, o dispositivo Gelpoint permite grande vedação na posição de flanco e a transferência de trocâteres sem perda de pressão de CO₂, evitando que os instrumentos se esbarrem durante as diferentes partes do processo.

Int Braz J Urol. 2011; 37 (Vídeo #2): 136_7

Disponível em: www.brazjurol.com.br/videos/january_february_2011/Rodriguez_136_137video.htm

Endereço de correspondência:

Endereço de correspondência:

Dr. Alejandro R. Rodriguez
 Department of Urology
 Moffitt Cancer Center
 8203 Whistling Pine Way
 Tampa, FL, 33647, USA
 E-mail: armbkdd@yahoo.com

COMENTÁRIOS DO EDITOR

Neste novo vídeo, Rodriguez e colaboradores trazem uma nova abordagem de tratamento para uma pequena lesão exofítica renal. Desde o primeiro relato de cirurgia laparoscópica de acesso único (LEAU) na literatura urológica, feito por Rane, em 2007, diversos procedimentos urológicos têm sido descritos, incluindo pieloplastia, crioterapia renal, adrenalectomia, varicocelectomia e ureterolitotomia (1). Este tipo de abordagem utiliza um acesso cirúrgico único, seguindo os mesmos princípios gerais da cirurgia laparoscópica pura, com os benefícios de causar um trauma cirúrgico mínimo.

Previamente, White et al. descreveram oito procedimentos retroperitoneais do tipo LEAU, incluindo uma nefrectomia parcial (2). Aaron et al. relataram cinco nefrectomias parciais utilizando LEAU transperitoneal (trans-umbilical), com um acesso de 2 mm na linha axilar (técnica híbrida) (3). Recentemente, Cindolo et al. relataram seis casos de LEAU com abordagem transperitoneal, todos realizados sem clampeamento hilar; um deles necessitou ser convertido para uma abordagem laparoscópica padrão, com o objetivo de controlar uma hemorragia, e dois deles necessitaram de um acesso adicional para sutura do parênquima renal e retração hepática (4).

A cirurgia de acesso único é considerada uma laparoscopia minimamente invasiva, sendo uma alternativa à laparoscopia padrão, desde que indicada em casos devidamente selecionados. No entanto, ela continua sendo um procedimento tecnicamente de-

safiador, mesmo para laparoscopistas experientes. Os instrumentos para a LEAU estão evoluindo rapidamente, no sentido de se evitar colisões e compensar a limitação de seus movimentos. Neste sentido, a tecnologia robótica vem tentando eliminar tais limitações.

Quando se opta por um método minimamente invasivo, a nefrectomia parcial permanece sendo um procedimento bastante desafiador. Neste contexto, ao se empregar uma nova técnica como esta, é imperativo fazer a seleção cuidadosa dos pacientes. Casos cuidadosamente escolhidos, como o que foi mostrado no vídeo de Rodriguez et al., podem se traduzir em excelentes resultados peri e pós-operatórios. Futuros estudos clínicos randomizados, comparando a cirurgia laparoscópica pura e a LEAU, ajudarão a estabelecer o papel e o mérito desta técnica.

No presente momento, a seleção cuidadosa dos pacientes continua sendo o fator-chave para se prever resultados favoráveis dessas novas e modernas técnicas cirúrgicas voltadas a pequenas massas renais com ganho de contraste.

REFERÊNCIAS

1. Rane A, Rao P, Bonadio F, Rao P: Single port laparoscopic nephrectomy using a novel laparoscopic port (R-port) and evolution of single laparoscopic port procedure (SLIPP). J Endourol. 2007; 21 (Suppl 1): A287, V18-11.
2. White WM, Goel RK, Kaouk JH: Single-port laparoscopic retroperitoneal surgery: initial operative experience and comparative outcomes. Urology. 2009; 73: 1279-82.
3. Aron M, Canes D, Desai MM, Haber GP, Kaouk JH, Gill IS: Transumbilical single-port laparoscopic partial nephrectomy. BJU Int. 2009; 103: 516-21.
4. Cindolo L, Berardinelli F, Gidaro S, Schips L: Laparoscopic single-site partial nephrectomy without ischemia. J Endourol. 2010; 24: 1997-2002.

*Dr. Jose Jaime Correa
 Departamento de Oncologia Urológica
 Hospital Pablo Tobon Uribe
 Medellin, Colômbia*