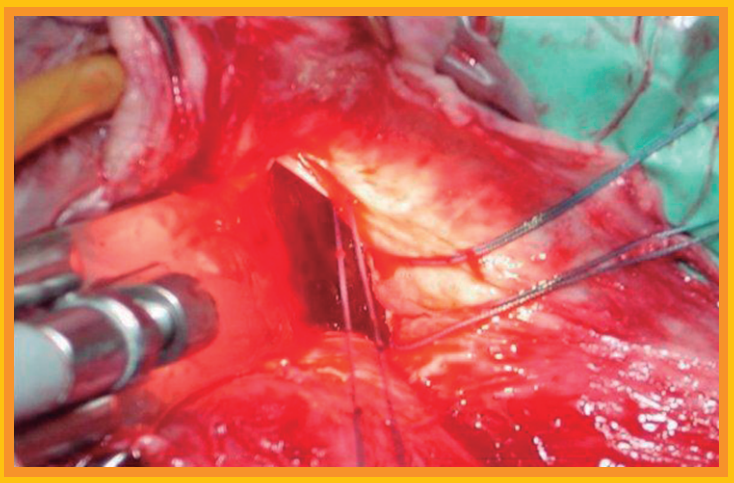
IBJU

INTERNATIONAL BRAZ J UROL

Jornal Oficial da Sociedade Brasileira de Urologia
Volume 37, Numero 2, Março – Abril, 2011



Suturas colocadas em linha branca

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 Junior
State University of São Paulo
Riberão 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 Univ. Campinas
Campinas, SP, Brazil

Andreas Bohle
Helios Agnes Karll Hosp.
Bad Schwartau, Germany

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

Fernando Kim
Univ. of Colorado
Denver, CO, USA

Ricardo Miyaoka
State Univ. Campinas
Campinas, SP, Brazil

Manoj Monga
Cleveland Clinic
Cleveland, OH, USA

Adilson Prando
Vera Cruz Hospital
Campinas, SP, Brazil

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

M. Chad Wallis
Univ. 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

Cassio Andreoni
Federal Univ of Sao Paulo
Sao Paulo, Brazil

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

Lisias N. Castilho
Catholic University
Campinas, SP, Brazil

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

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

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

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

Jens Rassweiler
University of Heidelberg
Heilbronn, Germany

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

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

Endourology & Lithiasis Committee

Monish Aron
Cleveland Clinic Foundation
Los Angeles, CA, USA

John Denstedt
University of Western Ontario
London, ON, Canada

Evangelos N. Liatsikos
University of Patras
Patras, Greece

Bannakij Lojanapiwat
Chiang Mai University
Chiang Mai, Thailand

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

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

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

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

Urological Oncology Committee

Lennart Andersson
Karolinska Institute & WHO
Stockholm, Sweden

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

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

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

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

Fernand Labrie
Laval University Med Ctr
Quebec, Canada

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

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

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

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

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

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 Hallashire 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 Raffaelle 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

EDITORIAL DESIGNER
Bruno Nogueira

EDITORIAL ASSISTANT
Ricardo de Morais

Eletronic 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
Walprint Gráfica e Editora 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 Scientifc and Technological Development.

The International Braz J Urol, ISSN: 1677-5538 (printed version) and ISSN:1677-6119 (electronic version) is the Offcial 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, fndings, conclusions, or recommendations in the International Braz J Urol are solely those of the individual authors and contributors, and do not necessarily refect 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 verifcation 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

Volume 37, número 2 Março-Abril de 2011

CONTEÚDO

11 COMENTÁRIOS DO EDITOR
M. Dambros

ARTIGOS DE REVISÃO

13 Existem evidências da superioridade da prostatectomia radical retropúbica realizada por laparoscopia ou auxiliada por robô?
F.Ferronha, F.Barros, V.V. Santos, V.Ravery, V.Delmas (Comentário Editorial: M.Rubinstein, M.Tsivian & A. Tsivian e Dr.L.N. Castilho)

30 Radioterapia e Privação de Andrógenos (Bloqueio Androgênico) no Tratamento do Câncer da Próstata de Alto Risco
A. Dal Pra, Fabio L.Cury, L.Souhami (Comentário Editorial: C.F. Heyns, T.W. Kang and Reply by the authors)

UROLOGIA CLÍNICA

50 Experiência inicial com tratamento dirigido ("targeted therapy") e vacina de células dendríticas no tratamento do carcinoma de células renais metastático após nefrectomia
M.F Dall´Oglio, J.M Sousa-Canavez ,F.Y Tanno, B.C Tiseo, A. Crippa, S.T. Reis, K.R.M leite, M Srougi (Comentário Editorial: A. Billis, F.L Heldwein)

58 Satisfação pessoal, profissional e financeira das mulheres americanas urologistas
C.S Marley, L.B Lerner; G.Panagopoulos, E.Kavaler (Comentário Editorial: S. Ramsey)

67 Eficácia de três diferentes bloqueadores alfa-1-adrenérgicos e do n-butil brometo de hioscina no tratamento de cálculos ureterais distais
M.C Gurbuz, H. Polat, L. Canat, M.Kilic, T.Caskurlu (Comentário Editorial: M.H Ather)

76 Câncer de Bexiga de Alto Risco: Tratamento e Sobrevida Atuais
A.M Leliveld, E.Bastiaannet, B.H.J. Doorweerd, M. Schaapveld, I.J de Jong (Comentário Editorial: J.Whitson and T. Hajdinjak)

87 Tratamento Focal com Ultra-som Focalizado de Alta Intensidade para Câncer da Próstata em Idosos. Um Estudo de Viabilidade com Seguimento de 10 Anos
A.B El Fegoun, E.Barret, D.Prapotnich, S.Soon, X.Cathelineau, F.Rozet, M.Galiano, R. Sanchez-Salas, G.Vallancien (Comentário Editorial: C. Chaussy & S. Thueroff)

CONTEÚDO - *continuação*

UROLOGIA CLÍNICA - *continuação*

99 Correlação da Hepatite C e Câncer da Próstata, Correlação Inversa da Hiperplasia de Células Basais ou Prostatite e Sífilis Epidêmica de Origem Desconhecida
A. Krystyna, T. Safi, W.M. Briggs, M.D. Schwalb (Comentário Editorial: P.E. Spiess)

108 Aspectos Epidemiológicos do Câncer do Pênis no Rio de Janeiro: Avaliação de 230 casos
L. koifman, A.J. Vides, N. Koifman, J.P. Carvalho, A.A Ornellas (Comentário Editorial por F. Korkes, P.E. Spiess e L.O. Reis)

122 Anormalidades Cromossômicas e Moleculares em um Grupo de Homens Brasileiros Inférteis com Oligozoospermia Grave ou Azoospermia Não- Obstrutiva em um Serviço de Infertilidade
F.A. Mafra D.M. Christofolini, B. Bianco, M.M. Gava, S. Glina, S.I.N Belangero, C.P. Barbosa (Comentário Editorial: S. Esteves)

NEUROUROLOGIA

131 Mini-sling "Arco-a-Arco" 1999 – Análise Crítica do Conceito e da Tecnologia
P. Palma (Comentário Editorial: P. Petros)

UROLOGIA BÁSICA E TRANSLACIONAL

139 Profilaxia e Efeitos Terapêuticos da Framboesa (Rubus idaeus) na Formação de Cálculos Renais em Camundongos Balb/c
I.F. Ghalayini, M.A. Al-Ghazo, M.NA. Harfeil (Comentário Editorial por R. Miyaoka)

PÁGINA DE RADIOLOGIA

149 Cistite Enfisematosa Micelial Complicando um Rim Transplantado
E.K. Lang, E. Rudman, K. Zhang, D. Thorner, A. Hamano

PESQUISA UROLÓGICA

152 CALCULOSE URINÁRIA

Ureteroscopia flexível com imagens digitais de banda estreita para detecçao de carcinoma de células transicionais do trato urinário superior: experiência inicial
M. Monga

153 Estudo randomizado prospectivo comparando litotripsia por ondas de choque (LECO) numa fase precoce (< 48 horas do início da dor em cólica) e numa fase tardia para cálculos sintomáticos do ureter superior: experiência de um único centro
M. Monga

ENDOUROLOGIA & LAPAROSCOPIA

154 Resultados a longo prazo de um estudo prospective randomizado comparando adrenalectomia retroperitoneal endoscópica versus adrenalectomia total para o tratamento de tumores produtores de aldosterona
F.J. Kim

CONTEÚDO - *continuação*

ENDOUROLOGIA & LAPAROSCOPIA - *continuação*

156 **O tamanho da próstata não está associado a recuperação da função sexual após prostatectomia radical minimamente invasiva**
F.J. Kim

IMAGEM

157 **Os coeficientes de difusão aparentes observados nas imagens de ressonância magnética 3-t estão associados aos fatores de risco clínicos para o câncer da próstata?**
A. Prando

159 **Papel do US intra-operatório na decisão entre nefrectomia parcial ou radical**
A. Prando

PATOLOGIA

160 **Programa de vigilância ativa para o câncer da próstata: atualização da experiência da Universidade de John Hopkins**
A. Billis

161 **Vasculite Testicular: uma série de 19 casos**
A. Billis

ONCOLOGIA UROLÓGICA

163 **Dissecção de linfonodos no momento da nefrectomia radical para o tratamento de carcinoma de células renais de células claras de alto risco: indicações e recomendações para condutas cirúrgicas**
A. Bohle

164 **Quimioimunoterapia intravesical sequencial com mitomicina C e bacilo Calmette-Guérin e com bacilo Calmette-Guérin isolado em pacientes com carcinoma in situ da bexiga: resultados do estudo fase 2 randomizado do grupo geniturinário EORTC (30993)**
A. Bohle

165 **Efeito da dutasterida nas taxas de biópsia da próstata e no diagnóstico do câncer da próstata em homens com sintomas do trato urinário inferior e próstatas aumentadas no estudo combinado de avodart e tamsulosina**
A. Bohle

167 **A enucleação simples é equivalente à nefrectomia parcial tradicional no tratamento do carcinoma de células renais: resultados de um estudo comparativo, retrospectivo, não randomizado**
L.O. Reis

169 **Associação de hematúria microscópica e risco de câncer do trato urinário**
L.O. Reis

CONTEÚDO - *continuação*

NEUROLOGIA & UROLOGIA FEMININA

170 **Efeito do tratamento com testosterona sobre os achados urodinâmicos e histopatomorfologia dos músculos do assoalho pélvico de ratas com incontinência urinária de esforço induzida experimentalmente**
R. Miyaoka

172 **Disfunção vesical hiperreativa e hiporreativa relacionam-se com alterações do ATP urotelial e da liberação de NO**
R. Miyaoka

UROLOGIA PEDIÁTRICA

173 **Fatores de risco de progressão de progressão para doença renal em estadio final de crianças com válvulas de uretra posterior**
M.C. Wallis

174 **Segurança da litotripsia extracorpórea por ondas de choque para o tratamento da urolitíse em pacientes pediátricos: experiência de 20 anos**
M.C. Wallis

VÍDEO

176 **Simpatectomia Lombar Bilateral Retroperitoneoscópica através de um Acesso Unilateral em um Menino**
A.W. Branco, A.J Branco Filho, W. Kondo, L.C. Stunitz, P. Douat Jr., M. Coelho (Comentário Editorial por J.J. Correa)

ERRATA

International Braz J Urol (Versão em Português), Vol. 37 (1): 07-19, Janeiro-Fevereiro de 2011.

Página	Linha onde se lê	Leia-se
7 (Autores)	*Françoise A. Valentini, Gilberte Robain, Brigitte G. Marti*	*Sandro C. Esteves, Ashok Agarwal*

COMENTÁRIOS DO EDITOR

O número Março-Abril do "International Brazilian Journal of Urology" apresenta artigos originais de diferentes países. A seguir, enfatizamos alguns deles:

O Dr. Mafra e seus colegas, da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, Brasil, apresentam um estudo para determinar a frequência de alterações genéticas numa população de homens brasileiros inférteis com oligozoospermia grave ou azoospermia não-obstrutiva. Nesse estudo, 143 homens inférteis com oligozoospermia grave ou azoospermia não-obstrutiva foram submetidos a um estudo genético, que compreendeu a análise do cariótipo e a investigação de microdeleções do cromossoma Y. Foram encontradas alterações genéticas em 18,8% dos pacientes estudados. Observaram anomalias cromossômicas em 6,2% dos pacientes, sendo mais prevalentes no grupo com azoospermia (11,6%) do que no grupo com oligozoospermia (4%). Os autores concluiram que existe uma possível relação entre as alterações genéticas , como por exemplo aberrações cromossômicas, variantes e microdeleções do cromossoma Y, com quadros de azoospermia não-obstrutiva e oligozoospermia grave. Eles sugerem que tais pacientes devem ser submetidos a cariotipagem e a aconselhamento antes de serem encaminhados para técnicas de reprodução assistida.

O Dr. Sandro Esteves, da Androfert, Campinas, Brasil, apresenta um comentário editorial deste trabalho.

O Dr. Ferronha e seus colaboradores, do Hospital São José, Lisboa, Portugal, e do Serviço de Urologia do Hôpital Bichat, Paris, França, compararam os resultados pós-operatórios a curto e a longo prazo da prostatectomia radical retropúbica (PRR), prostatectomia radical laparoscópica (PRL) e prostatectomia laparoscópica auxiliada por robótica (PRRA) nos estudos mais recentes disponíveis. De acordo com a literatura, concluem que não existe uma abordagem cirúrgica superior às outras em termos de resultados funcionais e oncológicos precoces. As vantagens potenciais de qualquer abordagem cirúrgica ainda devem ser confirmadas por seguimento a longo prazo e por estudos clínicos adequadamente desenhados.

Os Drs. Mauricio Rubinstein, Matvey Tsivian, Alexander Tsivian e Lisias N. Castilho apresentaram comentários editoriais interessantes sobre este trabalho.

O Dr. Ghalayini e seus colegas do Hospital Universitário King Abdullah – Jordan University of Science & Technology – Irbid, Jordânia, avaliaram o efeito profilático da decocção herbal da Rubus idaeus, através do estudo dos efeitos da administração experimental em ratos com nefrolitíase induzida por oxalato de cálcio (CaOx). O Grupo I foi utilizado como controle negativo. Ao Grupo II administrou-se somente injeções diárias intraabdominais de glioxilato e aos Grupos III e IV administrou-se 100 mg/kg/dia e 200 mg/kg/dia de extrato aquoso de R. Idaeus por gavagem, respectivamente, juntamente com a injeção de glioxilato. Os autores sugeriram que a Rubus Idaeus tem um efeito profilático sobre a produção de cálculos de CaOx em ratos com nefrolitíase. Existe um possível papel da peroxidação lipídica na formação de cálculos de CaOX que pode estar relacionado com os principais fatores de risco na urina, incluindo oxalato, cálcio, fósforo e MDA.

O Dr. Ricardo Miyaoka, da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil, comentou este trabalho.

COMENTÁRIOS DO EDITOR - *continuação*

O Dr. Koifman e seus colegas, do Hospital Mario Kröeff, do Hospital Municipal Souza Aguiar e do Instituto Nacional do Câncer, determinaram as características epidemiológicas do câncer do pênis no Rio de Janeiro, seus fatores de risco associados e as manifestações clínicas. No período de 2002 a 2008 avaliaram 230 pacientes. Encontraram tumores Grau I em 87 pacientes (37,8%), Grau II em 131 (56,9%) e Grau III em 12 (5,3%). Observaram embolização linfovascular em 63 pacientes (27,3%) e coilocitose em 124 (53,9%). Do total, 41,3% apresentavam infiltração dos corpos cavernosos ou do corpo esponjoso, e 40 (17,4%) apresentavam invasão uretral. Realizou-se linfadenectomia profilática em 56 pacientes (36,1%), linfadenectomia terapêutica em 84 (54,2%) e linfadenectomia higiênica para doença avançada em 15 (9,7%).

Os Drs. Fernando Korkes, Philippe E. Spiess e Leonardo Oliveira Reis fizeram comentários editoriais sobre este trabalho.

O Dr. Palma, da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil, realizou uma revisão crítica do minisling "Arco-a-Arco" (técnica de Palma – "Arc to Arc"). Os resultados iniciais foram encorajadores, com 9/10 pacientes curados após 6 semanas de pós-operatório. Entretanto, houve infecção e extrusão do minisling, que levou a perda e remoção do sling, sendo que 5 pacientes permaneceram curados após 12 meses. O autor concluiu que a técnica de minisling Arco-a-Arco está bem embasada, mas falhou devido a tecnologia inadequada disponível na época da realização.

O Dr. Peter Petros apresenta um comentário editorial sobre este trabalho.

Dra. Miriam Dambros
Editora

Artigo de Revisão
International Braz J Urol
Vol 37 (2):13-29, Março-Abril de 2011

Existem evidências da superioridade da prostatectomia radical retropúbica realizada por laparoscopia ou auxiliada por robô?

Frederico Ferronha, Fortunato Barros, Victor Vaz Santos, Vincent Ravery, Vincent Delmas

Seção de Urologia, Hospital São Jose, CHLC, Lisboa , Portugal, e Seção de Urologia, Hospital Bichat ,Paris, França

RESUMO

Objetivo: Comparar os resultados pós-operatórios a curto e a longo prazo da prostatectomia radical retropúbica (PRR), da prostatectomia radical laparoscópica (PRL) e da prostatectomia radical auxiliada por robô (PRAR) nos estudos mais recentes disponíveis.
Material e métodos: Realizou-se uma busca no PubMed dos artigos mais atuais envolvendo um número considerável de pacientes.
Resultados: A perda de sangue durante a cirurgia e o risco de transfusão foram menores nas abordagens laparoscópica e auxiliada por robô. A duração da cirurgia foi menor nos grupos aberto e auxiliado por robótica. Em relação às margens positivas, continência e potência sexual não foram verificadas diferenças entre PRR, PRL e PRAR.
Conclusões: Nossos resultados sugerem que nenhuma abordagem cirúrgica é superior às demais em termos de resultados funcionais e oncológicos precoces. As vantagens potenciais de qualquer uma das abordagens cirúrgicas devem ser confirmadas através do seguimento a longo prazo e de estudos clínicos adequadamente desenhados.

Palavras-chave: *prostatectomia retropúbica; prostatectomia aberta; prostatectomia laparoscópica; prostatectomia robótica; resultados.*

INTRODUÇÃO

A melhoria do conhecimento da anatomia do plexo venoso dorsal de Santorini, do feixe neurovascular e do esfíncter uretral estriado permitiram uma atualização significativa da técnica cirúrgica e, subsequentemente, a padronização da prostatectomia radical anatômica retropúbica (PRR), como descrita por Walsh em 1982 (1,2). Várias outras importantes contribuições, através de estudos anatômicos detalhados, otimizaram a técnica cirúrgica, reduzindo as complicações de curto e longo prazo (3-10). Independentemente da importância vital do controle do câncer, os pacientes frequentemente preocupam-se com quaisquer efeitos negativos sobre a continência urinária e a potência sexual após a cirurgia. Qualquer esforço para reduzir estes dois importantes efeitos colaterais é crucial para o tratamento. A inovação da PRR pode melhorar estes efeitos colaterais.

Desta forma, há interesse crescente no desenvolvimento e melhoria das abordagens minimamente invasivas, para manter a qualidade oncológica do tratamento assim como para reduzir o efeito do tratamento sobre a qualidade de vida do paciente. Cirurgia minimamente invasiva (CMI) é um termo que inclui vários procedimentos que utilizam vias fechadas ou procedimentos locais com "menos trauma" do que a cirurgia aberta. A classificação de CMI é constantemente atualizada para incluir técnicas cirúrgicas que permitem reduzir as lesões, diminuir a morbidade, menos dor no pós –operatório, menor tempo de permanência

no hospital e melhor aspecto cosmético associado a precisão diagnóstica e resultados comparáveis aos da cirurgia aberta. Como resultado, a laparoscopia e a cirurgia robótica têm sido amplamente utilizadas na urologia para o tratamento do câncer da próstata, em especial nos últimos anos. Em 1992, a prostatectomia radical laparoscópica foi proposta por Schuessler et al (11), porém foi padronizada apenas em 1997 por Gaston . Alguns centros na Europa desenvolveram PRL, um procedimento tecnicamente difícil, com uma curva de aprendizado significativa e aparentemente com bons resultados oncológicos e funcionais após o treinamento adequado (12-14).

Em 2000, Binder e Kramer (15) descreveram a primeira PRL auxiliada por um sistema robótico comandado pelo cirurgião (Da Vinci, Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA) e Menon et al (16) padronizaram a técnica da prostatectomia radical auxiliada por robô. Desde então, esta nova tecnologia tem aumentado sua popularidade e várias séries foram publicadas, com uma contribuição significativa para a difusão disseminada desta abordagem (17,18). A PRAR oferece vários benefícios, pois reduz a dificuldade envolvida na realização de procedimentos laparoscópicos urológicos complexos, particularmente por cirurgiões não-laparoscopistas (19,20). Assim, sua aplicação poderia já ter uma vantagem real através da redução da curva de aprendizado, se comparada a laparoscopia convencional (21).

Apesar da ampla difusão de PRL e PRAR nos últimos anos, encontram-se atualmente apenas alguns estudos comparando os resultados das novas abordagens à técnica retropúbica clássica. Até hoje, nenhum estudo randomizado, do qual tenhamos tomado conhecimento, foi realizado. A CMI continua a evoluir; entretanto, são necessários mais estudos para confirmar e validar os dados publicados (22). Meta-análises permitem a compilação e quantificação de resultados de diferentes estudos. Realizamos uma revisão sistemática para comparar resultados perioperatórios, controle do câncer, continência urinária e potência sexual dos últimos estudos, avaliando as três técnicas cirúrgicas.

MATERIAL E MÉTODOS

Estratégia de Busca

Foi realizada uma pesquisa em Outubro de 2009 utilizando PubMEd (da "National Library of Medicine" and "The National Institutes of Health", incluindo a base de dados do Medline) do período de 2000 a 2009. Também realizamos buscas adicionais baseadas em referências de artigos de revisão, tanto em inglês como em francês. Entretanto, enfatizamos a escolha dos últimos artigos publicados.

Utilizamos citações e combinações dos termos "prostatectomia" e "resultado" e palavras-chave como " aberta", "robótica", "laparoscópica ", "continência" e "potência sexual". Nós simplesmente selecionamos publicações que se referiam ao resultado do controle do câncer (isto é, pT2, pT3, margens positivas, e doença localizada) e resultados funcionais como continência urinária ou potência sexual e incluímos apenas estudos com amostragem mínima de 60 pacientes. Artigos publicados apenas como resumos e relatos de congressos não foram incluídos na revisão.

Os autores revisaram de forma independente os registros a fim de selecionar os artigos pertinentes ao assunto da revisão. Os resultados foram tabulados e analisados a partir dos artigos selecionados. Foram incluídos estudos comparativos e não comparativos.

Seleção de estudos

Após o rastreamento inicial de resumos inadequados, a pesquisa das referências identificou 52 publicações com dados importantes, que foram então estudadas em detalhes em relação ao conteúdo relevante para esta revisão. Foram identificados 37 relatos (44.702 pacientes) que apresentavam os últimos resultados pertinentes e que foram então selecionados para comparação de dados (Tabela 1).

Tabela 1 - *Estudos que foram incluidos na comparação entre PRR, PRL e PRAR.*

Autor	Ano	Tipo de estudo	Centro	N de patientes
Badani (17)	2007	NC : R	S	2766
Patel (18)	2008	NC : R	S	1500
Rocco (26)	2009	C : O/R	S	360
Farnham (29)	2006	C: O/R	S	103
Hu (30)	2006	C : L/R	S	358
Schroeck (41)	2008	C : O/R	S	362
Krambeck (42)	2009	C: O/R	S	882
Touijer (46)	2008	C : O/L	S	1430
Zorn (53)	2007	NC : R	S	744
Chan (54)	2008	C : O/R	S	660
Murphy (55)	2009	NC : R	S	400
Ham (56)	2009	NC : R	S	321
Martina (57)	2005	NC : L	S	114
Rozet (58)	2005	NC : L	S	600
Lein (59)	2006	NC : L	S	1000
Christopher (60)	2008	NC : L	S	1000
Mirandolino (61)	2009	NC : L	M (4)	780
Gosseine (62)	2009	C : L/R	S	125
Stolzenburg (63)	2009	NC : L	M (3)	2400
Hsu (64)	2003	NC : O	S	1024
Han (65)	2004	NC : O	S	9035
Kundu (66)	2004	NC : O	S	3477
Roehl (67)	2004	NC : O	S	3478
Ward (68)	2004	NC : O	S	7268
Saranchuck (69)	2005	NC : O	S	1133
Jurczok (70)	2007	C : O/L	S	240
Joseph (71)	2006	NC : R	S	325
Mottrie (72)	2007	NC : R	S	184
Borin (73)	2007	NC : R	S	400
Van der Poel (74)	2009	NC : R	S	151
Lepor (75)	2004	NC : O	S	491
Jacobsen (76)	2007	C : O/L	S	239
Tewari (77)	2008	NC : R	S	215
Link (78)	2005	NC : L	S	122

Rassweiler (79)	2006	NC : L	S	562
Walsh (80)	2000	NC : O	S	64
Michl (81)	2006	NC : O	S	389
				44702

NC: não-comparável, C: comparável, O = aberta (open), L = laparoscópica, R = Robótica, S = instituição única, M = multicêntrico

Tabela 2 - *Resultados perioperatórios das séries de PRR, PRL e PRAR*

Estudo	Ano	N (número de pacientes)	Tempo de cirurgia (min)	Perda sanguínea estimada (mL)	% Transfusão	Taxa de margens positivas (%)		
						pT2	pT3	Total
Robótica								
Badani (17)	2007	2766	154	142	1,5	13	35	12,3
Zorn (53)	2007	744	234	222	1,2	12,9	44,8	18,8
Schroeck (41)	2008	362	-	150	-	-	-	29,3
Patel (18)	2008	1500	105	111	0,5	4	34	9,3
Chan (54)	2008	660	207	140	0,8	11,3	45	17,9
Murphy (55)	2009	400	186	-	2,5	9,6	42,3	19,2
Rocco (26)	2009	120	215	200	-	17	34	22
Ham (56)	2009	321	219	402	-	-	-	33,3
Weighted means		6873	141,75	158,22	1,20	10,48	37,45	15,33
Laparoscópica								
Martina (57)	2005	114	-	-	-	7,4	48,3	17
Rozet (58)	2005	600	173	380	1,2	14,6	25,6	17,7
Hu (30)	2006	358	246	200	2,2	-	-	-
Lein (59)	2006	1000	266	-	-	15	21,1	-
Christopher (60)	2008	1000	177	200	0,4	18,5	56,3	13,3
Mirandolino (61)	2009	780	124,9	335,9	5,3	16,4	34,6	19,58
Gosseine (62)	2009	125	241	538	6,4	-	-	-
Stolzenburg (63)	2009	2400	150,7	-	0,7	-	-	-
Médias estimadas		6377	179,13	289,5	1,62	15,99	35,85	16,49

Aberta								
Hsu (64)	2003	1024	131	813	-	-	-	-
Han (65)	2004	9035	-	-	-	7,7	26,9	14,7
Kundu (66)	2004	3477	-	-	-	-	-	-
Roehl (67)	2004	3478	-	-	-	-	18,1	19
Ward (68)	2004	7268	-	-	-	28	58	38
Saranchuck (69)	2005	1133	-	-	-	-	-	13
Farnham (29)	2006	103	-	664	2,9	-	-	-
Jurczok (70)	2007	240	120	550	9	-	-	-
Krambeck (42)	2009	564	204	-	13,1	-	-	-
Médias estimadas		26322	152,20	755,60	10,85	16,75	36,78	23,42

PRR: *prostatectomia radical retropúbica; PRL: prostatectomia radical laparoscópica; PRAR: prostatectomia radical auxiliada por robô*

Duração da cirurgia

A avaliação do tempo de duração da cirurgia em séries diferentes e heterogêneas é muito complicada devido a discrepâncias na descrição dos dados, pois pode incluir ou não a preparação e o tempo para dissecção de linfonodos pélvicos, especialmente quando se considera o tempo de instalação dos equipamentos, que geralmente não é mencionado nos estudos ou não é incluído no tempo de duração total da cirurgia, podendo levar a distorções. Ao contrário do que se acreditava inicialmente, a prostatectomia radical por cirurgia aberta em nossa revisão não foi a que apresentou menor duração (10 minutos a mais do que PRAR). Este fato pode ser parcialmente explicado pelo pequeno número de estudos de PRR aberta com tempo variável, particularmente nas últimas e maiores séries. Na verdade, existem poucos estudos sobre PRR aberta desde o início desta década e a maior parte dos dados dos últimos relatos provém de estudos comparativos ou retrospectivos. Atualmente, as instituições e os cirurgiões com grande volume de PRR não relatam suas casuísticas atualizadas. Entretanto, no estudo randomizado de Guazzoni et al (23) com nível de evidência 1b, o tempo de duração da cirurgia foi discretamente maior na PRL do que na PRR aberta. Rozet et al (24) realizaram um estudo comparativo entre cirurgia robótica e prostatectomia radical laparoscópica pura e mostraram que não há diferença significativa no tempo mediano de duração da cirurgia entre os grupos em centros com experiência substancial em laparoscopia.

Nós observamos que em diferentes estudos com intervenções robóticas ou laparoscópicas houve diminuição do tempo médio de duração da cirurgia desde os primeiros casos na série de Patel et al em 2009 (18). Este estudo recente avaliou a experiência do cirurgião em 1500 PRAR consecutivas, e relatou diminuição da duração de 120 minutos nos primeiros 300 casos para 105 minutos nos últimos 300 pacientes. Este fato está de acordo com a revisão realizada por Ficarra et al (25) que mostrou que a PRAR consome mais tempo do que a PRR na fase inicial da curva de aprendizado, porém as diferenças desaparecem em casuísticas maiores de cirurgia robótica.

Perda de sangue e Transfusão

Após comparar a perda de sangue e a taxa de transfusões, parece que a PR aberta tem uma perda de sangue estimada maior e subsequentemente maior necessidade de transfusões. Além

disso, o fato da maioria das últimas séries de PRR não incluírem estas duas últimas variáveis, o comportamento na prática de alguns cirurgiões pode divergir muito, assim como as indicações absolutas para transfusão de sangue. Em algumas instituições, a necessidade de transfusão de sangue pode depender da concentração inicial de hemoglobina isoladamente, em outras apenas quando os pacientes ficam sintomáticos, e em outras somente de acordo com um protocolo padronizado. Desta forma, uma comparação entre os diferentes estudos pode ser tendenciosa, essencialmente devido as práticas clinicas. Postulou-se a hipótese de que a principal vantagem do pneumoperitôneo da laparoscopia e do controle hemostático rigoroso (já que a maior perda de sangue intraoperatória origina-se dos seios venosos), provém do efeito tampão criado pelo pneumoperitôneo, que ajuda a reduzir a perda de sangue, assim como a identificação precoce e ligação meticulosa dos vasos limitam a perda de sangue. Guazzoni et al (23) demonstraram menor perda de sangue e de taxas de transfusão em pacientes randomizados para PRR (nível de evidência: 1b). A análise comparativa de Rocco et al (26) mostrou que a perda média de sangue durante PRAR foi significativamente menor do que na PRR (220 vs 800 mL; p<0,001). A análise cumulativa de Ficarra et al (25) mostrou perda de sangue e taxas de transfusão significativamente menores em pacientes submetidos a PRL. A revisão de Parsons et al (27) mostrou no grupo de prostatectomia laparoscópica/assistida por robô perda de sangue significativamente menor, um risco diminuído para 77% de transfusão e incidência consideravelmente reduzida de transfusão perioperatória quando comparada a PR aberta. De acordo com Tewari et al (28) e Farnham et al (29) a PRL pura e a PRAR mostraram perda de sangue consideravelmente menor e menores taxas de transfusão comparativamente a PRR (nível de evidência 2b). Houve sobreposição entre a perda de sangue e as taxa de transfusões em séries de PRL e PRAR, de acordo com Hu et al (30). Por outro lado, Lepor (31) comparou as taxas de transfusões alogênicas relatadas por especialistas em cirurgias abertas e em cirurgia laparoscópica em diferentes instituições de referência e concluiu que parece não haver diferenças clínicas significativas nas taxas de transfusões entre cirurgiões especializados na PR aberta versus PRL.

ESTADO DAS MARGENS CIRÚRGICAS

O objetivo mais importante da prostatectomia radical é a cura oncológica (31). A grande maioria das recidivas bioquímicas ocorre nos primeiros 5 anos após a cirurgia (32). Como este tipo de câncer geralmente é de crescimento lento, muitos anos se passam antes que o verdadeiro impacto da prostatectomia radical sobre o controle do câncer seja conhecido. A porcentagem de margens cirúrgicas positivas (MCP) após PR é um fator preditivo independente da recidiva bioquímica, da recidiva local e do desenvolvimento de metástases à distância , especialmente em pacientes com extensão extracapsular e alto grau de doença (33). Assim, a MCP é um dos principais resultados a serem avaliados em qualquer tratamento cirúrgico proposto para o câncer da próstata. Entretanto, é importante reconhecer que a MCP nem sempre indica a presença de doença residual ou que uma margem cirúrgica negativa significa erradicação total da doença (34). A taxa de margem positiva depende não apenas da técnica cirúrgica como também de outros fatores distintos, como critérios do patologista (35), seleção dos pacientes (36), o período em que a cirurgia foi realizada, e se o estado da margem também foi baseado em amostras adicionais de tecido (37). Por estes motivos, a avaliação das taxas de margens positivas entre as diferentes técnicas de prostatectomia radical deve comparar teoricamente apenas os casos no mesmo período e com critérios equiparáveis. Vários estudos como o de Atug et al (38) e Patel et al (39) mostraram que a experiência do cirurgião e a curva de aprendizado podem afetar e predizer o resultado oncológico após a cirurgia, já que a redução das porcentagens de MCP aumenta diretamente com a experiência do cirurgião. Entretanto, um estudo recente realizado por Shah et al (40) sugere

Tabela 3 - *Continência das series de PRR, PRL e PRAR.*

Estudo	Ano	N (número de pacientes)	Idade (anos)	Seguimento (meses)			
				1	3	6	12
Robótica							
Joseph (71)	2006	325	60	56	93		96
Mottrie (72)	2007	184	62	71	89	97	-
Borin (73)	2007	400	61,2	70,5	89	97	-
Krambeck (42)	2009	294	61	-	-	-	91,8
Murphy (55)	2009	395	60,2	-	-	-	91,4
Rocco (26)	2009	120	63	-	70	93	97
Van der Poel (74)	2009	151	60	-	-	54	70
Médias estimadas		1869	60,86	65,31	88,05	88,84	90,66
Laparoscópica							
Rozet (58)	2005	498	62	-	-	-	98
Martina (57)	2005	114	66	71	94	96	-
Lein (59)	2006	952	62	-	-	-	76
Christopher (60)	2008	1000	62	-	-	-	94,9
Mirandolino (61)	2009	780	64,6	-	-	-	87,9
Gosseine (62)	2009	125	61,7	-	47	70	83
Stolzenburg (63)	2009	2400	63,3	-	71,7	-	94,7
Médias estimadas		5869	62,95	71,00	71,49	82,40	90,75
Aberta							
Kundu (66)	2004	2737	61	-	-	-	93
Lepor (75)	2004	491	58,8	-	70,9	87,2	92,1
Jacobsen (76)	2007	172	-	-	-	-	87
Touijer (46)	2008	222	-	-	-	-	75
Krambeck (42)	2009	564	61	-	-	-	93,7
Rocco (26)	2009	240	63	-	63	83	88
Médias estimadas		4426	60,85	-	68,31	85,82	91,58

PRR: prostatectomia radical retropúbica; PRL: prostatectomia radical laparoscópica; PRAR: prostatectomia radical auxiliada por robô

que é possível obter-se um excelente resultado oncológico durante a curva de aprendizado. O estado das margens positivas também deve ser distribuído de acordo com o estadio patológico: confinado ao órgão (pT2) versus aqueles com extensão extracapsular (pT3). Assim, margem positiva em um homem com doença pT2 é mais provavelmente atribuída a uma falha técnica de uma incisão capsular inadver-

tida. Os resultados são conflitantes, ao se comparar as taxas de MCP entre as diferentes técnicas cirúrgicas (aberta, laparoscópica e robótica). Na revisão de Parson et al (27) de estudos comparativos não foi verificada diferença entre o risco total de MCP entre as três abordagens e ao estadio do tumor. Da mesma forma, uma revisão de Schroek et at (41) e de Krambeck et al (42) não encontraram diferenças significativas entre as taxas de MCP entre PRAR e PRR e não houve diferença considerável no risco de recidiva do antígeno prostático específico (PSA) após o ajuste das variáveis clínicas e patológicas. Uma publicação de Hu et al (43) em 2008 comparou a PR aberta e MCP (laparoscópica pura ou auxiliada por robótica) através da extração de resultados diretamente da base de dados do Medicare, eliminando os fatores tendenciais de seleção, entre os anos de 2003 a 2005. Os resultados incluíram tratamentos de resgate e complicações. Nesta publicação, o controle da doença foi estabelecido verificando-se a necessidade de tratamentos secundários para o câncer (radioterapia de resgate ou tratamento hormonal adjuvante) após um ano de seguimento. Os homens com MCP apresentavam uma elevação dramática de tratamentos secundários de resgate para câncer por falha presumida no controle da doença. Frota e al (44), em um estudo comparativo, também encontraram um resultado oncológico semelhante para as diferentes técnicas. Em contraste com estes resultados, Smith et al (45) descreveram uma incidência menor de MCP após PRAR do que PRR , de 15% e 35%, respectivamente. A incidência da taxa de MCP de acordo com o estado patológico também foi mais elevada em uma série aberta do que no grupo PRAR (em tumores pT2, 9,4% para PRAR vs 24,1% para PRR , em tumores pT3, 50% para PRAR vs 60% para PRR). Da mesma maneira, na análise cumulativa de margens cirúrgicas positivas, Ficarra et al (25) mostraram uma diferença estatística significativa favorável a PRAR sobre PRR (risco relativo 1,58, 95% IC (intervalo de confiança), 1,29-1,94, $p<0,001$) porém não foi encontrada variação estatística significativa quando a análise foi limitada apenas aos pacientes com câncer da próstata pT2.

RESULTADOS FUNCIONAIS

Continência urinária (Tabela-3)

A continência é definida de diversas maneiras devido à falta de critérios padronizados de continência, restringindo a comparação das taxas de continência entre as diferentes abordagens cirúrgicas. Outra limitação é a disponibilidade de seguimento a curto e a longo prazo nas investigações e a variabilidade nos métodos de coleta de dados. Na avaliação da continência, podemos utilizar um teste do absorvente, desconfortável devido a incontinência ou ao exame físico . Apesar da incontinência pós-prostatectomia radical dever ser medida através de instrumentos auto-administrados doença--específicos de qualidade de vida, o questionário de utilização de absorventes, grau de desconforto e grau de incontinência leva a questionamentos sobre a percepção global do paciente em relação a continência após a prostatectomia radical aberta. Como os homens com controle total, ou que algumas vezes apresentam gotejamento, homens que não necessitam de absorventes ou utilizam um único absorvente em um período de 24 horas e homens com nenhum ou baixo grau de desconforto devido a incontinência, geralmente consideram-se continentes, estas definições de continência após prostatectomia radical são legitimadas. Nesta revisão, a definição de continência adotada para calcular os resultados, quando havia mais de uma definição disponível no estudo, foi o da não utilização de absorvente ou da utilização de apenas um único absorvente para segurança. Do mesmo modo, o seguimento heterogêneo e os diferentes dados tornam ainda mais difícil a comparação entre os estudos. Nossa comparação entre os trabalhos revelou uma taxa de continência nos primeiros 6 meses e no primeiro ano virtualmente igual entre as três diferentes técnicas, porém como uma discreta vantagem para PRR (91,6%). No seguimento a curto prazo, o grupo PRAR apresentou uma melhora mais rápida da continência , ao redor de 88% em oposição a 71% e 68% para PRL e PRR, respectivamente.

Tabela 4 - *Potência sexual nas séries de PRR, PRL e PRAR*

Estudo	Ano	N (número de pacientes)	Idade (anos)	Potência geral (aos ≥ 12 meses)
Robótica				
Joseph (71)	2006	325	60	77,1
Mottrie (72)	2007	184	62	-
Tewari (77)	2008	215	60	87
Krambeck (42)	2008	294	61	-
Rocco (26)	2009	120	63	61
Murphy (55)	2009	395	60,2	62
Van der Poel (74)	2009	151	60	-
Médias estimadas		1684	60,65	71,63
Laparoscópica				
Martina (57)	2005	114	66	32
Link (78)	2005	122	58,3	54,3
Rassweiller (79)	2006	562	-	72,4
Christopher (60)	2008	1000	62	65,6
Mirandolino (61)	2009	780	64,6	60,9
Stolzenburg (63)	2009	2400	55	84,9
Médias estimadas		4978	58,65	73,88
Aberta				
Walsh (80)	2000	64	57	86
Kundu (66)	2004	1834	61	75
Saranchuck (69)	2005	647	58	62
Michl (81)	2006	389	63,5	-
Touijer (46)	2008	222	-	58,5
Krambeck (42)	2009	564	61	62,8
Rocco (26)	2009	240	63	88,00
Médias estimadas		3960	60,80	70,76

PRR: prostatectomia radical retropúbica; PRL: prostatectomia radical laparoscópica; PRAR: prostatectomia radical auxiliada por robô

A idade parece exercer um impacto negativo sobre a continência e o grupo de PRR aberta, que apresentou o melhor resultado no seguimento do primeiro ano, teve a menor idade média (60,85 anos). Também devemos levar em consideração o fato de que esta comparação provavelmente é tendenciosa devido a enorme falta de dados do primeiro trimestre, especialmente no grupo de PR aberta. Tewari et al (28) em um estudo comparativo não randomizado também sugeriram que a PRAR apresenta uma

recuperação da continência mais precoce do que a PRR. De forma similar, a PRAR levou a um resultado de continência significativamente melhor do que a PRR na análise pareada de Rocco et al (26). Em contradição com resultados anteriores, vários estudos como os de Krambeck et al (42) demonstraram taxas de continência equivalentes para PRR 93,7% e PRAR 91,8% no primeiro ano de seguimento (P=0,344). O artigo de Toiuijer et al (46) mostrou uma diferença estatística significativa em favor da PRR; os pacientes submetidos a PRL apresentaram um risco duas vezes maior de se tornarem incontinentes. Entretanto, a análise cumulativa de Ficarra et al (25) sugere que as taxas de continência após PRR ou PRL são semelhantes. Ao comparar PRL e PRAR, o artigo de Joseph et al (47) também não encontrou diferenças nas taxas de continência num período de 6 meses de seguimento após a cirurgia. Finalmente, Parsons et al (27) mostraram ausência de diferença significativa entre PRL ou PRAR e PRR (risco relativo 1,07, 95% CI 0,75-1,5; P=0,70; diferença relativa 0,03, 95%CI - 0,06 a 0,12 , p= 0,49), após analisarem as taxas de continência em um ano de seguimento em quatro estudos comparativos. De qualquer modo, em geral, dispõe-se de poucos dados sobre a continência relativos a estudos que comparam PRAR a PRL ou PRR. Não é possível tirar conclusões expressivas se alguma técnica em particular é melhor para obtenção da continência. Felizmente, a grande maioria dos homens torna-se continente dentro de um ano após o procedimento cirúrgico (48).

Potência Sexual (Tabela 4)

A potência sexual é um dos resultados mais complexos e importantes que devem ser avaliados após PR. De forma semelhante ao que ocorre com a continência, não há definição clara, mas comumente aceita-se como a capacidade de obter uma ereção espontânea e/ou manutenção de uma ereção adequada para a relação sexual. Entretanto, como não existe padronização da avaliação pós-operatória da potência sexual, os pesquisadores utilizam diferentes formas para avaliar a potência. A maioria dos estudos utiliza alguma forma de questionário (International Index of Erectile Function, Expanded Prostate Cancer Index Composite) assim como entrevistas telefônicas e pessoais. Na ausência de métodos homogêneos para definição e avaliação da função erétil e satisfação sexual, a comparação entre as taxas de potência em diferentes estudos não consegue determinar qual técnica cirúrgica tem melhores resultados em relação a potência. A probabilidade de recuperar a potência depende do tempo (49); assim, é importante um seguimento mínimo de 12 a 18 meses. Estudos recentes sugerem que a função erétil continua a melhorar durante alguns anos após a prostatectomia radical (50). A maioria dos estudos utilizados nesta revisão não apresenta um período de seguimento longo e comumente registram as taxas aos 12 meses após a cirurgia, apesar de frequentemente não apresentarem informações relativas ao período de tempo inicial (1-3 meses). Consequentemente, pudemos analisar apenas as taxas de potência a médio prazo (1 ano). Quanto a potência no pós- operatório, numerosos fatores interferem, como a idade, a potência basal, a atividade sexual basal, a estabilidade de qualquer relacionamento, co-morbidades cardiovasculares e o uso de medicações. Apenas o fator idade foi considerado na maioria dos estudos. Outros fatores significativos como relacionamento com a parceira, comumente não são mencionados: um paciente que recuperou sua função sexual pode não ter uma parceira e como resultado não irá responder ao questionário ou a entrevista sobre se tiveram ou não relação sexual após a prostatectomia. Os pacientes mais jovens recuperam melhor sua função sexual, como foi demonstrado no grupo de laparoscopia com idade média de 58 anos e taxa de potência de 73,88% após 12 meses. Além disso, o tipo de prostatectomia (aberta, laparoscópica ou robótica) realizado, o tipo de procedimento conservador da inervação, a técnica cirúrgica utilizada durante a dissecção (técnica sem utilização de cautério) e a experiência do cirurgião também contribuem para o resultado final da potência sexual. Alguns estudos analisaram espe-

cificamente se realizaram a técnica conservadora de nervos, se bilateral ou unilateralmente, e as taxas de potência de cada subgrupo. Apesar dos procedimentos com conservação da inervação mostrarem, em geral, melhores resultados funcionais do que os com apenas conservação unilateral ou procedimentos com excisão de nervos, escolhemos avaliar apenas a taxa global de potência, pois a maioria dos estudos, especialmente no grupo de PR aberta, não apresentou esta informação. Obtivemos uma taxa de potência média total que foi muita próxima entre as três diferentes cirurgias, ao redor de 71% -74%, que representa um resultado bastante interessante para a população estudada. Ainda não está claro se existem diferenças nas taxas de potência após PRR, PRL, e PRAR. Apesar de termos observado resultados muito semelhantes, estudos diferentes relataram conclusões contraditórias. Krambeck et al (42) relataram taxas comparáveis de potência entre PRAR e PRR após um ano de seguimento (PRAR 70,0%, PRR 62,8%, P=0,081). De forma semelhante, Frota et al (44) concluíram que não existem estudos comparativos mostrando superioridade de uma técnica em relação às outras. Roumeguere et al (51) também relataram taxas comparáveis de potência após prostatectomia radical aberta versus laparoscópica após 1 ano, enquanto Nakimi et al (52) relataram retardo na recuperação da função sexual com a prostatectomia radical laparoscópica. Resultados de outros estudos, como o de Rocco et al (26), encontraram achados opostos e mostraram taxas de potência mais elevadas após PRAR do que PRR aos 3 ,6 e 12 meses (PRAR 31%, 43% e 61% respectivamente; PRR 18%, 31% e 41%, respectivamente; P=0,006, 0,045 e 0,003, respectivamente). Da mesma forma, Tewari et al (28) sugeriram uma recuperação mais precoce da potência após PRAR do que PRR.

CONCLUSÕES

Em relação à perda de sangue operatória e transfusões, parece que os resultados foram melhores para os pacientes operados por via laparoscópica e auxiliados por robô. Entretanto, em relação ao tempo de duração da cirurgia, os grupos compreendendo cirurgia aberta e robótica parecem apresentar tempo menor. Em relação às margens positivas, continência e potência, não parecem existir diferenças substanciais entre as três técnicas. Desta forma, não é possível confirmar a superioridade de qualquer uma das abordagens cirúrgicas em termos de resultado funcional e oncológico precoce, apesar de não ter sido realizada a análise estatística. Apesar de não serem estes os objetivos do presente estudo, diversos outros resultados (lesão tecidual, tempo de hospitalização, custos, qualidade de vida relacionada a saúde, recidiva e taxa de sobrevida livre de câncer) podem e devem ser avaliados no futuro, ao se comparar essas técnicas, levando em consideração que a avaliação dessas variáveis pode ser na maioria das vezes complexa ou extremamente subjetiva. A falta de estudos randomizados prospectivos impede conclusões definitivas. Desta forma, o desenho de estudo ideal para a comparação das três técnicas seria o de uma pesquisa na qual os pacientes seriam aleatoriamente tratados por estas técnicas, aplicando-se os mesmos caminhos e metodologias clínicas para a avaliação dos resultados, realizadas por cirurgiões de mesmo nível de experiência e habilidade. Uma coisa é certa: a seleção do melhor cirurgião, ao invés da melhor abordagem cirúrgica, é o aspecto mais crucial.

REFERÊNCIAS

1. Reiner WG, Walsh PC.: An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol. 1979; 121: 198-200.
2. Walsh PC, Donker PJ: Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol. 1982; 128: 492-7.
3. Myers RP: Improving the exposure of the prostate in radical retropubic prostatectomy: longitudinal bunching of the deep venous plexus. J Urol. 1989; 142: 1282-4.
4. Steiner MS, Morton RA, Walsh PC: Impact of ana-

tomical radical prostatectomy on urinary continence. J Urol. 1991; 145: 512-4; discussion 514-5.
5. Hollabaugh RS Jr, Dmochowski RR, Kneib TG, Steiner MS: Preservation of putative continence nerves during radical retropubic prostatectomy leads to more rapid return of urinary continence. Urology. 1998; 51: 960-7.
6. Steiner MS: Continence-preserving anatomic radical retropubic prostatectomy. Urology. 2000; 55: 427-35.
7. Walsh PC, Marschke PL: Intussusception of the reconstructed bladder neck leads to earlier continence after radical prostatectomy. Urology. 2002; 59: 934-8.
8. Walsh PC: Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life: a structured debate. J Urol. 2000; 163: 1802-7.
9. Montorsi F, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Zanni G, Briganti A, et al.: Improving the preservation of the urethral sphincter and neurovascular bundles during open radical retropubic prostatectomy. Eur Urol. 2005; 48: 938-45.
10. Graefen M, Walz J, Huland H: Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy. Eur Urol. 2006; 49: 38-48.
11. Schuessler WW, Kavoussi LR, Clayman RV, Vancaille T: Laparoscopic radical prostatectomy: initial case report. J Urol. 1992; 147: 246A.
12. Curto F, Benijts J, Pansadoro A, Barmoshe S, Hoepffner JL, Mugnier C, et al.: Nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: our technique. Eur Urol. 2006; 49: 344-52.
13. Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E, Rozet F, Vallancien G: Laparoscopic radical prostatectomy. Preliminary evaluation after 28 interventions. Presse Med. 1998; 27: 1570-4.
14. Bove P, Asimakopoulos AD, Kim FJ, Vespasiani G: Laparoscopic radical prostatectomy: a review. Int Braz J Urol. 2009; 35: 125-37; discussion 137-9.
15. Binder J, Kramer W: Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int. 2001; 87: 408-10.
16. Menon M, Tewari A, Peabody JO, Shrivastava A, Kaul S, Bhandari A, et al.: Vattikuti Institute prostatectomy, a technique of robotic radical prostatectomy for management of localized carcinoma of the prostate: experience of over 1100 cases. Urol Clin North Am. 2004; 31: 701-17.
17. Badani KK, Kaul S, Menon M: Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures. Cancer. 2007; 110: 1951-8.
18. Patel VR, Palmer KJ, Coughlin G, Samavedi S: Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: perioperative outcomes of 1500 cases. J Endourol. 2008; 22: 2299-305.
19. 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.
20. Artibani W, Fracalanza S, Cavalleri S, Iafrate M, Aragona M, Novara G, et al.: Learning curve and preliminary experience with da Vinci-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Urol Int. 2008; 80: 237-44.
21. Colombo JR Jr, Santos B, Hafron J, Gianduzzo T, Haber GP, Kaouk JH: Robotic assisted radical prostatectomy: surgical techniques and outcomes. Int Braz J Urol. 2007; 33: 803-9.
22. Rajan P, Turna B: New trends in minimally invasive urological surgery. Int Braz J Urol. 2009; 35: 514-20.
23. Guazzoni G, Cestari A, Naspro R, Riva M, Centemero A, Zanoni M, et al.: Intra- and peri-operative outcomes comparing radical retropubic and laparoscopic radical prostatectomy: results from a prospective, randomised, single-surgeon study. Eur Urol. 2006; 50: 98-104.
24. 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.
25. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al.: Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol. 2009; 55: 1037-63.
26. Rocco B, Matei DV, Melegari S, Ospina JC, Mazzoleni F, Errico G, et al.: Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis. BJU Int. 2009; 104: 991-5.
27. Parsons JK, Bennett JL: Outcomes of retropubic, laparoscopic, and robotic-assisted prostatectomy. Urol-

ogy. 2008; 72: 412-6.
28. Tewari A, Srivasatava A, Menon M; Members of the VIP Team: A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. BJU Int. 2003; 92: 205-10.
29. Farnham SB, Webster TM, Herrell SD, Smith JA Jr: Intraoperative blood loss and transfusion requirements for robotic-assisted radical prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy. Urology. 2006; 67: 360-3.
30. Hu JC, Nelson RA, Wilson TG, Kawachi MH, Ramin SA, Lau C, Crocitto LE: Perioperative complications of laparoscopic and robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. J Urol. 2006; 175: 541-6; discussion 546.
31. Lepor H: Status of radical prostatectomy in 2009: is there medical evidence to justify the robotic approach? Rev Urol. 2009; 11: 61-70.
32. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC: Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. Urol Clin North Am. 2001; 28: 555-65.
33. Pfitzenmaier J, Pahernik S, Tremmel T, Haferkamp A, Buse S, Hohenfellner M: Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? BJU Int. 2008; 102: 1413-8.
34. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. J Urol. 2002; 167: 528-34.
35. Epstein JI: Pathologic assessment of the surgical specimen. Urol Clin North Am. 2001; 28: 567-94.
36. Shah O, Robbins DA, Melamed J, Lepor H: The New York University nerve sparing algorithm decreases the rate of positive surgical margins following radical retropubic prostatectomy. J Urol. 2003; 169: 2147-52.
37. Shah O, Melamed J, Lepor H: Analysis of apical soft tissue margins during radical retropubic prostatectomy. J Urol. 2001; 165: 1943-8; discussion 1948-9.
38. Atug F, Castle EP, Srivastav SK, Burgess SV, Thomas R, Davis R: Positive surgical margins in robotic-assisted radical prostatectomy: impact of learning curve on oncologic outcomes. Eur Urol. 2006; 49: 866-71; discussion 871-2.
39. Patel VR, Tully AS, Holmes R, Lindsay J: Robotic radical prostatectomy in the community setting--the learning curve and beyond: initial 200 cases. J Urol. 2005; 174: 269-72.
40. 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.
41. Schroeck FR, Sun L, Freedland SJ, Albala DM, Mouraviev V, Polascik TJ, et al.: Comparison of prostate-specific antigen recurrence-free survival in a contemporary cohort of patients undergoing either radical retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int. 2008; 102: 28-32.
42. Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Myers RP, Blute ML, et al.: Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. BJU Int. 2009; 103: 448-53.
43. Hu JC, Wang Q, Pashos CL, Lipsitz SR, Keating NL: Utilization and outcomes of minimally invasive radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2008; 26: 2278-84.
44. 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.
45. Smith JA Jr, Herrell SD: Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: do minimally invasive approaches offer significant advantages? J Clin Oncol. 2005; 23: 8170-5.
46. Touijer K, Eastham JA, Secin FP, Romero Otero J, Serio A, Stasi J, et al.: Comprehensive prospective comparative analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005. J Urol. 2008; 179: 1811-7; discussion 1817.
47. Joseph JV, Vicente I, Madeb R, Erturk E, Patel HR: Robot-assisted vs pure laparoscopic radical prostatectomy: are there any differences? BJU Int. 2005; 96: 39-42.
48. Lepor H, Kaci L: The impact of open radical retropubic prostatectomy on continence and lower urinary

tract symptoms: a prospective assessment using validated self-administered outcome instruments. J Urol. 2004; 171: 1216-9.

49. Hong EK, Lepor H, McCullough AR: Time dependent patient satisfaction with sildenafil for erectile dysfunction (ED) after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy (RRP). Int J Impot Res. 1999; 11(Suppl 1): S15-22.
50. Miller DC, Sanda MG, Dunn RL: Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: HRQOL changes 4 to 8 years following brachytherapy, external radiation and radical prostatectomy. J Urol. 2004; 171: 312A.
51. Roumeguere T, Bollens R, Vanden Bossche M, Rochet D, Bialek D, Hoffman P, et al.: Radical prostatectomy: a prospective comparison of oncological and functional results between open and laparoscopic approaches. World J Urol. 2003; 20: 360-6.
52. Namiki S, Egawa S, Baba S, Terachi T, Usui Y, Terai A, et al.: Recovery of quality of life in year after laparoscopic or retropubic radical prostatectomy: a multi-institutional longitudinal study. Urology. 2005; 65: 517-23.
53. Zorn KC, Gofrit ON, Orvieto MA, Mikhail AA, Galocy RM, Shalhav AL, et al.: Da Vinci robot error and failure rates: single institution experience on a single three-arm robot unit of more than 700 consecutive robot-assisted laparoscopic radical prostatectomies. J Endourol. 2007; 21: 1341-4.
54. Chan RC, Barocas DA, Chang SS, Herrell SD, Clark PE, Baumgartner R, et al.: Effect of a large prostate gland on open and robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int. 2008; 101: 1140-4.
55. Murphy DG, Kerger M, Crowe H, Peters JS, Costello AJ: Operative details and oncological and functional outcome of robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: 400 cases with a minimum of 12 months follow-up. Eur Urol. 2009; 55: 1358-66.
56. Ham WS, Park SY, Rha KH, Kim WT, Choi YD: Robotic radical prostatectomy for patients with locally advanced prostate cancer is feasible: results of a single-institution study. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2009; 19: 329-32.
57. Martina GR, Giumelli P, Scuzzarella S, Remotti M, Caruso G, Lovisolo J: Laparoscopic extraperitoneal radical prostatectomy--learning curve of a laparoscopy-naive urologist in a community hospital. Urology. 2005; 65: 959-63.
58. Rozet F, Galiano M, Cathelineau X, Barret E, Cathala N, Vallancien G: Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: a prospective evaluation of 600 cases. J Urol. 2005; 174: 908-11.
59. Lein M, Stibane I, Mansour R, Hege C, Roigas J, Wille A, et al.: Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies-experience at the Charité Hospital Berlin, Campus Mitte. Eur Urol. 2006; 50: 1278-82; discussion 1283-4.
60. Eden CG, Neill MG, Louie-Johnsun MW: The first 1000 cases of laparoscopic radical prostatectomy in the UK: evidence of multiple 'learning curves'. BJU Int. 2009; 103: 1224-30.
61. Mariano MB, Tefilli MV, Fonseca GN, Goldraich IH: Laparoscopic radical prostatectomy: 10 years experience. Int Braz J Urol. 2009; 35: 565-71; discussion 571-2.
62. Gosseine PN, Mangin P, Leclers F, Cormier L: Pure laparoscopic versus robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: comparative study to assess functional urinary outcomes. Prog Urol. 2009; 19: 611-7.
63. Stolzenburg JU, Kallidonis P, Minh D, Dietel A, Häfner T, Dimitriou D, et al.: Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: evolution of the technique and experience with 2400 cases. J Endourol. 2009; 23: 1467-72.
64. Hsu EI, Hong EK, Lepor H: Influence of body weight and prostate volume on intraoperative, perioperative, and postoperative outcomes after radical retropubic prostatectomy. Urology. 2003; 61: 601-6.
65. Han M, Partin AW, Chan DY, Walsh PC: An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. J Urol. 2004; 171: 23-6.
66. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, Antenor JA, Han M, Catalona WJ: Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol. 2004; 172: 2227-31.
67. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona

WJ: Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. J Urol. 2004; 172: 910-4.
68. Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ, Slezak JM, Myers RP, Blute ML: The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. J Urol. 2004; 172: 1328-32.
69. Saranchuk JW, Kattan MW, Elkin E, Touijer AK, Scardino PT, Eastham JA: Achieving optimal outcomes after radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2005; 23: 4146-51.
70. Jurczok A, Zacharias M, Wagner S, Hamza A, Fornara P: Prospective non-randomized evaluation of four mediators of the systemic response after extraperitoneal laparoscopic and open retropubic radical prostatectomy. BJU Int. 2007; 99: 1461-6.
71. Joseph JV, Rosenbaum R, Madeb R, Erturk E, Patel HR: Robotic extraperitoneal radical prostatectomy: an alternative approach. J Urol. 2006; 175: 945-50; discussion 951.
72. Mottrie A, Van Migem P, De Naeyer G, Schatteman P, Carpentier P, Fonteyne E: Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: oncologic and functional results of 184 cases. Eur Urol. 2007; 52: 746-50.
73. Borin JF, Skarecky DW, Narula N, Ahlering TE: Impact of urethral stump length on continence and positive surgical margins in robot-assisted laparoscopic prostatectomy. Urology. 2007; 70: 173-7.
74. van der Poel HG, de Blok W, Joshi N, van Muilekom E: Preservation of lateral prostatic fascia is associated with urine continence after robotic-assisted prostatectomy. Eur Urol. 2009; 55: 892-900.
75. Lepor H, Kaci L: The impact of open radical retropubic prostatectomy on continence and lower urinary tract symptoms: a prospective assessment using validated self-administered outcome instruments. J Urol. 2004; 171: 1216-9.
76. Jacobsen NE, Moore KN, Estey E, Voaklander D: Open versus laparoscopic radical prostatectomy: a prospective comparison of postoperative urinary incontinence rates. J Urol. 2007; 177: 615-9.
77. Tewari A, Rao S, Martinez-Salamanca JI, Leung R, Ramanathan R, Mandhani A, et al.: Cancer control and the preservation of neurovascular tissue: how to meet competing goals during robotic radical prostatectomy. BJU Int. 2008; 101: 1013-8.
78. Link RE, Su LM, Sullivan W, Bhayani SB, Pavlovich CP: Health related quality of life before and after laparoscopic radical prostatectomy. J Urol. 2005; 173: 175-9; discussion 179.
79. Rassweiler J, Wagner AA, Moazin M, Gözen AS, Teber D, Frede T, et al.: Anatomic nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy: comparison of retrograde and antegrade techniques. Urology. 2006; 68: 587-91; discussion 591-2.
80. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL: Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. Urology. 2000; 55: 58-61.
81. Michl UH, Friedrich MG, Graefen M, Haese A, Heinzer H, Huland H: Prediction of postoperative sexual function after nerve sparing radical retropubic prostatectomy. J Urol. 2006; 176: 227-31.

Aceito após revisão
em 26 de junho de 2010

Endereço para correspondência:
Dr. Frederico Ferronha
Serviço de Urologia do Hospital de Sao José
Centro Hospitalar de Lisboa Central
Rua José António Serrano, 1150-199 Lisboa, Portugal
Telephone: + 35 1 91 348-1339
E-mail: f.ferronha@gmail.com

COMENTÁRIO EDITORIAL

A prostatectomia radical aberta é o padrão-ouro e o tratamento mais disseminado para o câncer da próstata clinicamente localizado.

Com a maior disponibilização das técnicas de prostatectomia radical minimamente invasivas, debate-se muito sobre qual o tratamento padrão para

o tratamento do câncer localizado da próstata.

Tendo em vista a ausência de estudos randomizados prospectivos que comparem as diferentes técnicas, os resultados devem ser avaliados baseados em séries publicadas por centros que realizam as três técnicas.

A perda de sangue operatória e o risco de transfusão são inferiores nas abordagens laparoscópica e auxiliada por robótica. O tempo cirúrgico geralmente é menor na cirurgia aberta e no grupo auxiliado por robô. Em relação a margens positivas, continência e potência sexual, não existem diferenças significativas entre as técnicas.

Conforme os autores concluíram perfeitamente, "a falta de estudos randomizados prospectivos impede conclusões definitivas. Desta forma, o desenho de estudo ideal para a comparação das três técnicas seria o de uma pesquisa na qual os pacientes seriam aleatoriamente tratados por estas técnicas, aplicando-se os mesmos caminhos e metodologias clínicas para a avaliação dos resultados, realizadas por cirurgiões de mesmo nível de experiência e habilidade. Uma coisa é certa: a seleção do melhor cirurgião, ao invés da melhor abordagem cirúrgica, é o aspecto mais crucial".

Mais pesquisas são necessárias para examinar as técnicas específicas utilizadas por cirurgiões experientes que estejam associadas com melhores resultados.

REFERÊNCIAS:

1. Finkelstein J, Eckersberger E, Sadri H, Taneja SS, Lepor H, Djavan B: Open Versus Laparoscopic Versus Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy: The European and US Experience. Rev Urol. 2010; 12: 35-43.

2. 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.

Dr. Mauricio Rubinstein
Departamento de Urologia
Rua Mariz e Barros, 775 - 1º andar - Urologia
Rio de Janeiro, RJ, 20270-004, Brazil
E-mail: mrubins74@hotmail.com

COMENTÁRIO EDITORIAL

O objetivo dos autores de comparar os resultados das prostatectomias aberta, laparoscópica e auxiliada por robótica, é extremamente desafiador. Os resultados deste estudo revelam achados consistentes com os de qualidade de evidência na literatura. Após uma década da introdução da técnica de prostatectomia radical auxiliada por robótica, a qualidade dos dados é embaraçosa, tornando quase impossível a obtenção de alguma conclusão sobre a extensa revisão de publicações realizada pelos autores. Justifica-se aqui a sugestão de estudos controlados randomizados. Entretanto, um tópico ainda mais importante não deve ser esquecido: a enorme falta de dados não randomizados de alta qualidade. Os autores informaram as diversas dificuldades de seu estudo, com ênfase na coleta dos dados, na definição dos resultados e no relato na literatura. Ainda, aparentemente os resultados relatados são na sua maioria oriundos de instituições acadêmicas, com elevado número de casos e de cirurgiões altamente treinados e não podem ser generalizados para outros ambientes.

A procura da melhor abordagem para a prostatectomia radical deve levar em consideração diversos aspectos, como resultados oncológicos,

funcionais e de qualidade de vida, assim como a experiência do cirurgião, e o aspecto mais desafiador, o dos custos do cuidado médico. A obtenção de dados de alta qualidade com definições precisas e uniformes é de importância vital, já que permite uma análise precisa da experiência do cirurgião e permite uma comparação direta com outros ambientes de trabalho. Até que tais dados estejam disponíveis, não se pode afirmar sobre a superioridade ou equivalência de nenhuma abordagem.

Dr. Matvey Tsivian
Associado pós –doutorando
Divisão de Urologia
Departamento de Cirurgia
Duke University Medical Center
E-mail: matvey.tsivian@duke.edu

Dr. Alexander Tsivian
Dept. of Urologic Surgery,
Wolfson Medical Center,
Holon, and Sackler Faculty of Medicine,
Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

COMENTÁRIO EDITORIAL

Através da revisão sistemática da literatura internacional, os autores não encontraram diferenças significativas entre os resultados obtidos pela prostatectomia aberta retropúbica, laparoscópica pura ou auxiliada por robótica. As diferenças encontradas nos detalhes apenas reforçam a conclusão principal – não existem diferenças entre as três técnicas aplicadas em mais de 44.000 pacientes analisados. Apesar da técnica robótica estar em evidência, não existem bases científicas sólidas para sua alegada superioridade, como outros demonstraram (1).

A grande falta neste artigo foi a de não ter incluído na análise a cirurgia perineal. Os resultados da cirurgia perineal são competitivos em relação às outras técnicas e mereceria uma comparação numa revisão sistematizada como a realizada no presente trabalho (2).

A cirurgia laparoscópica pura e a cirurgia retropúbica apresentam altas taxas de complicações, mesmo quando realizadas por especialistas (3). A verdade final sobre o tratamento do câncer da próstata ainda está para ser revelada.

REFERÊNCIAS

1. Reiner WG, Walsh PC.: An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol. 1979; 121: 198-200.
2. Walsh PC, Donker PJ: Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol. 1982; 128: 492-7.
3. Myers RP: Improving the exposure of the prostate

Dr. Lisias N. Castilho
Universidade Católica de Campinas
Campinas, SP, Brasil
E-mail: lisias@dglnet.com.br

Artigo de Revisão
International Braz J Urol
Vol 37 (2): 30-49, Março-Abril de 2011

Radioterapia e Privação de Andrógenos (Bloqueio Androgênico) no Tratamento do Câncer da Próstata de Alto Risco

Alan Dal Pra, Fabio L. Cury, Luis Souhami

Departamento de Oncologia, Divisão de Radiação Oncológica, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec

RESUMO

A associação de radioterapia (RT) e privação de andrógenos para pacientes com câncer da próstata de alto risco é comumente aceita como o tratamento padrão entre os uro-oncologistas. Os estudos pré-clínicos forneceram as bases para a utilização desta associação. Adicionalmente , os resultados dos estudos de fase 3 utilizando doses convencionais de RT apóiam a abordagem combinada. Outros estudos de fase 3 mostraram também um benefício da utilização de doses mais elevadas de RT; entretanto, o papel da privação de andrógenos neste contexto ainda não está esclarecido. O tempo ideal de duração da privação de andrógenos, tanto neo-adjuvante como na forma adjuvante, ainda está sob investigação. Este artigo revisa criticamente os dados sobre a utilização de RT associada a privação de andrógenos para o tratamento do câncer da próstata de alto risco com ênfase nos resultados dos estudos de fase 3.

Palavras-chave: *neoplasia da próstata; alto risco; radioterapia; tratamento hormonal, tratamento de privação de andrógenos; tratamento combinado*

INTRODUÇÃO

Apesar da variabilidade mundial nas taxas de incidência, o câncer da próstata (CP) permanece como uma das neoplasias mais frequentes e constitui uma das causas principais de morte por câncer (1). Apesar do alto controle tumoral e das taxas de sobrevida observadas em pacientes com fatores prognósticos favoráveis, 15 a 20% dos tumores apresentam características desfavoráveis na ocasião do diagnóstico, responsáveis pela maior agressividade da doença (2).

A definição de câncer da próstata de alto risco difere de acordo com as diferentes classificações de risco, porém mais comumente envolve concentrações de PSA acima de 20ng/mL, doença T3-T4 ou escore de Gleason (SG) superior a 7. As principais opções de tratamento para este grupo de pacientes incluem a radioterapia (RT) associada à privação de andrógenos (ADT – "androgen deprivation therapy") ou a prostatectomia radical em casos selecionados.

A RT é utilizada há décadas no tratamento do CP; entretanto, sabe-se que aproximadamente um terço de todos os pacientes com doença clinicamente localizada tratados apenas com RT apresentam recidiva dentro de 5 anos após o tratamento (3). Se analisarmos apenas a doença de alto risco, estes números são ainda mais significativos. Consequentemente, as tentativas de aprimorar os resultados do tratamento são essenciais para este grupo de pacientes. As alternativas possíveis para melhorar os resultados da RT incluem, entre outras, o uso de altas doses de irradiação e uso de agentes que otimizam os efeitos da radiação.

Desde a publicação do médico canadense, Dr. Charles B. Huggins, que mostrou que as células do câncer da próstata dependem do estímulo de andrógenos para seu crescimento(4), a utilização do bloqueio androgênico foi amplamente explorada no tratamento do CP. A ablação farmacológica de andrógenos possui algumas vantagens sobre a orquiectomia, incluindo a possibilidade de recuperação da testosterona após a suspensão da medi-

cação assim como a ausência de possíveis efeitos psicológicos relacionados a remoção dos testículos. Atualmente, existem duas diferentes classes de medicamentos utilizadas para reduzir as concentrações de andrógenos: os agonistas do hormônio de liberação do hormônio luteinizante (LH-RH), que são os mais comumente utilizados, os antagonistas do LH-RH e os anti-androgênios. O uso de estrógenos na forma de dietilestilbestrol (DES) foi associado ao aumento de risco de eventos tromboembólicos e cardiovasculares, e consequentemente foi praticamente abandonado como forma de supressão de andrógenos (5,6).

Vários estudos de fase 3 comprovaram os benefícios de ADT para pacientes com metástases (7,8). Numa tentativa de melhorar os resultados na doença não metastática, o uso de ADT associado a RT tem sido estudado há várias décadas (9). O objetivo deste artigo é o de fazer uma revisão crítica dos principais estudos randomizados sobre radioterapia externa associada a ADT para o tratamento do CP de alto risco.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados desta revisão foram identificados através de uma pesquisa estruturada no MEDLINE até 31 de maio de 2010. A pesquisa foi feita associando os termos "câncer da próstata", alto risco", "radioterapia", "hormônios", "privação de andrógenos", "escalonamento de dose", "estudo randomizado" e "fase 3". Foram consideradas apenas as publicações em inglês. Todos os estudos randomizados que envolveram o uso de agonista de LH-RH com RT externa para CP não metastático de alto risco (braço experimental) em comparação com RT isolada (braço padrão) foram incluídos e revisados. Também foi realizada a pesquisa de estudos que incluíram radioterapia externa e tratamento hormonal versus tratamento hormonal isolado. Os resumos relevantes de encontros médicos também foram considerados para análise. Outras opções de supressão hormonal como a castração cirúrgica (10) e o tratamento com estrógenos orais (9) não foram incluídas nesta revisão devido ao seu padrão irreversível de castração e conhecido padrão de toxicidade, respectivamente. O único estudo que utilizou bicalutamida como método de ADT também foi excluído da análise, pois não foi um estudo desenhado especificamente para comparar RT versus RT e ADT, mas um estudo que comparou bicalutamida isolada versus a mesma mais um tratamento curativo (11,12). Para avaliar os dados que apoiaram o uso de ADT com altas doses de RT, os estudos randomizados de escalonamento de doses também foram revisados (13-17).

Nesta revisão adotamos a seguinte definição de extratificação de risco da "Genito Urinary Radiation Oncologists of Canada" (18): baixo risco $\leq$T2a, PSA $\leq$10 ng/mL e SG<7 , risco intermediário T2b-T2c, ou PSA 10-20ng/dL ou SG 7 e alto risco $\geq$T3a, PSA >20 ou SG>7.

BASES BIOLÓGICAS PARA O TRATAMENTO COMBINADO

Diversos estudos experimentais delinearam os benefícios potenciais da combinação de ADT com RT. Um estudo dose-resposta de Zietman e colaboradores (19,20) demonstrou que a privação de andrógenos na forma de orquiectomia reduz a dose de RT necessária para controlar 50% do tumor (TCD50). Nesse estudo, camundongos nude com aloenxerto de adenocarcinoma Shionogi foram tratados com RT com e sem orquietomia em diferentes sequências temporais. Eles descreveram que a associação de RT e ADT levou a um melhor controle do tumor, e que a ocasião da ADT exerce um papel importante na eficácia deste tratamento combinado. A orquiectomia 12 dias antes da radioterapia (neoadjuvante) produziu um declínio significativamente maior no TCD50 do que quando realizada durante ou após RT.

Em outro estudo, Kaminski e colaboradores (21) também relataram um aumento global de células que matam tumor ("tumor-cell killing") totais em modelos animais e adicionalmente um tempo de duplicação maior nas células sobreviven-

tes de CP após o tratamento neoadjuvante . Em seu experimento, ratos com linhagens de células de CP do Rato Dunning foram tratados com RT e ADT temporária (orquiectomia seguida de reposição de testosterona) em diferentes sequências temporais. ADT temporária por 14 dias antes da RT resultou em um aumento significativo do tempo de crescimento do tumor comparado a RT administrada durante os 14 dias de ADT ou quando a RT foi administrada antes de 14 dias de ADT. A hipótese deste estudo é que existe um efeito prolongado sobre o crescimento do tumor após o tratamento neoadjuvante com ADT mesmo após a restauração dos níveis de andrógenos.

O efeito da hipóxia no CP foi estudado extensivamente nos anos mais recentes. É conhecido o fato de que as concentrações baixas de oxigênio no CP estão associadas a falhas de tratamento e mau prognóstico (22). Os tumores da próstata em geral apresentam um padrão errático e ineficiente de vascularização, que leva a hipóxia intermitente ou crônica (23). Uma oxigenação tecidual inadequada é o primeiro desencadeante para angiogênese, pois leva a um aumento de diversos fatores angiogênicos incluindo o Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF – "Vascular Endothelial Growth Factor") e seus receptores (24). A privação de andrógenos parece diminuir a expressão de VEGF causando apoptose de células endoteliais e consequentemente diminuição da vascularização. Deste modo, ADT pode exercer um papel em uma "normalização" pelo menos transitória da vascularização do tumor não apenas por reduzir o número de vasos tumorais imaturos, porosos, mas também pela morte de células peri-vasculares causando diminuição da pressão intersticial (25-27). Nesta área, foi demonstrado que as medidas da eficácia vascular como a densidade microvascular (28,29) e a morfologia vascular (30) são fatores de previsão promissores dos resultados clínicos. Como resultado da ADT, demonstrou-se uma diminuição da resistência vascular utilizando ultrassom Doppler (31,32). Milosevic e colaboradores (33) ao estudarem 237 pacientes com CP relataram uma heterogeneidade significativa da oxigenação da próstata, com uma variação da pO2 mediana de 0 a 75 mmHg. Adicionalmente, eles foram os primeiros autores a comprovar clinicamente que a ADT aumenta a oxigenação do CP. Assim, apesar de estarem longe de uma compreensão completa do fenômeno, os efeitos sobre a vascularização tecidual e hipóxia parecem contribuir de forma importante para o efeito aditivo encontrado com o tratamento combinado.

A combinação de ADT e radioterapia leva a um aumento de morte de células apoptóticas e melhora tanto a vascularização do tumor como a oxigenação tecidual e este efeito sinérgico potencial pode explicar as diferenças nos resultados nas casuísticas cirúrgicas.

Sistemicamente, ADT pode prevenir a disseminação de micrometástases devido a inibição da síntese de DNA e proliferação celular assim como aumento da taxa de apoptose (34). Existe também alguma evidência de resposta do sistema imune tumoricida desencadeada pela supressão dos andrógenos (35). Apesar de vários estudos pré-clinicos fornecerem uma base teórica para prescrição de ADT, vários mecanismos ainda necessitam de maior elucidação.

ESTUDOS DE FASE 3 DE RADIOTERAPIA COM OU SEM TRATAMENTO COM PRIVAÇÃO DE ANDRÓGENOS

A maioria dos estudos não define as opções de tratamento de acordo com as categorias de risco, e agrupa todos os pacientes. Nestas situações, nós calculamos sempre que possível a proporção do grupo de doença de alto risco com base nas informações sobre as características dos pacientes (estadiamento clínico, concentração de PSA e escore de Gleason) contidos no texto do artigo. Para esta revisão, dividimos os estudos em dois grupos: os que iniciaram o tratamento hormonal (TH) antes da radioterapia (estudos neo-adjuvantes) e estudos que avaliaram a utilização de TH após RT (estudos adjuvantes). A partir deste estudos, enfatizaremos

o grupo de pacientes com características de alto risco quanto a falha no tratamento.

Estudos neo-adjuvantes

Cinco estudos randomizados compararam diretamente a utilização de ADT antes e durante a RT com a RT isolada (Tabela 1). Além de terem sido realizados em épocas diferentes, estes estudos diferiram em vários outros aspectos incluindo a seleção de pacientes, esquema e duração do TH , administração de RT e definição dos pontos de discussão dos tratamentos. Estes aspectos serão discutidos detalhadamente a seguir.

RTOG86-10

Este estudo (36,37) foi o primeiro a avaliar a hipótese de que o tratamento adjuvante de curto prazo com ADT associado à radioterapia poderia

Tabela 1. *Estudos completos defase III do tratamento neoadjuvante de privação de andrógenos.*

Estudo	No de Pacientes	% aproximada de Alto Risco	RT (Gy)	Seguimento mediano (anos)	Esquema	Falha Local	bNED	Sobrevida totall
RTOG 8610 (37)	456	70	65-70	13.2 11.9	RTisolada RT + 4meses HT	10anos p=.18‡	10anos 20 p=.0001 35	10anos 34 p=.12 42
Quebec L-101 (38)	161	30	64	5	RTisolada RT + 3meses HT RT + 10meses TH	NR	7anos 42 p<.05† 66 69	NR
D'Amico (40)	206	20	70	7.6	RTisolada RT + 6meses HT	NR	5anos 55 p<.05 79	8anos 61 p=.01 74
TROG 96-01 (42)	802	84	66	5.9	RTisolada RT + 3meses TH RT + 6meses TH	5anos 28 p<.05† 17 12	5anos 38 p<.05† 52 56	NR
RTOG 9408 (43)	1979	11	66	9.2 9.1	RTisolada RT + 4meses TH	2anosϒ 39 p=.001 21	10anos 59 p=.01 74	10anos 57 p=.03 62

RT = radioterapia; Bned = sem evidência bioquímica de doença; TH = tratamento hormonal; NR- não relatada.
‡ = sem taxas de falha fornecidas † = sem diferença estatística significativa entre os braços utilizando tratamento hormonal, ϒ = re-biópsias positivas em 2 anos

melhorar os resultados do tratamento de pacientes com doença avançada localmente. Entre 1987 a 1991, 456 pacientes com doença volumosa T2-T4 (tumor palpável ≥ 5x5cm) foram randomizados para receber ADT com goserelina e flutamida por 2 meses antes e 2 meses concomitantemente com RT ou para serem submetidos apenas a RT isolada. A maioria dos pacientes incluídos apresentava doença de alto risco. Apesar de ter sido realizado antes da era do PSA, para os 29% que dispunham de medidas de PSA a concentração mediana pré-tratamento era de 26,3 ng/mL. Após uma revisão patológica centralizada, 66% foram considerados como portadores do escore de Gleason ≥7. A sobrevida global aos 10 anos não foi estatisticamente diferente entre o grupo de tratamento combinado e o grupo controle (42,6% vs 33,8% respectivamente , p=0,12) (37). Entretanto, as mortes resultantes do CP em 8 e 10 anos foram significativamente reduzidas com o tratamento de curta duração com TH, 23% vs 33% (p=0,05) e 23% vs 36% (p=0,01), respectivamente. Deve-se observar que este resultado positivo baseou-se em uma revisão histopatológica centralizada e não no SG institucional original em que foi baseada a randomização.

QUEBEC L-101

O estudo Quebec L-101 (38) distribuiu randomicamente 161 pacientes com estadio clínico T2-T3 para RT isolada, ou a 3 meses de tratamento neo-adjuvante antes da RT, ou a três meses de ADT antes, 2 meses durante e 5 meses após a RT. Trinta por cento dos pacientes tinham tumores T3, 25% SG 7 ou mais e valores medianos de PSA que variaram entre 9 e 12 ng/mL; assim, a população de alto risco constituía apenas uma pequena parte do estudo. No seguimento mediano de 5 anos, o controle atuarial bioquímico de 7 anos foi estatisticamente melhor para ambos os grupos que receberam ADT do que o grupo de RT isolada. Entretanto, não houve diferenças significativas entre os dois braços que receberam ADT (p=0,6)

Estudo D'Amico

D'Amico e colaboradores (39,40) compararam 6 meses de ADT total (2 meses antes, durante e após RT) a RT isolada. Duzentos e seis pacientes com estadio clínico T1b-2bN0M0 e pelo menos um fator prognóstico não favorável participaram do estudo. Os fatores prognósticos não favoráveis incluíram PSA>10ng/mL (máximo,40ng/mL), SG 7-10, evidência de extensão extracapsular ou invasão da vesícula seminal por exame de ressonância magnética endoretal. A maioria dos pacientes (79%) foram classificados como de CP de risco intermediário e os demais como de alto risco. Os que receberam RT combinada a ADT apresentaram uma melhora estatística na sobrevida global aos 8 anos (74% vs 61%, p=0,01). Em uma análise pós-randomização do estudo, os autores avaliaram o benefício da ADT por grupo de risco (41). Tanto os pacientes no grupo de risco intermediário como no grupo de alto risco apresentaram melhora na sobrevida total, apesar de para o último grupo a diferença ser apenas marginalmente significativa (p=0,06) . Este resultado pode estar relacionado ao pequeno número de pacientes de alto risco, cerca de 44, incluídos neste estudo.

TROG9601

O estudo do grupo "Trans-Tasman Radiation Oncology Group" (TROG) 9601 (42) incluiu cerca de 83% pacientes de alto risco. Entre os 818 pacientes incluídos, 38% tinham PSA ≥ 20ng/mL, 40% tinham doença T3-T4 e 17% tinham SG ≥8. Os pacientes foram randomizados para RT isolada, 3 meses de ADT total e RT e ADT neo-adjuvante iniciada 2 meses antes da RT ou 6 meses de ADT total com ADT neo-adjuvante iniciada 5 meses antes da RT. Em ambos os braços utilizando ADT, houve melhora no controle bioquímico e local. Não foi demonstrada melhora estatisticamente significativa na sobrevida total entre os braços de tratamento; entretanto, foi observada uma tendência a aumento de benefício com o au-

mento do SG e das concentrações de PSA. Seis meses de ADT reduziram a probabilidade de morte relacionada ao câncer (HR=0,56, 95%CI, 0,32 a 0,98, p=0,04).

RTOG 9408

RTOG 9408 (43) discutiu se um tratamento breve com ADT (mesmo esquema utilizado no RTOG8610) melhora a taxa de sobrevida global em CP localizado (T1b-T2b, PSA ≤20ng/mL e sem envolvimento de linfonodos). Os pacientes de risco intermediário representaram a maioria dos pacientes avaliados (54%) seguidos por de baixo risco (35%) e uma minoria de pacientes com alto risco (11%).

A associação do tratamento hormonal à RT melhorou a sobrevida total em 10 anos de 57% para 62% (p=0,03). Entretanto, uma análise de subgrupo gerada por hipótese de categoria de risco não demonstrou haver uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global ou na sobrevida doença específica com a associação de 4 meses de TH para os pacientes de alto risco. O pequeno número de pacientes de alto risco pode explicar a ausência de benefício para estes pacientes.

Nos estudos anteriores, algumas diferenças no esquema de RT devem ser ressaltadas. Eles diferiram significativamente em termos de volume de alvo clínico (CTV – "clinical target volume"). Nos estudos RTOG 8610 e 9408 (37,43), RT foi administrada tipicamente de forma eletiva a pelve como um todo em uma dose de 44-46 Gy com o volume alvo da próstata otimizado para uma dose total de 65-70 Gy. No estudo TROG 9601 (42) e no estudo de D'Amico e colaboradores(40), os linfonodos pélvicos claramente não foram incluídos no CTV. No estudo TROG 9601, RT foi administrada à próstata e às vesículas seminais numa dose total de 66Gy, enquanto no estudo D'Amico e colaboradores foram administradas 45Gy na próstata e nas vesículas seminais seguidos de 22Gy ao volume prostático isolado.

Também foram utilizados critérios diferentes de falha bioquímica pós- radioterapia, tornando a comparação direta entre as casuísticas difícil ou inapropriada. Os únicos estudos que utilizaram o critério Phoenix recém adotado "nadir PSA+2ng/mL" (44) foram o TROG 96-01 e RTOG 94-8.

Em resumo, o uso de tratamento neo-adjuvante TH associado à RT consistentemente melhorou os resultados em diferentes estudos clínicos. Dois estudos randomizados mostraram benefício inequívoco sobre a sobrevida total para o tratamento neo-adjuvante; entretanto, eles incluíram apenas uma pequena parte de pacientes de alto risco, utilizaram pontos de discussão do tratamento distintos e os tratamentos variaram significativamente entre os estudos tornando a interpretação objetiva dos resultados bastante difícil. A partir dos dados disponíveis, parece que o tratamento hormonal de curto prazo, quando associado a RT, é um tratamento inadequado para pacientes com CP de alto risco.

ESTUDOS ADJUVANTES

Quatro estudos randomizados compararam TH adjuvante pós-RT com nenhum tratamento posterior (38,45-50). A tabela 2 apresenta os detalhes destes estudos. Um estudo utilizando bicalutamida como forma de TH (11) não foi incluído nesta análise. De maneira similar aos estudos neo-adjuvantes previamente descritos, os estudos com TH adjuvante também diferem em vários aspectos.

EORTC22863

No estudo da "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) 22863, 415 pacientes com T1-2 e grau histopatológico 3 da Organização Mundial de Saúde (9%) ou T3-4 de qualquer grau histopatológico, N0-1 (91%) foram randomizados para RT isolada versus RT mais ADT concomitante e adjuvante. Os

Tabela 2. *Estudos completos de fase III do tratamento adjuvante de privação de andrógenos*

Estudo	No de Pacientes	% aproximada de alto risco	RT (Gy)	Seguimento mediano (anos)	Esquema	Falha Local		bNED		Metástases à distância		Sobrevida Total	
RTOG 85-31 (46)	945	100	65-70	7.6		10anos		10anos		10anos		10anos	
					RTisolada	38	p<.05	9	p=.0001	39	p=.0001	39	p=.002
					RT+ TH por toda a vida	23		31		24		49	
EORTC 22863 (48)	415	100	70	5.5		5anos		5anos		5anos		5anos	
					RTisolada	7	p<.05	45	p<.05	29	p<.05	62	p=.00002
					RT + 36meses TH	1		76		10		78	
RTOG 92-02 (50)	1554	>55	70	5.8		10anos		10anos		10anos		10anos	
					RT + 4meses TH	22	p<.05	32	p<.05	23	p<.05	51	p=.36
					RT + 24meses TH	12		48		15		54	
Quebec L-200 (38)	296	33	66	3.7				4anos					
					RT + 5meses TH	NR		70	p=.55	NR		NR	
					RT + 10meses TH			70					

RT = radioterapia; Bned = sem evidência bioquímica de doença; HT = tratamento hormonal; NR- não relatada.

pacientes receberam TH no primeiro dia de RT por 36 meses. A ciproterona , um agente anti-androgênico, foi administrado por um mês antes da ADT. Devido ao critério de eligibilidade, é justo considerar que a maioria dos pacientes pertencia a categoria de alto risco. Este foi o primeiro estudo a mostrar um benefício na sobrevida do tratamento combinado para CP avançado localmente. Em um seguimento mediano de 66 meses, em pacientes que receberam ADT por 36 meses, a taxa de sobrevida em cinco anos foi de 78% comparada a 62% no grupo de RT (p=0,0002) [taxa de risco de 0,51 (95% CI 0,36-0,73)].

RTOC9202

RTOG 9202 randomizou 1554 pacientes para receber 24 meses de ADT ou nenhum outro tratamento posterior após 2 meses de tratamento neoadjuvante de TH e 2 meses de TH administrado concomitantemente com RT. Foram incluídos pacientes com doença T2c-T4, N0-NX e PSA < 150ng/mL. Apesar da utilização de TH por 24 meses após TH neoadjuvante ou concomitante ter apresentado uma melhora bioquímica significativa e das taxas de sobrevida doença específica e livre de doença, não houve melhora significativa na taxa de sobrevida global aos 10 anos comparativamente ao tratamento neoadjuvante e concomitante para o grupo total.

Uma análise à prova de erros dos resultados, baseada em categorias de risco, obviamente não é possível devido à falta de estratificação de risco no estudo. Entretanto, estimamos que pelo menos 55% dos pacientes tinham doença de alto risco, já que 55% apresentavam doença T3-T4 e 33% tinham concentrações de PSA superiores a 30ng/mL na apresentação. Em uma análise de subgrupo, os pacientes com SG ≥8 (30%) obtiveram uma melhora significativa de sobrevida global aos 10 anos (31% vs 45%, p=0,0061). Entretanto, é importante ter em mente as potenciais limitações de uma análise de subgrupo.

A falta de benefício de sobrevida para todos os pacientes incluídos no estudo RTOG 9202 pode ser devida ao grande número de pacientes com SG ≤ 7 (70%) e/ou a uma duração mais curta de TH comparada ao estudo EORTC 22863.

RTOG 8531

RTOG 8531 randomizou 945 pacientes com estadio clínico T3 (57%), envolvimento extracapsular ou de vesícula seminal pós-operatório (15%) ou pacientes com doença em linfonodos (28%) para RT isolada versus RT e ADT adjuvante, iniciada na última semana de RT e administrada indefinidamente ou até surgirem evidências de progressão da doença. Apesar da porcentagem exata de pacientes de alto risco não poder ser determinada, a grande maioria dos pacientes apresentava características de alto risco (eles tinham doença T3 ou T1-T2 com metástases em linfonodos). Os resultados a longo prazo do estudo RTOG 8531 (46) confirmaram uma melhora significativa na sobrevida doença específica e na sobrevida total dos pacientes que receberam o tratamento combinado. Adicionalmente, a análise do subgrupo de pacientes com linfonodos positivos (n=173) mostrou melhora estatisticamente significativa na sobrevida total e na sobrevida causa–específica aos 5 anos (51). Deve ser observado que ADT deve ser utilizada por toda a vida, e sua duração mediana foi de apenas 2,2 anos (52).

QUEBEC L-200

O estudo Quebec L200 (38) comparou ADT neo-adjuvante e concomitante (total de 5 meses) a ADT neo-adjuvante, concomitante ou de curta duração (total de 10 meses). Duzentos e noventa e seis pacientes com doença T2-T3 foram elegíveis. Quinze por cento eram T3, 30% tinham SG≥7 e 24% tinham concentrações de PSA superiores a 20ng/mL. Desta forma, pelo menos um terço dos pacientes provavelmente estava na categoria de alto risco. Num seguimento mediano de 3,7 anos, o controle bioquímico aos 4 anos foi de 70% e não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (p=0,54). Os dados de sobrevida total não foram apresentados. Infelizmente, a análise baseada na estratificação de risco não foi realizada pelos autores.

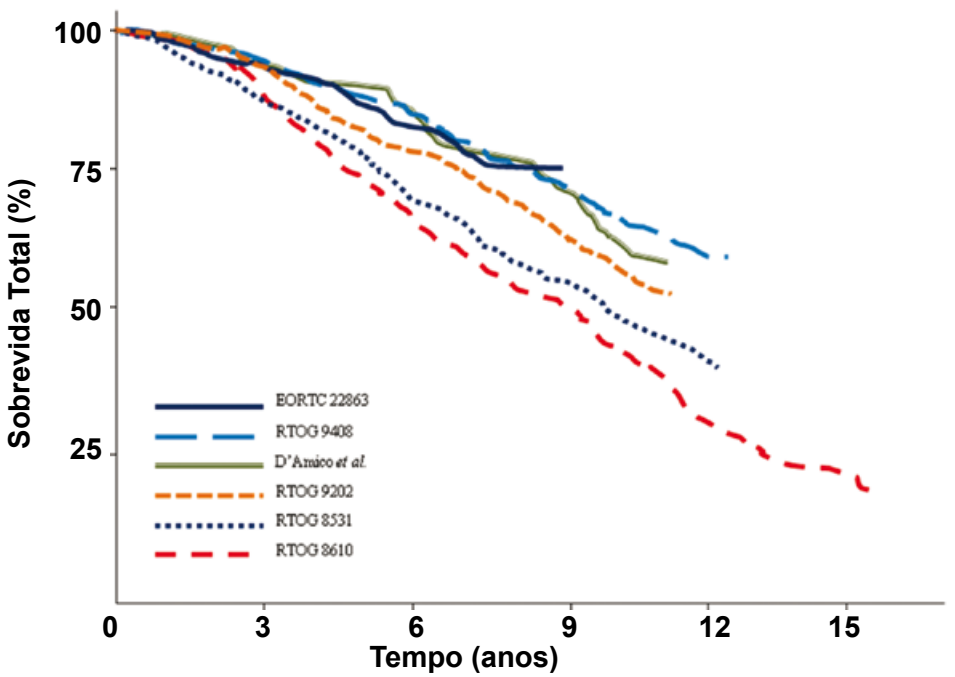


Figura 1 - *Curvas de sobrevida total dos braços de tratamento combinado (radioterapia mais tratamento de privação de andrógenos), não extratificados por grupos de risco, dos estudos EORTC 22863 (48), RTOG 9408 (43), D'Amico et al. (40), RTOG 9202 (50), RTOG 8531 (46) e RTOG 8610 (37) .*

Todos estes estudos com tratamento adjuvante não foram diferentes de forma importante quanto a dose de RT. No RTOG 8531, RTOG 9202 e EORTC 22863 todos os pacientes deveriam receber radiação pélvica em uma dose total de 44 a 46 Gy seguida de um reforço de 20 a 25 Gy na próstata, atingindo assim uma dose total de 70 GY. Uma dose total menor de 64 GY foi administrada no estudo Quebec L200 utilizando tamanhos de campos de 8x8 cm a 10x 10cm.

A mortalidade por todas as causas foi significativamente reduzida em dois estudos, EORTC 22863 e RTOG 8531 (Tabela 2). RTOG 8531, EORTC 22863 e RTOG 9202 mostraram redução significativa nas taxas de falha bioquímica , local e a distância com o uso de TH e RT. Estes estudos não foram desenhados especificamente para a população de alto risco; entretanto, a análise de subgrupo em alguns destes estudos mostrou que o benefício do tratamento adjuvante foi evidente para estes pacientes.

Se tomarmos todos os estudos juntos, as taxas de sobrevida total dos estudos com tratamentos neo-adjuvantes e adjuvantes refletem uma heterogeneidade importante em termos de seleção de pacientes, ocasião e duração do TH (figura 1).

Duração Ideal do Tratamento Hormonal

Em relação ao tratamento neo-adjuvante, a duração ideal do TH e a ocasião da RT são incertas. Na maioria dos estudos, a RT foi iniciada 2 a 3 meses após a instituição de ADT. Em um estudo multicêntrico canadense (53,54) 378 homens com doença localizada de baixo risco (n=98), risco intermediário (n=163) ou de alto risco (n=117)

TRATAMENTO HORMONAL ISOLADO PARA DOENÇA DE ALTO RISCO

Após os resultados positivos do EORTC 22836 com o uso do TH adjuvante de longo prazo

associado a RT, alguns pesquisadores questionaram o valor real da RT nestes pacientes e levantaram a hipótese de que talvez os maiores benefícios obtidos eram de fato relacionados apenas ao uso de TH. Para determinar se o TH de longo prazo isolado poderia ser tão eficaz como quando associado a RT, foram completados três estudos randomizados a este respeito e que estão descritos a seguir.

Em 1996, o "Scandinavian Prostate Cancer Group" e a "Swedish Association for Urological Oncology" iniciaram um estudo de fase três explorando o papel da RT local adicionada a TH para pacientes com doença de alto risco (60). Eles randomizaram pacientes para ADT isolada ou RT mais ADT. O TH consistiu de três meses de bloqueio androgênico total seguido de flutamida até a progressão ou a morte. Após um seguimento mediano de 7,6 anos, a mortalidade especifica por doença da próstata, o ponto primário de discussão do estudo, foi de 24% no grupo com ADT isolada versus 12% no grupo de tratamento combinado (95%CI 4,9-19,1%,p<0,001). A mortalidade total aos dez anos foi de 39,4% no grupo de ADT isolada e 30% no grupo de tratamento combinado (0,8-18,8%,p=0,004). O controle bioquímico aos 10 anos também foi significativamente mais elevado no grupo de tratamento combinado (74,7% vs 25,9%, p<0,0001).

Dois outros estudos recentemente publicados na forma de resumos também avaliaram o impacto da ADT isolada no tratamento da doença de alto risco (61,62). No estudo Canadian PR.3 (61), o ponto primário do estudo foi a sobrevida global. Os pacientes de alto risco foram randomizados para ADT por toda a vida (orquiectomia bilateral ou agonista de LH-RFH) com ou sem RT. Após um seguimento mediano de 6 anos, o risco de morte foi significativamente reduzido no grupo de tratamento combinado (razão de risco {HR] 0,77, 95% CI 0,61-0,98, p=0,033). A mortalidade específica por câncer da próstata em 10 anos foi de 15% com o tratamento combinado e 23% com ADT isolada (p<0,05). Em um estudo francês (62), ao invés de ADT por toda a vida, foi utilizado três anos em ambos os grupos (com ou sem RT). Num seguimento mediano de 5,6 anos, a sobrevida de 5 anos livre de progressão (progressão bioquímica ou clínica) foi de 61% para o grupo de tratamento combinado vs 8,5% para o grupo de ADT isolada (p<0,001). A progressão clínica, incluindo doença localizada regional e sistêmica foi significativamente reduzida quando a RT foi adicionada ao bloqueio hormonal. O efeito na sobrevida total não foi relatado devido provavelmente ao seguimento curto.

Em resumo, o grupo de evidências atuais dos três estudos randomizados claramente demonstrou benefícios significativos da RT combinada a TH no tratamento de pacientes de alto risco. O uso isolado de ADT, independentemente da duração do tratamento ou método, parece levar a taxa global de sobrevida inferior, menor controle bioquímico e sobrevida livre de progressão quando comparado ao tratamento combinado e não deve ser recomendado como tratamento primário para pacientes com doença de alto risco. Considerando que as doses de RT utilizadas nesses estudos foram mais baixas do que os padrões atuais , é até mesmo possível que possa ser observado um melhor benefício no controle da doença quando a RT moderna é administrada a estes pacientes.

TRATAMENTO DE PRIVAÇÃO DE ANDRÓGENOS PARA CÂNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RISCO NO CONTEXTO DE DOSE ESCALONADA

Estudos descritos previamente, comparando RT a RT mais ADT, utilizaram doses de RT que atualmente são consideradas como tratamento local sub-ótimo, particularmente em termos de controle de PSA. Vários estudos randomizados (13-17, 63) indicam que o escalonamento da dose de RT fornece melhores taxas de controle bioquímico do que as doses convencionais de RT (<74Gy). Entretanto, o papel do tratamento hormonal neste contexto é pouco explorado. Os únicos estudos no qual ADT foi permitida foram o "Medical Research Council" (MRC) (16) e um estudo Holandês (14).

O estudo MRC (16) randomizou 843 pacientes para receberem uma dose padrão (64Gy) ou dose escalonada de RT (74Gy) e incluiu o tratamento neo-adjuvante e concomitante ADT por 3 a 6 meses para todos os pacientes. O controle

bioquímico aos 5 anos para a coorte inteira foi melhor significativamente no braço de alta dose (71% vs 60%, p=0,0007). Do grupo total, 362 (43%) dos pacientes eram do grupo de alto risco. O controle bioquímico aos 5 anos para CP de alto risco tratado com alta dose vs baixa dose foi de 57% versus 43% respectivamente (HR= 0,6,95% CI=0,44-0,81).

O estudo Holandês (14) randomizou 664 pacientes com CP localizado para receberem 68Gy ou 78Gy. Destes, 362 pacientes (55%) eram de alto risco. Entre eles, 125 pacientes (34%) receberam 6 ou 36 meses de TH. No grupo total, a taxa de falha bioquímica aos seis anos melhorou de 51% no braço de baixa dose para 63% no braço de alta dose (p=0,04). Na análise de subgrupo, a diferença entre ambos os braços não foi estatisticamente significativa no subgrupo de alto risco (49% vs 40%, p=0,15). Considerando que no braço de alta dose 11% receberam uma dose inferior a dose protocolar de 78Gy, os autores dividiram os pacientes em dois grupos não sobreponíveis: pacientes que receberam <73 Gy e os que receberam >73 GY (64). No grupo de alto risco, 125 pacientes (35%) receberam TH. A taxa de falha atuarial em 6 anos de pacientes de alto risco que receberam TH e dose escalonada de RT (>73Gy) foi menor do que a de pacientes que foram tratados com TH e dose convencional de RT (<73Gy), apesar da diferença não ser estatisticamente significativa (66% vs 50%, respectivamente, p=0,07).

Ainda permanece a dúvida se o escalonamento da dose aumentará ainda mais a magnitude do benefício do TH, ou por outro lado, reduzirá a necessidade de ADT. Resultados de estudos randomizados sobre o real benefício do TH combinado a RT de alta dose serão obtidos em estudos que estão em andamento.

TOXICIDADE

A privação de andrógenos está associada a inúmeros efeitos colaterais incluindo disfunção sexual, ginecomastia, perda mineral óssea, anemia, fadiga, dor muscular, ondas de calor, complicações metabólicas e potencialmente aumento de eventos cardiovasculares (65-68). Este último é um aspecto controverso que está recebendo atenção crescente no processo de tomada de decisão.

Alguns estudos retrospectivos com grandes coortes relataram aumento do risco de eventos cardiovasculares e da incidência de diabetes com o uso de ADT (69,70). Tsai e colaboradores (71) utilizando a base de dados CaPSURE demonstraram aumento do risco de eventos cardiovasculares para pacientes recebendo ADT no contexto da prostatectomia, mas é interessante que nem todos os pacientes foram submetidos a RT. Um estudo recente de Ontario com mais de 19.000 usuários de ADT encontrou um aumento do risco de diabetes mas não um excesso de infarto do miocárdio ou morte súbita de origem cardíaca (72). Uma análise combinada de 3 estudos randomizados publicados por D'Amico e colaboradores (73) mostrou que em homens acima de 65 anos o uso de ADT por curto prazo não mudou a taxa total de eventos cardíacos; entretanto, o tempo de desenvolvimento de infarto do miocárdio fatal foi reduzido. Este estudo é limitado pelo pequeno número de eventos, 51 infartos do miocárdio. Um outro estudo de uma única instituição apresentou recentemente dados de aumento da mortalidade por todas as causas em pacientes que estavam recebendo tratamento neo-adjuvante ADT e que apresentavam história prévia de insuficiência cardíaca ou história de infarto do miocárdio (74). Este provavelmente é um subgrupo que requer aconselhamento específico quando for considerado o uso de ADT.

Reanálises dos estudos RTOG randomizados 9202 (75), 8610 (37), 8531 (75) e 9408 (35) assim como do EORTC 22961 (59) não mostraram qualquer diferença significativa na mortalidade cardiovascular entre os braços experimentais e controles. Entretanto, estes estudos podem não ser capazes de detectar as diferenças para este ponto de discussão do estudo, contribuindo para a incerteza atual sobre este aspecto.

Sem dúvida, há uma necessidade de esclarecer se existe uma relação causal direta entre ADT e doença cardiovascular, quais os mecanismos envolvidos e se o risco se mantém após a cessação da ADT. Apesar dos dados conflitantes, os pacientes devem ser aconselhados a detecção e triagem precoces de resistência a insulina, diabetes, hiperlipidemia e hipertensão e orientados para manutenção de uma dieta saudável e de atividade física regular.

CONCLUSÃO

Para pacientes com doença de alto risco, as evidências de nível 1 apoiam a recomendação de RT e TH de longo prazo. Os resultados de estudos randomizados sugerem que a associação de ADT melhora os principais resultados incluindo a sobrevida total; consequentemente, para os pacientes de alto risco que são candidatos a RT, a abordagem combinada é atualmente considerada como padrão de tratamento. A duração ideal de TH nesta população ainda não foi determinada. Levando-se em conta todos os resultados em conjunto, é justificável o uso de TH por pelo menos 24 meses, iniciando 2-3 meses antes da RT. As diferenças na sobrevida a favor do tratamento combinado variam de 5 a 16%. Mesmo que estatisticamente significativas, estas diferenças são modestas e devemos considerar o impacto do tratamento combinado sobre a qualidade de vida e os custos para o paciente e para o sistema de saúde. Uma forma de medir a magnitude do benefício é o de calcular o número de pacientes que devem ser tratados (NNT) para melhorar um único paciente. Considerando a sobrevida total como um ponto de estudo, NNTs calculados a partir destes estudos incluídos nesta análise variaram de 8 a 20. No contexto da oncologia em geral, este números são considerados adequados e são na verdade superiores a vários tratamentos padrões para câncer já aceitos.

Notavelmente, os estudos randomizados incluíram pacientes com diversos grupos de risco tratados com modalidades antigas de RT, vários esquemas de TH em termos de duração e esquemas e, o mais importante, doses sub-ótimas de RT. O uso de TH com doses mais elevadas de RT deve ser avaliado adequadamente.

Em conclusão, todos estes aspectos, incluindo a evidência crescente de toxicidade cardiovascular relacionada a ADT de longo prazo, devem ser avaliados prospectivamente. Esperamos que os resultados dos estudos randomizados em andamento, que abordam estes aspectos, venham a esclarecer a maior parte destas incertezas.

CONFLITO DE INTERESSE

Dr Dal Pra é um Médico Assistente ("Fellow") Genito-urinário da Astra Zeneca.

REFERÊNCIAS

1. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G: The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. Can J Urol. 2008; 15: 3866-71.
2. Greene KL, Cowan JE, Cooperberg MR, Meng MV, DuChane J, Carroll PR, et al.: Who is the average patient presenting with prostate cancer? Urology. 2005; 66(5 suppl): 76-82.
3. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al.: Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 57: 915-28.
4. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. J Urol. 2002; 168: 9-12.
5. de Voogt HJ, Pavone-Macaluso M, Smith PH, de Pauw M, Suciu S: Lessons from phase III-trials on the hormonal treatment of prostatic cancer. I: Results of EORTC-trials 30761 and 30762. Prog Clin Biol Res. 1988; 260: 111-7.

6. [No authors listed]: Management of advanced cancer of prostate and bladder. Proceedings of a symposium on the tenth anniversary of EORTC, Leeds, England, October 3rd, 1986 and the Fifth Course in Urological Oncology, Erice, Sicily, November 28-December 4th, 1986. Prog Clin Biol Res. 1988; 260: 1-658.
7. [No authors listed]: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 2000; 355: 1491-8.
8. [No authors listed]: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 1995 Jul 29; 346: 265-9.
9. Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, Hussey DH: Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1988; 14: 1085-91.
10. Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R: Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapyisolada. J Urol. 2006; 176: 544-7.
11. See WA, Tyrrell CJ; CASODEX Early Prostate Cancer Trialists' Group: The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2006; 132(suppl 1): S7-16.
12. Tyrrell CJ, Payne H, See WA, McLeod DG, Wirth MP, Iversen P, et al.: Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. Radiother Oncol. 2005; 76: 4-10.
13. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al.: Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 70: 67-74.
14. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al.: Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol. 2006; 24: 1990-6.
15. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, et al.: Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapyisolada in node-negative locally advanced cancer of the prostate. J Clin Oncol. 2005; 23: 1192-9.
16. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al.: Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2007; 8: 475-87.
17. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, et al.: Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA. 2005; 294: 1233-9. Erratum in: JAMA. 2008; 299: 899-900.
18. Lukka H, Warde P, Pickles T, Morton G, Brundage M, Souhami L, et al.: Controversies in prostate cancer radiotherapy: consensus development. Can J Urol. 2001; 8: 1314-22.
19. Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Park JJ: Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumor system. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 38: 1067-70.
20. Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Shipley WU: Neoadjuvant androgen suppression with radiation in the management of locally advanced adenocarcinoma of the prostate: experimental and clinical results. Urology. 1997; 49(3A Suppl): 74-83.
21. Kaminski JM, Hanlon AL, Joon DL, Meistrich M, Hachem P, Pollack A: Effect of sequencing of androgen deprivation and radiotherapy on prostate cancer growth. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 57: 24-8.
22. Stewart GD, Ross JA, McLaren DB, Parker CC, Habib FK, Riddick AC: The relevance of a hypoxic tumour microenvironment in prostate cancer. BJU Int. 2010; 105: 8-13.
23. Jain RK: Normalization of tumor vasculature: an

emerging concept in antiangiogenic therapy. Science. 2005; 307: 58-62.
24. Folkman J: Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. N Engl J Med. 1995; 333: 1757-63.
25. Fukumura D, Jain RK: Tumor microvasculature and microenvironment: targets for anti-angiogenesis and normalization. Microvasc Res. 2007; 74: 72-84.
26. Joseph IB, Isaacs JT: Potentiation of the antiangiogenic ability of linomide by androgen ablation involves down-regulation of vascular endothelial growth factor in human androgen-responsive prostatic cancers. Cancer Res. 1997; 57: 1054-7.
27. Joseph IB, Nelson JB, Denmeade SR, Isaacs JT: Androgens regulate vascular endothelial growth factor content in normal and malignant prostatic tissue. Clin Cancer Res. 1997; 3: 2507-11.
28. Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J: Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. Am J Pathol. 1993; 143: 401-9.
29. Borre M, Offersen BV, Nerstrøm B, Overgaard J: Microvessel density predicts survival in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. Br J Cancer. 1998; 78: 940-4.
30. Mucci LA, Powolny A, Giovannucci E, Liao Z, Kenfield SA, Shen R, et al.: Prospective study of prostate tumor angiogenesis and cancer-specific mortality in the health professionals follow-up study. J Clin Oncol. 2009; 27: 5627-33.
31. Okihara K, Watanabe H, Kojima M: Kinetic study of tumor blood flow in prostatic cancer using power Doppler imaging. Ultrasound Med Biol. 1999; 25: 89-94.
32. Huang SF, Chang RF, Moon WK, Lee YH, Chen DR, Suri JS: Analysis of tumor vascularity using three-dimensional power Doppler ultrasound images. IEEE Trans Med Imaging. 2008; 27: 320-30.
33. Milosevic M, Chung P, Parker C, Bristow R, Toi A, Panzarella T, et al.: Androgen withdrawal in patients reduces prostate cancer hypoxia: implications for disease progression and radiation response. Cancer Res. 2007; 67: 6022-5.
34. Isaacs JT, Lundmo PI, Berges R, Martikainen P, Kyprianou N, English HF: Androgen regulation of programmed death of normal and malignant prostatic cells. J Androl. 1992; 13: 457-64.
35. Roden AC, Meseser MT, Tri SD, Mercader M, Kuntz SM, Dong H, et al.: Augmentation of T cell levels and responses induced by androgen deprivation. J Immunol. 2004; 173: 6098-108.
36. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al.: Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 50: 1243-52.
37. Hirsch FR, Hansen HH, Hansen M, Osterlind K, Vindeløv LL, Dombernowsky P, et al.: The superiority of combination chemotherapy including etoposide based on in vivo cell cycle analysis in the treatment of extensive small-cell lung cancer: a randomized trial of 288 consecutive patients. J Clin Oncol. 1987; 5: 585-91.
38. Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD, Ebacher A, Fortin A, Wang CS, et al.: The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. J Urol. 2004; 171: 1137-40.
39. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW: 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy-isolada for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 292: 821-7.
40. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW: Androgen suppression and radiation vs radiationisolada for prostate cancer: a randomized trial. JAMA. 2008; 299: 289-95.
41. Nguyen PL, Chen MH, Beard CJ, Suh WW, Renshaw AA, Loffredo M, et al.: Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in intermediate- and high-risk clinically localized prostate cancer: a postrandomization analysis by risk group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 77: 1046-52.
42. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, et al.: Short-term androgen depri-

vation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2005; 6: 841-50.

43. McGowan D, Hunt D, Jones C, Amin M, Leibenhaut M, Husian S, et al.: Short-term Endocrine Therapy Prior to and during Radiation Therapy Improves Overall Survival in Patients with T1b-T2b Adenocarcinoma of the Prostate and PSA = 20: Initial Results of RTOG 94-08. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 77: 1. Abstract: # LB 1.
44. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al.: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 65: 965-74.
45. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, et al.: Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. J Clin Oncol. 1997; 15: 1013-21.
46. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, wr al.: Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 61: 1285-90.
47. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al.: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med. 1997; 337: 295-300.
48. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, 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: 103-6.
49. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, et al.: Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. J Clin Oncol. 2003; 21: 3972-8. Erratum in: J Clin Oncol. 2004; 22: 386.
50. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al.: Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol. 2008; 26: 2497-504.
51. Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV: Androgen suppression plus radiation versus radiation-isolada for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. J Clin Oncol. 2005; 23: 800-7. Erratum in: J Clin Oncol. 2005; 23: 8921.
52. Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H: Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. J Clin Oncol. 2009; 27: 2137-43.
53. Crook J, Ludgate C, Malone S, Lim J, Perry G, Eapen L, et al.: Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 60: 15-23.
54. Crook J, Ludgate C, Malone S, Perry G, Eapen L, Bowen J, et al.: Final report of multicenter Canadian Phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy before conventional-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 73: 327-33.
55. Alexander A, Crook J, Jones S, Malone S, Bowen J, Truong P, et al.: Is biochemical response more important than duration of neoadjuvant hormone therapy before radiotherapy for clinically localized prostate cancer? An analysis of the 3- versus 8-month randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 76: 23-30.

56. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al.: Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. J Clin Oncol. 2003 ;21: 1904-11.
57. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al.: Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med. 2009; 360: 2516-27.
58. D'Amico AV, Denham JW, Bolla M, Collette L, Lamb DS, Tai KH, et al.: Short- vs long-term androgen suppression plus external beam radiation therapy and survival in men of advanced age with node-negative high-risk adenocarcinoma of the prostate. Cancer. 2007; 109: 2004-10.
59. Haworth A, Kearvell R, Greer PB, Hooton B, Denham JW, Lamb D, et al.: Assuring high quality treatment delivery in clinical trials - Results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) study 03.04 "RADAR" set-up accuracy study. Radiother Oncol. 2009; 90: 299-306.
60. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al.: Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet. 2009; 373: 301-8. Erratum in: Lancet. 2009; 373: 1174.
61. Warde PR, Mason MD, Sydes MR, Gospodarowicz MK, GP S, Kirkbride P, et al.: Intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) plus radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP) (NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK, INT: T94-0110; NCT00002633). J Clin Oncol. 2010; 28(suppl): Abstract # CRA4504
62. Mottet N, Peneau M, Mazeron J, Molinie V, Richaud P: Impact of radiotherapy (RT) combined with androgen deprivation (ADT) versus ADTisolada for local control in clinically locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(suppl): Abstract # 4505
63. Zietman AL: Correction: Inaccurate analysis and results in a study of radiation therapy in adenocarcinoma of the prostate. JAMA. 2008; 299: 898-9.
64. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, van Leenders GJ, Slot A, Dielwart MF, et al.: Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 72: 980-8.
65. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL: Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA. 2005; 294: 238-44.
66. Alibhai SM, Gogov S, Allibhai Z: Long-term side effects of androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer: a systematic literature review. Crit Rev Oncol Hematol. 2006; 60: 201-15.
67. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM: Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 6410-7.
68. Kim SO, Kang TW, Kwon D, Park K, Ryu SB: Risk factors for bone loss with prostate cancer in Korean men not receiving androgen deprivation therapy. Int Braz J Urol. 2009; 35: 183-8; discussion 189.
69. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR: Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol. 2006; 24: 4448-56.
70. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS, et al.: Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. Cancer. 2007; 110: 1493-500.
71. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR: Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. J Natl Cancer Inst. 2007; 99: 1516-24.
72. Alibhai SM, Duong-Hua M, Sutradhar R, Fleshner NE, Warde P, Cheung AM, et al.: Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. J Clin Oncol. 2009; 27: 3452-8.
73. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ, Lamb DS, et al.: Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. J Clin Oncol. 2007; 25: 2420-5.
74. Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV: Hormonal therapy use for prostate

cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. JAMA. 2009; 302: 866-73.
75. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, et al.: Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. J Clin Oncol. 2009; 27: 92-9.

Aceito após revisão
em 27 de Setembro de 2010.

Endereço para correspondência:
Dr. Luis Souhami
Department of Oncology
Division of Radiation Oncology
McGill University Health Centre
1650, Cedar Avenue
Montreal, Quebec, H4X 2C5, Canada
Fax: + 514 934-8220
E-mail: luis.souhami@muhc.mcgill.ca

COMENTÁRIO EDITORIAL

Esta é uma revisão abrangente de um ponto clinicamente controverso importante sobre o câncer da próstata de alto risco, que recoloca a pergunta formulada por Willet F. Whitmore, se a cura realmente é necessária, mas não possível. Esta revisão é bem escrita e em geral bem equilibrada, e os autores devem ser parabenizados por explorarem criticamente as controvérsias sobre o tratamento do câncer de próstata de alto risco.

Os autores discutem a possível base biológica para utilização de radioterapia combinada ao tratamento com privação de andrógenos (ADT). Entretanto, esta discussão está incompleta se não houver referência ao fenômeno enigmático da ADT neoadjuvante antes da prostatectomia radical (PR) não ser mais eficaz do que a PR isolada. Vários estudos mostraram que o tratamento neo-adjuvante antes da PR reduz a taxa de margens cirúrgicas positivas, porém não leva a maior tempo livre de doença ou sobrevida total após PR.

As explicações possíveis incluem a de que a PR é igualmente eficaz em erradicar o câncer na próstata tendo sido administrado ou não o tratamento neo-adjuvante, enquanto ADT não é eficaz para erradicar a doença disseminada microscópica presente na cirurgia, fazendo com que uma eventual progressão da doença ocorra indepentemente do tratamento neo-adjuvante com ADT ter sido administrado antes da PR ou não.

Como o efeito da ADT neo-adjuvante sobre a doença sistêmica presente na época do tratamento dever ser o mesmo para PR e RT, isto significa que a RT não é tão eficaz quanto a PR para erradicar o câncer da próstata, porém o efeito da RT sobre as células cancerosas na próstata e na pelve é amplificado pela ADT, que é responsável pela melhoria do resultado a longo prazo. Permanece um enigma intrigante o motivo pelo qual a ADT ter benefício comprovado quando seguida por RT , mas não por PR.

Apesar das taxas de sobrevida sem evidência de recidiva bioquímica, local ou metastática

serem importantes para a avaliação da eficácia do tratamento, do ponto de vista individual do paciente, apenas a sobrevida total é importante. No câncer de próstata, devido a sua natureza habitualmente indolente, isto significa avaliar a sobrevida total após 10-15 anos.

Tendo em vista especialmente os efeitos adversos de longo prazo da ADT e sua possível contribuição para causas de mortalidade não relacionadas ao câncer, é importante avaliar criticamente o efeito da ADT na sobrevida total. A importância de valores "significativos" de p é excessivamente valorizada, já que a significância estatística é em geral determinada mais pelo tamanho da população estudada do que pelo tamanho real dos diferentes efeitos dos tratamentos. É igualmente (ou talvez mais) importante considerar o significado clínico dos diferentes resultados.

Ao analisarmos os 5 estudos randomizados de RT com ou sem ADT neo-adjuvante (tabela 1 do artigo) , dois estudos não relataram a sobrevida total. A sobrevida total aos 10 anos foi de 34% vs 42% no RTOG 86-10 e 57% vs 62% no RTOG 9408, estando o câncer de alto risco presente em 70% e 84% dos pacientes estudados , respectivamente. A sobrevida total em 8 anos foi de 61% vs 74% no estudo de D'Amico e colaboradores, no qual 20% dos pacientes tinham câncer de alto risco. Estes fatos demonstram que as diferenças dos tratamentos foram ,na melhor das hipóteses, um tanto modestas. Nos dois estudos com predominância de câncer de alto risco, a diferença real entre os dois braços de tratamento foram de 8 e 5 pontos percentuais, respectivamente, e no estudo com predominância de câncer de risco intermediário, a diferença foi de 13 pontos percentuais.

Ao se analisar os quatro estudos randomizados de RT isolada comparada com TH adjuvante e RT (Tabela 2), um estudo não relatou a sobrevida total, e em um a sobrevida total em 10 anos foi de 51% vs 54% (sem significado estatístico). A sobrevida total de 10 anos foi de 39% vs 49% no estudo RTOG85-31,e a sobrevida total de 5 anos foi de 62%vs 78% no estudo EORTC22863 (ambos com 100% dos pacientes com câncer de alto risco). Mais uma vez, as diferenças entre os tratamentos foram bastante modestas, especialmente quando os custos financeiros e as conseqüências na qualidade de vida (QoL) do tratamento com ADT são consideradas. Isto levanta algumas dúvidas sobre a real magnitude do benefício clínico da ADT associada a RT e se a taxa custo-benefício justifica a recomendação de tratamento combinado de rotina.

Alexander e colaboradores (1) mostraram que a resposta bioquímica ao ADT neo-adjuvante antes da RT e não a duração da ADT, parece ser o fator determinante mais crítico do benefício no ambiente de tratamento combinado. De Crevoisier e colaboradores apresentaram achados semelhantes (2). Em seu estudo, em pacientes que receberam ADT mais RT, o PSA mediano antes da ADT era de 18,2ng/mL e após três meses de ADT era de 1,3ng/mL. Isto mostra uma redução rápida e dramática da PSA total em resposta a apenas 3 meses de ADT, antes do início da RT. Os autores encontraram um PSA "indetectável" (PSA≤0,2ng/mL) em 12% dos pacientes e neste grupo a taxa de sobrevida de 10 anos específica para câncer de próstata foi de 100%.

Geralmente aceita-se que um PSA indetectável (PSA≤0,1ng/mL) 3 meses após PR indica que todas as células cancerosas foram erradicadas. Os achados do artigo de De Crevoisier e colaboradores sugerem que em alguns pacientes 3 meses da ADT pode ser "tão eficaz" quanto a PR em erradicar o câncer da próstata. Este fato levanta a questão sobre a necessidade de RT em pacientes com PSA ≤ 0,2 ng/mL após 3 meses de ADT.

A mensagem importante desta revisão deveria ser a de que a RT isolada não é suficiente como tratamento curativo para o câncer da próstata de alto risco; consequentemente ADT neo-adjuvante e/ou adjuvante (provavelmente de longo prazo ou por toda a vida) é necessária para melhorar os resultados. Uma questão importante não respondida é sobre o papel da PR para o câncer de alto risco, combinada com RT adjuvante e/ou ADT para a recidiva da doença após a cirurgia e a

taxa de custo-benefício e o resultado de QoL de PR comparada a RT. Há uma falta deplorável de estudos prospectivos randomizados comparando PR vs RT no tratamento do câncer da próstata localizado ou de alto risco. Até estes estudos estarem completos com seguimento adequado, a controvérsia sobre o tratamento ideal do câncer de próstata de alto risco continuará.

No resumo, os autores declaram que a utilização combinada de RT e ADT para pacientes com câncer da próstata localizado de alto risco é comumente aceita como padrão de tratamento entre uro-oncologistas. Eles moderam esta declaração apontando a existência de estudos negativos e inconclusivos com relação a sobrevida total, e que os aspectos financeiros e de QoL não foram adequadamente avaliados. Além disso, o papel da PR mais do que o da RT como modalidade de tratamento primário para o câncer de alto risco, combinada a ADT antes ou após a recidiva da doença, permanece indefinido e estudos prospectivos randomizados são urgentemente necessários para abordar este aspecto.

REFERÊNCIAS

1. Alexander A, Crook J, Jones S, Malone S, Bowen J, Truong P, et al.: Is biochemical response more important than duration of neoadjuvant hormone therapy before radiotherapy for clinically localized prostate cancer? An analysis of the 3- versus 8-month randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 76: 23-30.
2. de Crevoisier R, Slimane K, Messai T, Wibault P, Eschwege F, Bossi A, et al.: Early PSA decrease is an independent predictive factor of clinical failure and specific survival in patients with localized prostate cancer treated by radiotherapy with or without androgen deprivation therapy. Ann Oncol. 2010; 21: 808-14.

Dr. C F Heyns
Department of Urology
University of Stellenbosch and Tygerberg Hospital
Tygerberg, South Africa
E-mail: cfh2@sun.ac.za

COMENTÁRIO EDITORIAL

Este artigo de revisão bem organizado revela que existem evidências de que a combinação de radioterapia (RT) e tratamento hormonal (TH) resulta em aumento da sobrevida livre de doença bioquímica, aumento do controle local e redução da incidência de metástases à distância, e redução da mortalidade específica da doença em pacientes com doença de alto risco. Vários estudos randomizados relatam o benefício da associação de TH e RT.

É interessante observar que o efeito da hipóxia na RT foi estudado por vários pesquisadores, sendo um ponto importante no tratamento multimodal do câncer da próstata.

Existem inúmeras limitações dos estudos atuais, a maioria deles retrospectivos e com um seguimento relativamente curto. Também, apesar da maioria dos pacientes ter sido tratado uniformemente, observam-se algumas variações em termos da definição de doença de alto risco e da

duração do TH utilizado. Como os autores mencionaram em seu artigo, são necessários estudos prospectivos sobre o esquema de TH ideal e o tempo de duração adequado.

REFERÊNCIAS

1. Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A: A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. Acta Oncol. 2004; 43: 316-81.

2. Stewart GD, Ross JA, McLaren DB, Parker CC, Habib FK, Riddick AC: The relevance of a hypoxic tumour microenvironment in prostate cancer. BJU Int. 2010; 105: 8-13.

Dr. Taek Won Kang
Department of Urology
Chonnam National University Med. Sch.
Gwangju, Republic of Korea
E-mail: sydad@hanmail.net

International Braz J Urol
Vol 37 (2): 50-57, Março-Abril de 2011

Experiência inicial com tratamento dirigido ("targeted therapy") e vacina de células dendríticas no tratamento do carcinoma de células renais metastático após nefrectomia

Marcos F. Dall'Oglio (1), Juliana M. Sousa-Canavez (2), Fabio Y. Tanno (1), Bruno C. Tiseo (1), Alexandre Crippa (3), Sabrina Thalita dos Reis (1), Katia R. M. Leite (1), Miguel Srougi (1).

1 – Divisão de Urologia – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2 – Genoa Biotecnologia; 3 – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo, Brasil

RESUMO

Objetivo: O carcinoma de células renais metastático (CCR) é uma das neoplasias mais resistentes a tratamento, e a nefrectomia, isolada ou combinada com quimioterapia sistêmica, normalmente tem pouca eficácia ou é limitada. Procuramos relatar nossos resultados iniciais de pacientes tratados com uma associação de tratamento dirigido molecular ("molecular targeted therapy"), nefrectomia e vacina híbrida de células tumorais-dendríticas (DC).
Materiais e Métodos: Dois pacientes do sexo masculino diagnosticados com CCR metastático foram recrutados para o estudo. Eles foram tratados com estratégia tripla, que incluiu tratamento inicial por 4 semanas com sunitinibe (50 mg por dia), seguido por nefrectomia radical após 2 semanas. A vacina DC foi iniciada imediatamente após a cirurgia e repetida uma vez por mês. Reiniciou-se a administração de sunitinibe após 2 a 3 semanas da cirurgia com um intervalo de 7 dias a cada 4 semanas.
Resultados: Ambos os pacientes completaram todo o tratamento proposto com vacina DC combinada com sunitinibe. O seguimento desses pacientes de 9 e 10 meses mostrou doença estável em ambos os casos, através dos estudos de imagem e achados clínicos, sem necessidade de tratamento adicional.
Conclusão: A resposta imunológica obtida com a vacina DC combinada com o efeito antiangiogênico do sunitinibe e os benefícios potenciais da nefrectomia citorredutora na doença avançada podem representar uma nova opção de tratamento do CCR metastático. São necessários estudos prospectivos adicionais não somente para elucidar a dose e esquema ideais, mas também para definir melhor os efeitos deste tratamento e seu papel na prática clínica.

Palavras-chave: *células dendríticas; carcinoma de células renais; neoplasia metastática*

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células renais (CCR), o tipo mais comum de câncer do rim, comumente é assintomático nos estadios iniciais. Consequentemente, 25 a 30% dos pacientes são diagnosticados com doença metastática na apresentação inicial. A incidência de CCR tem aumentado nos últimos anos numa taxa de 3,7% (1). A etiologia do CCR ainda é bastante desconhecida e a doença afeta primariamente homens e mulheres na 5ª. e 6ª. décadas de vida (2). A doença é caracterizada pela falta de sinais precoces e diversas manifestações clínicas. Historicamente, o CCR é uma neoplasia

de difícil diagnóstico e também de tratamento, pois permanece clinicamente oculto durante a maior parte de sua evolução. Geralmente é diagnosticado incidentalmente por estudos radiológicos. Nos estadios avançados, os resultados do tratamento são extremamente ruins, com taxas de resposta para os pacientes tratados permanecendo entre 5% e 10% e sobrevida mediana geral de menos de um ano (3). O "US National Cancer Institute" estimou uma perda de aproximadamente 15,7 anos de vida para cada pessoa morta (4). A cirurgia citorredutora (nefrectomia) e/ou o tratamento sistêmico com quimioterapia citotóxica tipicamente apresentam resultado limitado ou ineficaz (5).

Recentemente, tratamentos moleculares dirigidos menos tóxicos ("molecular targeted") têm sido objeto de estudos clínicos no tratamento do CCR, incluindo Sorafenibe e Sunitinibe, que mostraram benefícios na sobrevida dos pacientes com CCR metastático. Esta estratégia tornou-se uma importante opção terapêutica com resultados promissores, já que aumenta a sobrevida e melhora a qualidade de vida desses pacientes (6).

As células dendríticas (DC) são potentes apresentadoras de antígenos e iniciadoras eficientes de uma resposta invasiva (7). O desenvolvimento recente de DC in vitro abriu novas possibilidades para o tratamento do câncer. Kugler e colaboradores foram os primeiros a demonstrar a possibilidade das DC tornarem-se uma vacina antitumoral para CCR metastático (8). Mais recentemente, respostas significativas foram relatadas neste estadio da doença utilizando vacinas baseadas em células DC hibridizadas com células do próprio tumor (9,10). Entretanto, ainda se aguardam os testes para avaliação dos tratamentos baseados em vacinas. De qualquer modo, o uso de vacinas no câncer inicialmente pode ser feito no tratamento combinado, incluindo as estratégias em uso, como a cirurgia com o objetivo citorredutor, e novos agentes quimioterápicos (11).

Sendo que o mecanismo do tratamento com DC, a estimulação vigorosa do sistema imunológico do paciente, difere em muito do tratamento dirigido com drogas de efeito antiangiogênico, procuramos analisar um possível uso combinado ou sinérgico destas duas terapias.

Relatamos nossa experiência inicial com pacientes tratados por uma abordagem multi-modal, na qual combinamos uma droga molecular dirigida ("targeted"), a nefrectomia citorredutora e a vacina híbrida DC.

MATERIAIS E MÉTODOS

Dois pacientes do sexo masculino com massas renais e metástases sistêmicas na apresentação foram incluidos nesta análise (Tabela 1).

Na época do diagnóstico, os pacientes já apresentavam diversas massas metastáticas a distância e grandes tumores renais nos estudos de imagem (Figura 1). O tratamento foi iniciado com Sunitinibe (50 mg por dia) antes da cirurgia por 30 dias. Após duas semanas, os pacientes foram submetidos a nefrectomia radical. Administrou-se a vacina DC logo após a cirurgia e uma vez por mês a seguir. O uso de Sunitinibe foi reiniciado após 2 a 3 semanas da cirurgia (Tabela 1).

A vacina DC foi preparada e obtida conforme descrito previamente (9,10). Em resumo, células mononucleares do sangue periférico foram coletadas por aférese de voluntários sadios não relacionados, após consentimento informado dos doadores. As células mononucleares foram posteriormente separadas por gradiente de densidade, ressuspensas e semeadas em frascos de cultura contendo meio RPMI 1640. A seguir, os frascos foram incubados a 37oC por um período de 4 horas, removendo-se então as células não aderidas, e o meio RPMI foi substituido por um meio livre de soro contendo GM-CSF (50 ng/mL; R&D, Minneapolis, MN, USA) e interleucina 4 (50 ng/mL; R&D, Minneapolis, MN, USA). Após 5 dias em cultura adicionou-se TNF-a (50 ng/mL; R&D, Minneapolis, MN, USA) às culturas para a ativação das DC. Após outros dois dias em cultura, as células foram colhidas e usadas para a geração da vacina híbrida dendrítica-células tumorais. No último dia de cul-

tura das DCs, as mesmas foram coletadas, lavadas e ressuspensas em solução de glicose a 5% estéril para uma concentração de 1-107 células/mL. As células tumorais foram descongeladas, lavadas e também ressuspensas em solução estéril de glicose a 5% para uma concentração de 1-107 células/mL. Estas duas suspensões de células foram misturadas em volumes iguais e as células foram fundidas por um impulso elétrico. Logo após a fusão, todas as células foram coradas com azul tripan. A preparação de células híbridas foi centrifugada, ressuspensa em 1-2 mL de tampão salina-fosfato (pH 7,2) e, após irradiação (200 Gy), foi injetada nos pacientes. Nesse momento, a viabilidade celular variou de 60 a 80% em relação a viabilidade inicial das células tumorais. As injeções da vacina foram realizadas por via intradérmica.

RESULTADOS

Em ambos os pacientes, observamos estabilização das lesões após a administração do Sunitinibe. Após a nefrectomia radical, não foram observadas complicações cirúrgicas havendo cicatrização completa da ferida cirúrgica.

Paciente 1: 60 dias após a cirurgia, observamos importante diminuição do derrame pleural e estabilização das lesões pulminares (Figuras 2 e 3). Um teste-controle aos 120 dias repetiu esses achados e mostrou redução das lesões no pulmão direito assim como das lesões pleurais. Observou-se desaparecimento completo das lesões pequenas do pulmão esquerdo. O paciente manteve o acompanhamento clínico com estabilização das lesões até a última visita, sem o surgimento de novos sintomas.

Paciente 2: Observamos regressão parcial das lesões pulmonares assim como diminuição significativa e contínua da massa cervical, conforme mostram as Figuras 4A e 4B.

Até o último seguimento, ambos os pacientes foram mantidos sob tratamento com vacina DC e uso de Sunitinibe diário, com um intervalo de 7 dias a cada 4 semanas, aparentemente com doença estável.

DISCUSSÃO

Estratégias futuras para o tratamento do CCR metastático tentarão agregar diversas drogas para atuarem em vias diferentes.

Este tratamento com DC tem a vantagem de apresentar efeitos colaterais mínimos, fornecendo melhor qualidade de vida aos pacientes, ao contrário do tratamento usual com citoquinas que, apesar de apresentar respostas objetivas, está associado a efeitos colaterais graves que podem levar a má qualidade de vida ou mesmo morte. DC inicia uma resposta imune, e atualmente, podemos gerar essas células no laboratório, fornecendo um tratamento para o câncer (7). Kugler e colaboradores publicaram bons resultados com a estabilização das lesões metastáticas renais após a associação de tratamento cirúrgico com vacinas DC para CCR metastático (8). Um estudo com vacina DC isolada, publicado por Barbuto e colaboradores (10), para o tratamento de CCR metastático, mostrou estabilização da doença em 71% dos pacientes, com uma média de 6,7 meses de seguimento (5-21 meses).

A segurança e eficácia dessas drogas dirigidas são bem documentadas na literatura atual com estabilização do CCR metastático ao redor de 5,5 a 11 meses com Sorafenibe (12) e Sunitinibe (13), respectivamente. O uso da vacina DC também mostrou resultados promissores em alguns relatos de caso na literatura (9).

O uso da vacina DC associada a drogas dirigidas é controverso e inicialmente considerou-se que somente poderia ser utilizado com Sunitinibe (14), mas também com Sorafenibe, conforme mostraram Alfaro e colaboradores (15).

O uso de tratamento dirigido com vacina DC após nefrectomia na doença metastática do CCR ainda não foi publicado. Ele demonstra uma possível sinergia entre estas duas abordagens, levando a controle anti-tumoral mais promissor, utilizando dois mecanismos de ação distintos, em combinação com cirurgia citorredutora.

Apesar destes tratamentos com múltiplas drogas para doença metastática do CCR serem uma

Tabela 1. *Características, tratamento e seguimento.*

	Paciente 1	**Paciente 2**
Idade (anos)	55	62
Sintoma inicial	6 meses com tosse	massa cervical e perda de peso
Localização das Metástases	Pulmonares, mediastinais e derrame pleural	Pulmonares, cervicais e supraclaviculares
Co-morbidades	Hipertensão e diabetes Mellitus tipo 2	
Tempo de uso do Sunitinibe antes da cirurgia	30 dias	30 dias
Tratamento cirúrgico	Nefrectomia esquerda videolaparoscópica radical	Nefrectomia esquerda radical aberta
Exame patológico	CCR de células claras, Fuhrman IV positivo para invasão microvascular metástases de linfonodos, tamanho do tumor 7 cm	CCR de células claras Fuhrman IV, positivo para invasão microvascular, metástases de linfonodos, tamanho do tumor 12 cm
Doses de vacina	7	8
Retardo para o reinício do sunitinibe após a cirurgia	21 dias	14 dias
Complicaçações Ferida cirurgica	-	-
Imagem	Regressão parcial/regressão do derrame pleural	Regressão parcial
Efeitos colaterais	Síndrome mãos-pés	Fraqueza/diarréia
Tempo de seguimento	9 meses	10 meses

CCR = Carcinoma de Células Renais

boa e razoável possibilidade, a combinação de sunitinibe com sorafenibe não provou ser eficaz (16). Apesar do importante progresso observado no tratamento do CCR metastático após a introdução do tratamento dirigido, o benefício clínico é limitado. Diversos aspectos ainda são obscuros,

Figura 1: *Paciente 1: TC torácica mostrando nódulos metastáticos*

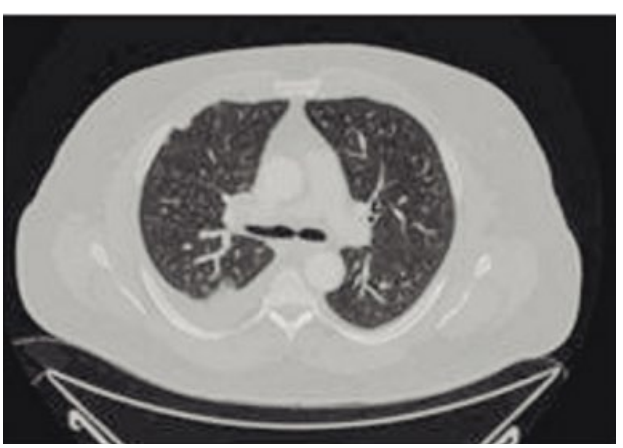


Figura 2: *Paciente 1: TC mostrando derrame pleural entre as metástases pleurais*

Figura 3: *Paciente 1: TC com regressão do derrame pleural sem toracocentese*

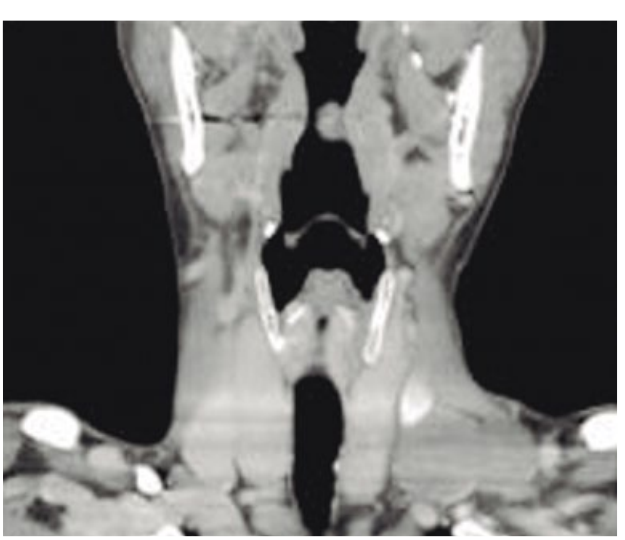


Figura 4 A: *Paciente 2: TC coronal mostrando nódulo cervical metastático*

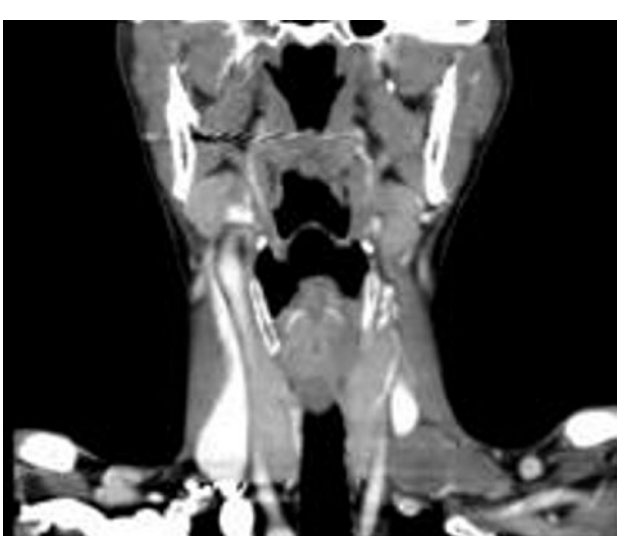


Figura 4 B: *Paciente 2: TC coronal mostrando regressão evidente da massa cervical*

e faltam estudos clinicos prospectivos adequados para o estabelecimento de diretrizes baseadas em evidências (17).

Sunitinibe é um inibidor da tirosina quinase com dupla ação: antiproliferativa e antiangiogênica (12). Bevacizumabe é um outro inibidor da angiogênese (18) e o tensirolimus um inibidor específico do alvo mamífero da rapamicina quinase (19); aparentemente, qualquer uma dessas drogas pode ser utilizada em associação com a vacina DC baseado no estudo de Alfaro e colaboradores (15).

A nefrectomia citorredutora no CCR metastático apresenta benefícios num número significativo de pacientes com melhora da sobrevida doença-específica (20). Estes novos tratamentos baseados em drogas dirigidas poderão trazer novas esperanças para aqueles pacientes com expectativa de vida baixa.

Até o momento, com 10 meses de seguimento, pudemos observar regressão das lesões metastáticas e estabilização da doença nos testes de imagem com o tratamento combinado de vacina DC e droga dirigida. Esta pode ser uma estratégia promissora de tratamento de uso clínico, já que a expectativa mediana de vida para CCR metastático utilizando somente Sunitinibe ou Interferon é de 5,3 e 4 meses, respectivamente, conforme relatado por Motzer e colaboradores (21,22). Novos conhecimentos da imunologia e biologia do tumor aceleraram a pesquisa sobre vacinas, que demonstraram eficácia significativa como agentes antitumorais (23).

A resposta imunológica obtida com a vacina DC associada ao efeito antiangiogênico do sunitinibe descortina um novo horizonte no tratamento do CCR metastático, que aponta para uma nova opção de tratamento para uma doença potencialmente letal, conforme demonstrado nesta pequena série de casos.

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. Murai M, Oya M: Renal cell carcinoma: etiology, incidence and epidemiology. Curr Opin Urol. 2004; 14: 229-33.
3. Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, Figlin RA: Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. World J Urol. 2005; 23: 202-12.
4. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al.: Editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2007. [Cited nov 2006]. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004.
5. Motzer RJ, Russo P: Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol. 2000; 163: 408-17.
6. Rini BI, Campbell SC, Escudier B: Renal cell carcinoma. Lancet. 2009; 373: 1119-32.
7. Banchereau J, Steinman RM: Dendritic cells and the control of immunity. Nature. 1998; 392: 245-52.
8. Kugler A, Stuhler G, Walden P, Zöller G, Zobywalski A, Brossart P, et al.: Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids. Nat Med. 2000; 6: 332-6. Retraction in: Kugler A, Stuhler G, Walden P, Zöller G, Zobywalski A, Brossart P, Trefzer U, Ullrich S, Müller CA, Becker V, Gross AJ, Hemmerlein B, Kanz L, Müller GA, Ringert RH. Nat Med. 2003; 9: 1221.
9. Dall'Oglio M, Srougi M, Barbuto JA: Complete response of metastatic renal cancer with dendritic cell vaccine. Int Braz J Urol. 2003; 29: 517-9.
10. Barbuto JA, Ensina LF, Neves AR, Bergami-Santos P, Leite KR, Marques R, et al.: Dendritic cell-tumor cell hybrid vaccination for metastatic cancer. Cancer Immunol Immunother. 2004; 53: 1111-8.
11. de Reijke TM, Bellmunt J, van Poppel H, Marreaud S, Aapro M: EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. Eur J Cancer. 2009; 45: 765-73.
12. Hipp MM, Hilf N, Walter S, Werth D, Brauer KM, Radsak MP, et al.: Sorafenib, but not sunitinib, affects function of dendritic cells and induction of primary immune responses. Blood. 2008; 111: 5610-20.
13. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al.: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356: 125-34. Erratum in: N Engl J Med. 2007; 357: 203.
14. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356: 115-24.
15. Alfaro C, Suarez N, Gonzalez A, Solano S, Erro L, Dubrot J, et al.: Influence of bevacizumab, sunitinib and sorafenib as single agents or in combination on the inhibitory effects of VEGF on human dendritic

cell differentiation from monocytes. Br J Cancer. 2009; 100: 1111-9.
16. Vogelzang NJ: Treatment options in metastatic renal carcinoma: an embarrassment of riches. J Clin Oncol. 2006; 24: 1-3.
17. Heldwein FL, Escudier B, Smyth G, Souto CA, Vallancien G: Metastatic renal cell carcinoma management. Int Braz J Urol. 2009; 35: 256-70.
18. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al.: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med. 2003; 349: 427-34.
19. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al.: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356: 2271-81.
20. Pierorazio PM, McKiernan JM, McCann TR, Mohile S, Petrylak D, Benson MC: Outcome after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma is predicted by fractional percentage of tumour volume removed. BJU Int. 2007; 100: 755-9.
21. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2002; 20: 289-96.
22. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al.: Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009; 27: 3584-90.
23. Kusmartsev S, Vieweg J: Enhancing the efficacy of cancer vaccines in urologic oncology: new directions. Nat Rev Urol. 2009; 6: 540-9.

COMENTÁRIO EDITORIAL

O carcinoma de células renais frequentemente é assintomático em seus estadios iniciais. Como consequência, alta porcentagem de pacientes é diagnosticada com doença metastática na consulta inicial. Nos estadios avançados, o tratamento apresenta resultados muito ruins com sobrevida mediana global de menos de um ano. A nefrectomia e/ou o tratamento sistêmico com quimioterapia citotóxica apresenta eficácia ruim ou nula.

Recentemente, o uso de terapias moleculares dirigidas mostraram benefícios de sobrevida para os pacientes com carcinoma de células renais metastático. Essa nova possibilidade é consequência do desenvolvimento de células dendríticas in vitro, que são potentes células apresentadoras de antígenos. Alguns estudos mostraram resposta significativa da doença metastática utilizando vacinas baseadas em células dendríticas hibridizadas com células do próprio tumor.

O Dr. Dall'Oglio e colaboradores relatam uma experiência nova inicial com dois pacientes tratados com abordagem multi-modal combinando uma droga molecular dirigida, nefrectomia citorredutora e vacina híbrida de céulas dendríticas. O seguimento de 9 e 10 meses demonstrou doença estável em ambos, de acordo com os achados clínicos e de imagem, sem necessidade de tratamento adicional.

Este é um resultado muito promissor. Esperamos que novos ensaios com maior número de pacientes e seguimento mais prolongado confirmem os benefícios da resposta imune obtida com a vacina de células dendríticas combinada com o efeito antiangiogênico do sunitinibe no tratamento do carcinoma de células renais metastático.

Dr. Athanase Billis
Professor Titular de Patologia
Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP
Campinas, São Paulo, Brasil
E mail: athanase@fcm.unicamp.br

COMENTÁRIO EDITORIAL

O carcinoma de células renais (CCR) ainda é um problema grave de saúde e quase metade dos pacientes apresentam doença localmente avançada ou metastática na época do diagnóstico. Recentemente, as drogas dirigidas demonstraram benefícios na sobrevida livre de progressão e global de pacientes com CCR metastático. Atualmente, recomenda-se estas drogas como primeira e segunda linhas de tratamento padrão para o cuidado do CCR metastático (1). Mas, apesar da eficácia comprovada, raramente se observa resposta completa. Assim, novas estratégias e modalidades de tratamento são necessárias para otimizar o resultado do CCR.

Diversas estratégicas terapêuticas estão sendo investigadas na oncologia urológica. Os urologistas estão familiarizados com a imunoterapia, já que estas intervenções vêm sendo utilizado para o tratamento do câncer do rim (IL-2, IFN alfa) e da bexiga (BCG). Teoricamente, os pacientes vacinados poderiam desenvolver vigilância imunológica capaz de postergar uma recidiva e prolongar a sobrevida câncer-específica. No momento, o potencial terapêutico das vacinas contra CCR metastático é limitado, conforme apontam alguns autores. De qualquer maneira, os pacientes com CCR metastático tratados com vacinas DC mostraram resultados promissores em diversos estudos de fase I/II (2). No cenário investigativo, existe um interesse considerável no uso simultâneo de drogas antiangiogênicas e vacinas. O microambiente tumoral imunossupressor poderia ser uma possível explicação do porquê os tumores podem se esconder do sistema imunológico. Os inibidores da tirosina quinase poderiam sinergicamente contribuir para restaurar a resposta imunológica prejudicada pelo tumor e desta forma melhorar a eficácia da vacina.

No trabalho presente, deve-se apontar com cautela uma limitação principal desta estratégia antitumoral combinada. Já que ambos os pacientes receberam Sunitinibe, não podemos confirmar se a resposta clínica apresentada pelos dois pacientes foi de algum modo impactada pelo uso concomitante da vacina DC. Certamente, este aspecto somente poderá ser analisado num estudo clínico futuro de fase 3.

REFERÊNCIAS

1. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al.: EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. Eur Urol. 2010; 58: 398-406.

2. Van Poppel H, Joniau S, Van Gool SW: Vaccine therapy in patients with renal cell carcinoma. Eur Urol. 2009; 55: 1333-42.

Dr. Flávio L. Heldwien
Disciplina de Urologia
Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)
Florianopolis, Brasil
E mail: flavio.lobo@gmail.com

Urologia Clínica
International Braz J Urol
Vol 37 (2): 58-66, Março-Abril de 2011

Satisfação pessoal, profissional e financeira das mulheres americanas urologistas

Ciara S. Marley, Lori B. Lerner, Georgia Panagopoulos, Elizabeth Kavaler

Departmento de Urologia (CSM, GP, EK), Lenox Hill Hospital, New York, USA e VA Boston Healthcare System (LBL), West Roxbury, USA

RESUMO

Objetivo: Apesar de aproximadamente metade dos alunos das escolas médicas americanas serem mulheres, menos de 5% das estudantes de medicina do sexo feminino seguem carreira em subespecialidades cirúrgicas, comparado com aproximadamente 20% dos alunos do sexo masculino. Várias mulheres se preocupam com o fato de uma carreira cirúrgica limitar suas opções pessoais. Em um esforço para avaliar se a urologia proporciona um estilo de vida satisfatório, entrevistamos todas as 365 mulheres urologistas certificadas (diplomadas) nos Estados Unidos em 2007 para verificar o quão satisfeitas elas estavam com sua opção pela urologia.
Materiais e Métodos: Um questionário anônimo com 114 itens foi enviado pelo correio para as 365 urologistas americanas certificadas em 2007. Os resultados foram analisados.
Resultados: Dentre as 244 mulheres que responderam (69%), 86,8% (211) disseram estar satisfeitas com a decisão de ingressar na urologia. Se pudessem optar em repetir a decisão, 81% (198) disseram que permaneceriam na medicina e 91,4% (222) escolheriam novamente uma subespecialidade cirúrgica. A maioria das que responderam que optariam por uma carreira fora da medicina também declararam que sua vida familiar havia sido significativamente comprometida por sua carreira. Aquelas que não consideraram que a vida familiar havia sido comprometida responderam que permaneceriam na medicina. Houve uma correlação positiva entre o grau de satisfação com o trabalho em si e o nível de renda (p=0,006).
Conclusão: Apesar do número pequeno de mulheres que optaram por uma carreira em urologia, o número de mulheres satisfeitas indica que a urologia é uma carreira condizente com uma vida plena e equilibrada, profissional , pessoal e financeiramente.

Palavras-chave: *urologia; urologista; mulheres; prática clínica*

INTRODUÇÃO

As subespecialidades cirúrgicas continuam a ser residências desejadas e competitivas entre os estudantes de medicina americanos de ambos os sexos (1). Nas últimas três décadas, as estudantes de medicina do sexo feminino ingressaram nas subespecialidades cirúrgicas em números crescentes. Entretanto, as mulheres não estão ingressando nessas profissões altamente competitivas em velocidade próxima a de seus pares do sexo masculino. Apesar da metade dos alunos das escolas de medicina americanas serem do sexo feminino, menos de 5% atuam nas subespecialidades cirúrgicas (1).

As mulheres ainda constituem apenas 13% de todos os cirurgiões (2). Há um recente interesse dentro do campo cirúrgico em relação ao grau de satisfação entre mulheres cirurgiãs, como um esforço para entender as implicações de um campo em evolução para mulheres que consideram a carreira cirúrgica (2). A presença de mulheres adequadamente representadas dentro das subespecialidades cirúrgicas oferece uma força de trabalho mais diversificada, refletindo a sociedade na qual nós vivemos e servimos.

Como na maioria das especialidades cirúrgicas, a urologia permanece uma profissão dominada por homens. Na urologia, o número de mulheres que desejam uma posição de residente tem aumentado nos últimos anos, porém o número de candidatos do sexo masculino ultrapassa em muito o número de mulheres candidatas (271 candidatos vs 77 candidatas ~28% no concurso de 2007). Os dados de 2007 mostram que as mulheres preencheram aproximadamente 21% das vagas de residência em urologia (211 dos 985 residentes como um todo). Os motivos desta discrepência entre os sexos não são completamente compreendidos. Em um estudo recente, 84% das mulheres estudantes de medicina citaram que o estilo de vida durante a residência influenciou a decisão sobre a carreira. Sessenta e três por cento das mulheres selecionaram outros fatores, incluindo o estilo de vida na prática e o tempo de treinamento (3). Na verdade, as considerações sobre o estilo de vida foram o fator significativo que mais influenciou a decisão sobre o treinamento cirúrgico e que afetou mais as mulheres do que os homens(4).

Numa tentativa de avaliar se o campo da urologia é condizente com um estilo de vida pleno para mulheres, entrevistamos todas as 365 mulheres urologistas certificadas nos Estados Unidos para avaliar o quão satisfeitas estavam com sua escolha profissional pela urologia, pessoalmente e financeiramente.

MATERIAIS E MÉTODOS

Obtivemos uma lista de todas as 365 mulheres urologistas americanas certificadas pelo "American Board of Urology" e "Society of Women in Urology". O questionário de 114 ítens foi enviado por correio para todas as mulheres entre maio e junho de 2007. Dada a natureza pessoal do levantamento, incluindo questões sobre políticas institucionais, não foi utilizado nenhum mecanismo identificador ou rastreador das respondedoras. Foi incluído um envelope para retorno já selado. Um cartão de resposta pré –endereçado, que deveria ser remetido separadamente, foi incluído com a finalidade de rastreamento. Foi obtida aprovação do "Institutional Review Board" do "VA Boston Healthcare System". Os métodos dos questionamentos foram descritos detalhadamente em publicações prévias (5,6)

Os dados demográficos relativos ao estado civil, vida familiar e compensação financeira foram obtidos, assim como informações detalhadas sobre o treinamento e a satisfação global. Os dados foram inseridos em um programa de software online, Zoomerang (www.zoomerang.com), para análises adicionais.

Utilizou-se estatística descritiva para caracterizar os dados demográficos e as respostas globais do questionário. As porcentagens refletem o total

Tabela 1 - *Questões sobre satisfação*

Em relação a você e sua família, até o momento, você diria que está satisfeita com a sua situação financeira atual?
Como um todo, o quão satisfeita você está com o trabalho que realiza?
Quanto satisfação você obtém de sua vida familiar?
No geral, como você descreveria seu casamento?
No geral, como você descreveria sua satisfação com sua vida atual?
Você está satisfeita com a maneira como divide seu tempo entre a carreira e as responsabilidades familiares/pessoais?
Você considera que sua vida pessoal e as responsabilidades familiares comprometeram sua carreira?
Você considera que a sua carreira comprometeu sua vida familiar e pessoal?
Se você pudesse iniciar tudo novamente, escolheria uma especialidade não cirúrgica?
Se você pudesse iniciar tudo novamente, escolheria uma carreira fora da medicina?

Tabela 2 - *Respostas às questões*

	%	N
Primeira escolha da faculdade de medicina	72	173
Primeira escolha do internato	63	151
Primeira escolha da Residência	64	153
Programa de cinco anos	29	70
Programa de seis anos	64	155
Treinamento "fellowship"	42	100
Atividade na prática clínica	88	175
Semana de trabalho		
5 dias/semana	69	
4 dias/semana	20	
Horas de trabalho por semana		
21-40	12	29
41-60	59	139
61-80	23	53
Horas na sala cirúrgica por semana		
0-12	55	128
13-24	40	93
Mantêm um vínculo acadêmico	42	92
Acadêmico em tempo integral	20	44
Acadêmico em tempo parcial	22	48
Professor	5	9
Professor Associado	11	19
Ocupação completa	5	9
No caminho da ocupação completa	7	14
Pratica privada	83	200
Publicações em revistas com revisores	77	182
Salário por ano(em milhares de dolares)		
$0-200	33	81
$200-350	51	123
$350 or mais	16	39

de respostas para cada questão individual, pois nem todas responderam a cada uma das questões. As relações entre as variáveis por categoria foram examinadas pelo teste exato de Fisher. Nós desenvolvemos um modelo de regressão logística para predizer a satisfação na carreira utilizando as seis seguintes variáveis como previsores: idade; estado civil; múmero de anos em treinamento; treinamento em residência; número de horas de trabalho por semana e renda. Considerou-se a priori um $p<0,05$ como estatisticamente

Tabela 3 -*Resultados da satisfação*

Satisfação com Salário		
Muito ou moderadamente satisfeita	89	212
Satisfação com a vida		
Muito ou moderadamente satisfeita	95	227
Satisfação com a distribuição do tempo entre a carreira e as responsabilidades familiares/pessoais		
Muito ou moderadamente satisfeita	73	175
Muito ou moderadamente insatisfeita	26	64
Satisfação com o casamento		
Muito feliz	57	137
Moderadamente feliz	26	62

significativo. As análises estatísticas foram realizadas com uma versão SPSS 16.0.2 (SPSS,Chicago, IL).

Utilizamos as respostas das questões sobre satisfação (Tabela -1) assim como as questões em relação ao grau no qual a carreira de cada uma das participantes comprometeu sua vida familiar e vice-versa. A seleção de opções para as questões de satisfação incluíram: muito satisfeita; moderadamente satisfeita; moderadamente insatisfeita; muito insatisfetia. A avaliação estatística da satisfação incluiu os grupos muito e moderadamente satisfeitas. Insatisfação incluía os grupos muito e moderadamente insatisfeitas, a menos que indicado de outra maneira. Também exploramos o desejo das participantes escolherem novamente a urologia se tivessem uma oportunidade de alterar suas decisões sobre a carreira.

RESULTADOS

Entre as 365 mulheres da nossa lista de endereços, havia endereços disponíveis de 354. Dois envios pelo correio culminaram em uma taxa de resposta de 69% (n=243). A idade média das participantes que responderam foi de 43 anos (variando entre 31-77 anos). A maioria das que responderam era casada (n=197, 81%), a maioria no primeiro casamento (n=181, 74%). As taxas combinadas de divórcio e separação foram de 8% (n=20) entre as que responderam. O levantamento identificou 163 mulheres (67,4%) que tiveram um total de 331 filhos biológicos. Seis por cento (n=15) das que responderam tinham um único filho na ocasião do preenchimento do questionário. Os anos de treinamento, ambiente

Tabela 4 - *Comparação com os grupos de especialidades*

Especialidade	**Escolheria novamente a carreira cirurgica**	**Comprometimento da vida familiar/ da vida em algum grau**
Urologia	91,4%	30%
Cirurgia Geral	82,5%	58,1%
Ginecologia	62,1%	59,7%
Otorrinolaringologia (9)	91%	30,6%
Oftalmologia (8)	79%	25,2%

de trabalho, afiliação acadêmica e horas trabalhadas estão listados na Tabela 2. Satisfação com a vida , trabalho, divisão de tempo e casamento estão listados na Tabela 3.

O levantamento revelou que o número de anos em treinamento, o número atual de horas de trabalho, e a prática privada versus acadêmica não tiveram correlação com as taxas de satisfação. Adicionalmente, o modelo de regressão logística não identificou nenhum previsor de satisfação na carreira (p>0,25). A satisfação parece ser independente do número de anos gastos no treinamento (p=0,30) e também não depende do tipo de prática adotada após o final do treinamento (p=0,529). O número de horas dispendido trabalhando, tanto dentro como fora da sala cirúrgica, também não parece influenciar o grau de satisfação com a carreia (p=0,569).

Houve uma correlação positiva entre o número de horas trabalhadas e a compensação financeira. As com rendimento mais elevado revelaram trabalhar entre 41-60 horas por semana. As que tra(19/21) das urologistas moderadamente (20) e muito insatisfeitas (1) relataram um comprometimento moderado a grande de sua vida pessoal devido a suas carreiras. Um total de 63% (137/216) das urologistas muito ou moderadamente satisfeitas relataram um comprometimento moderado a grande de sua vida pessoal devido a suas carreiras (p=0,024). Apesar destas realidades, 81% (n=198) permaneceriam na medicina e 91,4%(n=222) escolheriam uma subespecialidade cirúrgica se tivessem a chance de optar novamente. Oitenta e sete por cento (n=211) das que responderam indicaram estar muito felizes com sua opção pela urologia. Como esperado, houve uma correlação positiva entre as mulheres que sentiram que sua vida familiar foi comprometida por sua carreira e as que escolheriam uma carreira fora da medicina se tivessem a chance de optar novamente (p=0,002).

As mulheres urologistas que trabalham mais horas apresentaram uma compensação financeira maior (p=0,005) e as que são bem compensadas também referiram um maior grau de satisfação com a carreira (p=0,006). Quando questionadas se seu esposo/parceiro esperava que seu/sua avanço na carreira tinha prioridade sobre a sua própria, 82% (n=176) responderam que não ,13% (n=27) responderam que sim e 6% (n=12) não tinham certeza. Cinquenta e sete por cento (n=128) das que responderam declararam dividir as responsabilidades da casa igualmente com seus parceiros. Em nosso levantamento, 76 % (n=181) das que responderam decidiram sobre a carreira durante a faculdade de medicina.

COMENTÁRIOS

Existe um interesse crescente na avaliação da percepção de qualidade de vida das mulheres cirurgiãs. Em 1990, foi realizado um levantamento com as cirurgiãs do Canadá, numa tentativa de avaliar sua capacidade de combinar suas carreiras com sua vida pessoal e familiar (7). Nosso estudo é o primeiro visando especificamente mulheres americanas urologistas e que avalia sua satisfação com a carreira escolhida – profissionalmente, pessoalmente e financeiramente. De maneira geral, a satisfação deste grupo estudado foi muito alta.

Em uma publicação recente de Troppmann et al (2), foi feito um levantamento com 3507 cirurgiões gerais em relação a carreira e opções de vida. Vinte e três por cento dos que responderam eram mulheres. Ambos os sexos escolheriam novamente sua profissão (mulheres 82,5% e homens 77,5%). No total , 83,5% das mulheres recomendariam a cirurgia para outras mulheres (p<0,001). Não é surpresa que as mulheres foram mais fortemente favoráveis a trabalho em tempo parcial para cirurgiões, talvez devido as responsabilidades adicionais com os filhos entre as mulheres que participaram do levantamento. Os pesquisadores encontraram um interesse crescente de ambos os sexos por locais com cuidados para crianças no trabalho, destacando esta como uma dentre as muitas alterações no ambiente de trabalho dos cirurgiões. Os resultados do seu estudo sugerem que a maximização do recrutamento e da manutenção de mulheres cirurgiãs fará com que sejam levadas a sério considerações sobre escalas alternativas

de trabalho e otimização da licença maternidade e locais de trabalho com cuidados para crianças (creches).

Dois estudos que utilizaram questionários, um dos quais adaptado em nosso trabalho, revelaram que a satisfação com a carreira é maior entre mulheres urologistas do que entre as mulheres que se especializaram em outras carreiras cirúrgicas, incluindo oftalmologia e otorrinolaringologia (Tabela -4)(8,9). Em um estudo, 75% das mulheres oftalmologistas relataram que escolheriam novamente uma carreira dentro da medicina se tivessem esta opção e 79% relataram que escolheriam uma especialidade cirúrgica, comparado a 81% e 91,4% em nossa casuística. Quando questionadas se suas carreiras haviam comprometido sua vida familiar e pessoal, os cirurgiões nas várias especialidades apresentaram respostas significativamente diferentes. Apenas 40,3% dos ginecologistas e 41,9% dos cirurgiões gerais relataram que suas opções de carreira resultaram em "algum, pouco ou nenhum comprometimento" de suas vida familiar e/ou pessoal.

Um estudo entre otorrinolaringologistas revelou resultados semelhantes aos nossos (9). Apenas 30,6% das mulheres otorrinolaringologistas relataram que suas carreiras comprometeram sua vida familiar ou pessoal "em grande parte" ou "em muito grande parte", fato muito semelhante aos 30% encontrados em nossa casuística. Também espelhando nossos resultados, 83% das mulheres otorrinolaringologistas permaneceriam na medicina e 91% escolheriam novamente uma subespecialidade cirúrgica (9).

Em contraste com as altas taxas de satisfação profissional entre as mulheres cirurgiãs subespecialistas, os médicos dedicados aos cuidados primários relataram um grau crescente de insatisfação. Um estudo de 2002 de Landon et al comparou duas pesquisas sobre satisfação entre médicos de cuidados primários em 1996 e 1999. Em1996, 19,8% dos médicos estavam um pouco ou muito insatisfeitos com a situação de sua prática atual versus 33,4% em 1999, um aumento superior a 50% ($p<0,001$) (10). Um levantamento mais recente de 2008 encontrou que apenas 70% dos médicos de família disseram "concordam/ou concordam muito" que escolheriam a prática de medicina da família se pudessem optar novamente. Isto representa uma diminuição de 4% comparado aos dados de 2001 e a um declínio de 9% comparado com os dados de 1995 (11). Apesar deste levantamento não ter amostragem randomizada de médicos de cuidados primários, surpreendentemente 73% dos que responderam disseram estar arrependidos de terem escolhido os cuidados primários (11).

Em um estudo recente de Clem et al, foi feito um levantamento com 2502 médicas que atuavam em emergência em relação ao seu grau de satisfação com a carreira. Apenas 35,5% relataram estar muito satisfeitas, 44% estavam satisfeitas, 11,1% foram neutras e 9,4% estavam insatisfeitas ou muito insatisfeitas (12). Do mesmo modo, em um levantamento de 2001 de 5704 pediatras generalistas, pediatras com subespecialidades, generalistas de medicina interna, subespecialistas de medicina interna e médicos de família, apenas 44% em combinação estimulariam seus filhos a ter uma carreira na medicina (13).

A competição para colocação na urologia é uma das mais acirradas entre todas as residências. Existem 112 programas não-militares credenciados de urologia nos Estados Unidos. Em 2008, havia 247 vagas em 110 residências de urologia acreditadas não-militares e 246 vagas foram preenchidas. Quatrocentos e quatro candidatos submeteram listas de preferências resultando em 158 candidatos sem vagas. Entre os candidatos estudantes de medicina mais adiantados (seniors), 70% foram aprovados (4). Apesar do número crescente de mulheres candidatas para posições, elas não parecem estar optando por atividades cirúrgicas (4,13). As considerações sobre o estilo de vida parecem direcionar a escolha de especialidade das estudantes do sexo feminino (6).

Se as considerações sobre o estilo de vida são impedimentos para muitas mulheres (ou homens) estudantes de medicina, então os resultados como os nossos refutam o conceito errôneo de que todas as especialidades cirúrgicas afetam o estilo de vida. A maioria dos que responderam estão moderada ou altamente satisfeitos com suas carreiras e sua vida

pessoal e não consideram que sua vida pessoal e/ou familiar foram comprometidas. Uma das explicações para esta alta taxa de satisfação é que o tipo de mulher que é atraída pela demanda de um estilo de vida dos cirurgiões tem uma idéia diferente sobre a qualidade de vida versus uma mulher que é atraída para cuidados primários. Deve ser considerada a diferença de personalidades entre as mulheres e suas escolhas de especialidades dentro da medicina.

Como em todos os estudos baseados em questionamentos, nossa análise apresenta limitações. Em primeiro lugar, o levantamento não foi validado; entretanto, já foi utilizado em outras três especialidades resultando em múltiplas publicações (8,9). Em segundo lugar, o estudo é retrospectivo e os indivíduos que responderam foram questionados sobre fatos importantes de vários anos atrás, assim há probabilidade de certas distorções de memória. Um questionamento aplicado prospectivamente cobriria esta falha. Também é possível que as que responderam representem um grupo com maior satisfação do que as 31% que não responderam, revelando conseqüentemente um papel de auto-seleção das participantes (o efeito voluntário). Adicionalmente, as que responderam podem ter sido compelidas a fornecer respostas profissionalmente desejáveis. Uma carreira cirúrgica requer tempo e comprometimento financeiro significativos. Tendo feito estes sacrifícios, os médicos podem não admitir livremente os sentimentos negativos sobre sua opção de carreira.

Teria sido interessante a comparação entre as respostas das mulheres urologistas com as de seus pares do sexo masculino e esta é outra limitação do estudo. Isto possibilitaria conclusões mais fortes e foi muito considerado e investigado pelos autores. Entretanto, foi comprovada a dificuldade trabalhosa logística de identificar uma base de dados capaz de selecionar o grupo de homens apropriado (idade e ano de término da residência). Os autores esperam que a publicação deste estudo mostre a importância de um estudo futuro que inclua tanto homens como mulheres.

A força de nosso estudo foi a alta taxa de resposta (69%). Pesquisas baseadas em respostas a questionários de médicos apresentam taxas de 54% de respostas, que são inferiores as nossas (13). Adicionalmente, obtivemos uma amostra nacional de urologistas mulheres certificadas, apresentando assim uma seleção representativa.

CONCLUSÕES

Apesar do pequeno número de mulheres que escolhem a carreira de urologia, nosso estudo revela que a urologia possibilita uma carreira plena, uma vida pessoal satisfatória e a compensação financeira suficiente para as mulheres que optam por esta subespecialidade. Apesar de várias estudantes de medicina do sexo feminino se preocuparem com o fato de que uma carreira no campo cirúrgico possa limitar suas escolhas pessoais, nosso estudo refuta esta hipótese. Estudantes de medicina do sexo feminino competitivas, que estão interessadas em carreiras cirúrgicas, devem ser informadas sobre as crescentes oportunidades em urologia e sobre o alto grau de satisfação pessoal, profissional e financeiro entre as mulheres neste campo.

REFERÊNCIAS

1. AAMC GME Track (2007 data); AMA (1997 data). AAMC Data Warehouse. available at: http://www.aamc.org/members/gwims/statistics/stats08/table02.pdf
2. Troppmann KM, Palis BE, Goodnight JE Jr, Ho HS, Troppmann C: Women surgeons in the new millennium. Arch Surg. 2009; 144: 635-42.
3. Wendel TM, Godellas CV, Prinz RA: Are there gender differences in choosing a surgical career? Surgery. 2003; 134: 591-6; discussion 596-8.
4. McCord JH, McDonald R, Leverson G, Mahvi DM, Rikkers LF, Chen HC, et al.: Motivation to pursue surgical subspecialty training: is there a gender difference? J Am Coll Surg. 2007; 205: 698-703.
5. Lerner LB, Stolzmann KL, Gulla VD: Birth trends and pregnancy complications among women urologists. J Am Coll Surg. 2009; 208: 293-7.
6. Lerner LB, Baltrushes RJ, Stolzmann KL, Garshick E:

Satisfaction of women urologists with maternity leave and childbirth timing. J Urol. 2010; 183: 282-6.
7. Mizgala CL, Mackinnon SE, Walters BC, Ferris LE, McNeill IY, Knighton T: Women surgeons. Results of the Canadian Population Study. Ann Surg. 1993; 218: 37-46.
8. Mackinnon SE, Mizgala CL, McNeill IY, Walters BC, Ferris LE: Women surgeons: career and lifestyle comparisons among surgical subspecialties. Plast Reconstr Surg. 1995; 95: 321-9.
9. Grandis JR, Gooding WE, Zamboni BA, Wagener MM, Drenning SD, Miller L, et al.: The gender gap in a surgical subspecialty: analysis of career and lifestyle factors. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004; 130: 695-702.
10. Landon BE, Aseltine R Jr, Shaul JA, Miller Y, Auerbach BA, Cleary PD: Evolving dissatisfaction among primary care physicians. Am J Manag Care. 2002; 8: 890-901.
11. Young R, Webb A, Lackan N, Marchand L: Family medicine residency educational characteristics and career satisfaction in recent graduates. Fam Med. 2008; 40: 484-91.
12. Clem KJ, Promes SB, Glickman SW, Shah A, Finkel MA, Pietrobon R, et al.: Factors enhancing career satisfaction among female emergency physicians. Ann Emerg Med. 2008; 51: 723-8.
13. Shugerman R, Linzer M, Nelson K, Douglas J, Williams R, Konrad R, et al.: Pediatric generalists and subspecialists: determinants of career satisfaction. Pediatrics. 2001; 108: E40.

Aceito, após revisão, em 30 de julho de 2010

Endereço para correspondência :
Dr. Ciara S. Marley
Department of Urology
Lenox Hill Hospital,
100 East 77th Street
New York, NY 10075, USA
Fax: + 1 212 434-2000
E-mail: ciaramrley@hotmail.com

COMENTÁRIO EDITORIAL

"Vida, liberdade e busca da felicidade" são citadas como direitos inalienáveis na Declaração de Independência dos Estados Unidos. Este estudo de Marley e colaboradores examina a "busca da felicidade" quanto a satisfação pessoal, profissional e financeira de mullheres urologistas certificadas. Este é um estudo abrangente que relata que as mulheres urologistas estão em geral satisfeitas tanto no trabalho como em casa. A grande maioria das mulheres escolheria uma subespecialidade cirúrgica e a medicina como carreira se tivessem que fazer novamente uma opção. Apesar da análise cuidadosa, não foram encontrados previsores de satisfação analisados em padrões de trabalho, anos de treinamento e tipo de prática. Existem comparações relevantes entre estudos com mulheres em outras subespecialidades cirúrgicas que mostraram taxas semelhantes de satisfação a destas urologistas; e outros aonde especialistas em cirurgia geral e em medicina geral relataram nível de satisfação com a carreira e com a medicina muito mais baixos (1,2).

É notável a alta taxa de resposta das urologistas (69%), que os autores observaram corretamente como podendo refletir uma "satisfação tendenciosa". É interessante que este número foi quase o mesmo de respondedoras a dois estudos sobre gravidez e maternidade de um dos co-autores, com a mesma casuística de urologistas (3,4). Pode-se presumir que esta é uma casuística de mulheres particularmente motivadas, ou que são particularmente simpáticas a pesquisas baseadas em questionários.

Fundamentalmente, é difícil separar se o estilo de vida das especialidades cirúrgicas leva particularmente a satisfação profissional ou pessoal; ou se as personalidades atraídas para estas especialidades moldaram suas vidas em função da prática de trabalho. Os autores observaram este fato e a dificuldade em questionar os indivíduos a se lembrarem e criticamente analisarem suas decisões em retrospectiva. A independência da satisfação frente as múltiplas variáveis avaliadas demonstra como é complexa e pessoal a análise do ítem satisfação.

Tendo em vista a grande maioria dos membros da "American Board Certified Urologists" ser formada por membros do sexo masculino, este estudo deveria criar interesse considerável para a repetição da análise quanto as taxas de satisfação entre urologistas do sexo masculino. Conforme corretamente mencionado pelos autores, os números muito superiores e potencialmente uma menor taxa de respondedores (2) tornaria o seguimento do estudo em urologistas do sexo masculino uma empreitada considerável. Entretanto, considerações sobre um estudo longitudinal prospectivo de urologistas dos sexos masculino e feminino recém-certificados permitiria a comparação entre os sexos e ao longo da evolução da carreira. Esperamos que o interesse gerado por este artigo possa encorajar a "American Urological Association" e o "American Board of Urology" a continuar as pesquisas de satisfação e qualidade de vida entre seus membros.

Em resumo, Marley et al (5) forneceram uma análise compreensiva e abrangente de altas taxas de satisfação pessoal e profissional entre as urologistas do sexo feminino. Entretanto, tendo em mente a citação de Abraham Lincoln de que "a maioria dos indivíduos está tão feliz quanto sua mente decide estar", ainda não está claro se as altas taxas de satisfação são devidas ao estilo de vida possibilitado pela urologia como uma especialidade, ou uma forma de seleção e adaptação da "busca da felicidade". Esperamos que este estudo desencadeie o interesse na comparação de satisfação em uma casuística de urologistas recém-certificados, tanto homens como mulheres.

REFERÊNCIAS

1. Frank E, McMurray JE, Linzer M, Elon L: Career satisfaction of US women physicians: results from the Women Physicians' Health Study. Society of General Internal Medicine Career Satisfaction Study Group. Arch Intern Med. 1999; 159: 1417-26.
2. Zutshi M, Hammel J, Hull T: Colorectal surgeons: gender differences in perceptions of a career. J Gastrointest Surg. 2010; 14: 830-43.
3. Lerner LB, Stolzmann KL, Gulla VD: Birth trends and pregnancy complications among women urologists. J Am Coll Surg. 2009; 208: 293-7.
4. Lerner LB, Baltrushes RJ, Stolzmann KL, Garshick E: Satisfaction of women urologists with maternity leave and childbirth timing. J Urol. 2010; 183: 282-6.
5. Marley CS, Lerner LB, Panagopoulos G, Kavaler E: Personal, professional and financial satisfaction among American women urologists. Int Braz J Urol. (in press)

Dr. Sarah Ramsey
Department of Urology
Gartnavel General Hospital
Glasgow, United Kingdom
E-mail: sara_l_ramsey@ntlworld.com

International Braz J Urol
Vol 37 (2): 67-75, Março-Abril de 2011

Eficácia de três diferentes bloqueadores alfa-1-adrenérgicos e do n-butil brometo de hioscina no tratamento de cálculos ureterais distais

M. Cenk Gurbuz, Haci Polat, Lutfi Canat, Mert Kilic, Turhan Caskurlu

Istanbul Goztepe Training Hospital, Department of 2nd Urology, Istanbul, Turquia

RESUMO

Objetivo: Avaliar o N-butil brometo de hioscina (BBH) e três diferentes alfa-1-bloqueadores no tratamento dos cálculos ureterais distais.
Materiais e Métodos: 140 pacientes com cálculos de diâmetros entre 5 e 10 mm localizados na porção distal do ureter foram admitidos no presente estudo e randomizados em 4 grupos iguais. O Grupo 1 recebeu BBH, o Grupo 2 alfuzolina, o Grupo 3 recebeu doxazosina e o Grupo 4 recebeu terazosina. Os pacientes receberam injeção de diclofenaco (75 mg) por via intramuscular sob demanda para melhoria da dor e foram seguidos por 2 semanas com radiografias simples dos rins, ureteres e bexiga e ultrassom das vias urinárias a cada semana. O número de episódios de dor, dose de analgésico e número de dias até a eliminação espontânea dos cálculos também foram registrados.
Resultados: O tamanho médio do cálculo nos grupos 1,2,3 e 4 foi comparável (6,13, 5,83, 5,59 e 5,48 mm respectivamente). Observou-se eliminação do cálculo em 11%, 52,9%, 62% e 46% nos grupos 1,2,3 e 4, respectivamente. O tempo médio para eliminação foi de 10,55±6,21 dias no grupo 1; 7,38±5,55 dias no grupo 2; 7,85±5,11 dias no grupo 3 e 7,45±5,32 dias no grupo 4. Os alfa-bloqueadores foram superiores ao BBH ($p<0,05$).
Conclusões: O tratamento clínico dos cálculos ureterais distais com alfuzolina, doxazosina e terazosina elevou significativamente a taxa de eliminação dos cálculos e diminuiu o tempo de expulsão, quando comparado com BBH. Este parece ter um efeito negativo na taxa de expulsão do cálculo.

Palavras-chave: *MET; tratamento clínico para eliminação de cálculos; antagonistas alfa-adrenérgicos; cálculos ureterais; N-butil brometo de hioscina*

INTRODUÇÃO

Recentemente, o tratamento clínico para eliminação dos cálculos ("medical expulsion therapy") tem sido investigado como medida associada à observação de forma a melhorar a eliminação espontânea dos cálculos renais. Diversos medicamentos foram estudados para este fim. Foram avaliados gliceriltrinitrato, antagonistas do canal de cálcio, corticosteróides, agentes parassimpaticolíticos e alfa-bloqueadores no tratamento para eliminação dos cálculos ureterais, com resultados inconsistentes (1-3). Os alfa-bloqueadores são particularmente promissores no tratamento para eliminação de cálculos (4). O mecanismo proposto de sua ação é o relaxamento seletivo da musculatura lisa ureteral, que leva a inibição dos espasmos ureterais e dilatação da luz ureteral, especialmente da parte distal do ureter.

Agentes anti-espasmódicos, como o N--butilbrometo de hioscina, geralmente são prescritos pelos médicos generalistas ou por serviços de emergência assim que o diagnóstico de cólica renal é estabelecido. O BBH auxilia a analgesia através da indução de relaxamento da musculatura lisa,

que diminui o espasmo ureteral. Por esta razão, os agentes anti-espasmódicos ainda são recomendados para o tratamento da cólica renal, geralmente como tratamento adjuvante a anti-inflamatórios não esteróides (AINS) e/ou opiódes (5).

A tamsulosina tem sido o alfa-1-bloqueador mais comumente estudado no tratamento dos cálculos ureterais com maior taxa de eliminação espontânea; entretanto, a eficácia de outros alfa-bloqueadores ainda não foi bem estudada, apesar de custarem menos e serem mais disponíveis que a tamsulosina. Os estudos utilizando agentes anti-espasmódicos focaram principalmente o efeito do alívio da dor no tratamento da cólica renal. Por esta razão, planejou-se um estudo prospectivo randomizado para comparar a eficácia de três diferentes tipos de antagonistas inespecíficos de alfa-1-adrenorreceptores e BBH para alívio da cólica ureteral e facilitação da eliminação espontânea dos cálculos ureterais distais.

MATERIAIS E MÉTODOS

140 pacientes adultos admitidos na Clínica Urológica com queixas de cólica renal foram prospectivamente avaliados entre agosto de 2008 e abril de 2009. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local. Foram incluídos pacientes com cálculos radiopacos localizados na porção distal do ureter, com diâmetros entre 5 e 10 mm.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: presença de infecção do trato urinário, diabetes mellitus, gravidez, insuficiência renal (creatinina sérica superior a 1,8 mg/dL), rim único, cálculos radiotransparentes, cálculos múltiplos, história prévia de cirurgia do ureter distal, hidronefrose grave, uso corrente de alfa-bloqueador ou reação alérgica à medicação em estudo.

Todos os pacientes foram submetidos a radiografia simples dos rins, ureteres e bexiga, assim como a ultrassonografia do trato urinário. O tamanho do cálculo foi registrado para cada paciente. Explicou-se detalhadamente o tratamento para os pacientes antes de obter o consentimento informado.

Os pacientes foram distribuidos randomicamente em 4 grupos. Cada grupo inicialmente incluiu 35 pacientes. O grupo 1 foi medicado com BBH (1 comprimido de 30 mg por via oral três vezes ao dia). O grupo 2 recebeu alfuzolina (10 mg ao dia); o grupo 3 recebeu doxazosina (4 mg ao dia) e o grupo 4 terazosina (5 mg ao dia). As drogas alfa-bloqueadoras foram administradas ao deitar. Os pacientes que receberam terazosina e doxazosina já iniciaram com a dose total terapêutica e não escalonada. Todos os pacientes foram instruidos a beber pelo menos 3 litros de líquidos ao dia. Foi indicado o uso de diclofenaco intramuscular (75 mg) quando necessário na presença de dor. Os pacientes foram aconselhados a filtrar a urina, e os que eliminaram cálculos foram orientados a suspender a medicação. Os pacientes foram seguidos semanalmente por 2 semanas com radiografias de rins, ureteres e bexiga e ultrassonografia do trato urinário. Foi realizado exame de urina para descartar infecção.

Os pacientes registraram os episódios de dor ao longo dos dias numa escala analógica de dor visual (escala de 11 pontos, variando de 0 – sem dor – até 10, a pior dor já sentida). Mantiveram também um registro do uso de medicamento analgésico diário e do número de doses de diclofenaco utilizadas por dia. A data e a hora da eliminação do cálculo foram registradas. Os critérios para suspensão do tratamento e necessidade de internação e/ou tratamento endoscópico foram: dor intolerável, febre e/ou desenvolvimento de hidronefrose nova grave ou piora da hidronefrose já existente, ou falta de sucesso quanto a eliminação do cálculo após duas semanas.

Foram selecionados dois pontos finais para determinar o efeito dos alfa-bloqueadores e BBH no tratamento dos cálculos ureterais: a taxa de eliminação dos cálculos e a redução do escore de dor.

Realizou-se análise estatística através de ANOVA e teste quiquadrado de Pearson utilizando os seguintes parâmetros: tamanho do cálculo, taxa de eliminação, tempo para eliminação, quantidade de analgésico e número de episódios de dor. O valor de $p<0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a idade, sexo, tamanho do cálculo, grau basal de hidronefrose presente e história de eliminação prévia de cálculo (Tabela 1). A eliminação do cálculo foi observada em 3 de 33 pacientes do grupo 1 (11%), 18 de 34 pacientes do grupo 2 (52,9%), 20 de 32 pacientes do grupo 3 (62%) e 14 de 31 pacientes do grupo 4 (45,16%). Nos grupos 2, 3 e 4 a taxa de eliminação espontânea dos cálculos foi maior do que a do grupo 1 ($p<0,05$) (Tabela 2). Não se detectou nenhuma diferença entre os alfa-bloqueadores quanto a taxa de eliminação espontânea dos cálculos.

O tempo médio para eliminação foi de 10,55±6,21 dias no grupo 1; 7,38±5,55 dias no grupo 2; 7,85±5,11 dias no grupo 3 e 7,45±5,32 dias no grupo 4. O tempo para eliminação foi significativamente menor nos grupos 2, 3 e 4 do que no grupo 1 ($p<0,05$). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos 2,3 e 4 ($p=0,756$). Observou-se diminuição da dor de base em 53%, 55,6%, 51% e 52% com o uso de BBH, alfuzolina, doxazosina e terazosina, respectivamente (Figura 1). Ao se comparar a melhoria do escore de dor basal, não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p=0,567$). Do mesmo modo, o número médio de doses de diclofenaco foi semelhante entre os grupos ($p=0,567$) (Tabela 2).

Dez dos 140 pacientes foram retirados do estudo devido a infecção do trato urinário, solicitação de intervenção pelo paciente e falta de adesão em 5, 2 e 3 pacientes, respectivamente. Não se registrou interrupção dos medicamentos devido a efeitos colaterais em nenhum grupo.

Tabela 1 *– Características dos pacientes.*

		BBH	Alfuzolina	Doxazosina	Terazosina	p
Idade média		40,3±15,9	40,31±11,4	34,17±1,1	38,17±11,3	0,283
Homem-Mulher (%)		68%-22%	59%-41%	41%-59%	65%-35%	0,065
Tamanho do cálculo (mm)		7,13±1,11	6,83±1,76	6,59±1	6,48±1,72	0,626
HN	0	74%	48%	51%	45%	0,477
	1	8%	35%	34%	31%	
	2	18%	17%	15%	24%	
Eliminação prévia de cálculos	Sim	34%	26%	18%	35%	0,715
	Não	66%	74%	72%	65%	

HN: hidronefrose; G1: grau 1; G2: grau 2; BBH: N-butil brometo de hioscina

COMENTÁRIOS

A disponibilidade de tratamentos alternativos minimamente invasivos e o alto sucesso da LECO, LECO de emergência e remoção por ureteroscopia mudaram em muito a abordagem do cálculo (6). Entretanto, os urologistas geralmente têm dúvidas sobre qual melhor forma de tratamento e se devem considerar a possibilidade de eliminação es-

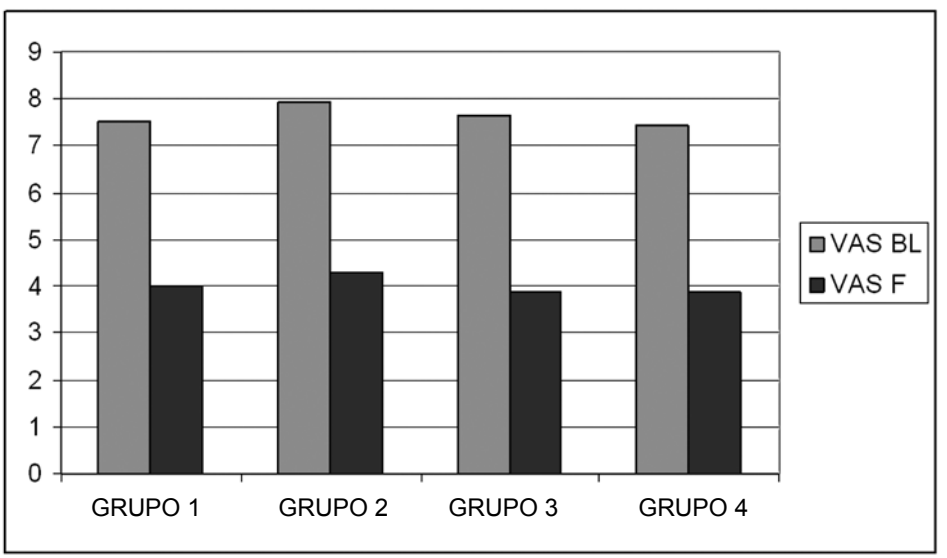


Figura 1 *– Escala analógica visual – valores basais e no seguimento*

pontânea dos cálculos ou utilizarem tratamento clínico. Com a introdução do tratamento para eliminação espontânea dos cálculos ("MET = medical expulsion therapy"), o tratamento clínico dos cálculos ureterais sofreu uma grande evolução. O objetivo dos regimes de tratamento com alfa-adrenérgicos é o de promover o relaxamento da musculatura lisa ureteral. Os antagonistas dos receptores alfa-1-adrenérgicos têm alguma seletividade para os músculos do detrusor e do ureter distal e foram assim investigados devido ao seu potencial de promover a eliminação do cálculo e diminuir a dor (7,8). Devido à não necessidade de titular a dose, o uso de tamsulosina tem sido o alfa-bloqueador mais comumente estudado no tratamento do cálculo ureteral (9-11). Os alfa-bloqueadores ainda não são indicados na bula para o tratamento dos cálculos ureterais. Nosso objetivo foi o de avaliar a eficácia de 3 outros alfa-bloqueadores, que são mais baratos e mais disponíveis que a tamsulosina.

Os cálculos ureterais são mais prevalentes em pacientes de 40 a 45 anos (12) e, quanto à estabilidade cardiovascular, esta população é relativamente mais estável que os pacientes com HPB. A titulação da dose de doxasozina e terazosina, recomendada para o tratamento da HPB, pode não ser necessária nesta população em particular. No nosso estudo, os pacientes que receberam terazosina e doxazosina já iniciaram com as doses terapêuticas desde o início do estudo e não foram titulados.

O BBH atua através da inibição da transmissão colinérgica dos gânglios parassimpáticos abdomino-pélvicos, melhorando assim o espasmo dos músculos lisos dos tratos gastrintestinal, biliar e urinário (13). Na Turquia, o BBH é o agente mais prescrito para o tratamento sintomático da cólica renal. De acordo com nossos conhecimentos, o presente estudo é o primeiro a comparar a eficácia do BBH e dos bloqueadores alfa-1 não seletivos no tratamento do cálculo ureteral.

Na obstrução completa, os sinais de lesão renal surgem após 3 a 4 semanas (14). Por esta razão, os clínicos podem aguardar até 4 semanas a eliminação espontânea do cálculo, desde que os pacientes estejam confortáveis. Os estudos com tratamento MET mostraram que 80-90% da eliminação dos cálculos ocorre dentro de 15 dias (15). No estudo atual, sugeriu-se intervenção após um seguimento de 2 semanas. Determinou-se que a taxa de expulsão do cálculo dos 3 grupos de bloqueadores alfa-adrenérgicos diferentes foi significativamente maior do que a do

Tabela 2 *– Resultados do seguimento do grupo.*

		BBH	Alfuzolina	Doxazosina	Terazosina	p
Taxa de eliminação do cálculo (%)		11	52,9	62	45,16	0,05
Média de dias para expulsão		10,55±6,21	7,38±5,55	7,85±5,11	7,45±5,32	0,05
Diminuição do escore de dor (VAS)	BL	7,50±2,4	7,94±2,1	7,64±2,8	7,44±2,3	0,567
	F	3,98±2,5	4,3±2,4	3,9±2,3	3,9±2,6	
Necessidade de diclofenaco		3,75±1,9	4,36±2,3	4,36±2,4	4,46±1,3	0,667

BL: dados de base; F: seguimento; BBH: N-butil brometo de hioscina; VAS – "Visual analog score" (escore analógico visual)

grupo tratado com BBH (Alfuzolina 52,9%, doxazolina 62% e terazosina 45,16%, e BBH 11%). Ainda, os alfa-bloqueadores sairam-se melhores do que o BBH quanto ao tempo de eliminação espontânea dos cálculos (7,5 dias versus 10,55 dias). A quantidade de droga analgésica necessária também diminuiu significativamente com os alfa-bloqueadores; entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa quando comparada com o BBH.

Yialmaz e colaboradores compararam a eficácia de 3 diferentes bloqueadores alfa-adrenérgicos (16). As taxas de eliminação dos cálculos de tamsulosina, terazosina e doxazosina foram de 79,31%. 78,57% e 75,86% respectivamente. O tempo médio de eliminação foi significativamente menor nos grupos que receberam alfa-1-bloqueadores do que no grupo controle. No presente estudo, as taxas de eliminação espontânea dos cálculos foram de 62% e 45,1% nos grupos tratados com doxasozina e terazosina, respectivamente. Uma meta-análise de 11 estudos clínicos que envolveram mais de 900 pacientes sugeriu que os alfa-bloqueadores aumentam a taxa de eliminação espontânea em 44% (17). A tamsulosina foi o alfa-1-bloqueador mais comumente estudado no tratamento dos cálculos ureterais. A comparação direta entre alfuzosina e tamsulosina no tratamento dos cálculos ureterais inferiores mostrou que ambas as drogas aumentam a taxa de expulsão (82,3% vs. 70,5%), diminuem o tempo de eliminação (12,3 versus 14,5) e reduzem a necessidade de analgésicos (18). Ukhal e colaboradores encontraram que a taxa de eliminação espontânea de cálculos ureterais distais com doxazosina foi de 71,1% e demonstraram que a droga diminui a frequência da cólica renal (19).

No presente estudo, a taxa de expulsão dos cálculos utilizando alfa-bloqueadores foi significativamente inferior às relatadas na literatura. Nossa explicação é a seguinte: 1. Geralmente foram incluidos esteróides ou agentes anti-edema no tratamento médico devido a sua ação anti-inflamatória, presumivelmente para reduzir o edema local; entretanto, em nosso estudo, não utilizamos esteróides. 2. Um fator que poderia ter afetado a taxa de expulsão do cálculo que não o tamanho da pedra seria a duração da cólica e o grau de impactação e obstrução da pedra, ítens não avaliados em nosso estudo. 3. Cálculos < 5 mm também foram incluidos em estudos prévios. 4. A duração do MET foi maior em estudos anteriores Em nosso estudo, foram excluidos cálculos < 5 mm e a duração do MET foi de 2 semanas.

Agentes anti-espasmódicos como BBH podem teoricamente fornecer analgesia ao induzirem o relaxamento da musculatura lisa, que por sua vez diminui o espasmo ureteral. Por esta razão, os agen-

tes anti-espasmódicos ainda são recomendados para o tratamento da cólica renal, mas com benefícios clínicos inconsistentes (20). A maioria dos estudos que utilizou anti-espasmódicos focalizou apenas o controle da analgesia da cólica renal deivido a cálculo ureteral. O estudo atual foi realizado para avaliar e comparar o efeito da administração por via oral de BBH e alfa-bloqueadores. Dabella e colaboradores avaliaram o efeito expulsivo do uso oral de floroglucino, tamsulosina e nifedipina para o tratamento de cálculos ureterais distais (3). A taxa de expulsão foi maior para tamsulozina, seguida pela nifedipina e pelo floroglucino; as taxas de eliminação foram de 97,1% e 77,1%, 64,3% respetivamente. De forma surpreendente, a taxa de expulsão do grupo BBH foi de 11% no estudo atual. Tamanho relativamente maior da pedra e falta de administração de corticosteróide podem explicar a baixa taxa de expulsão. A melhora da dor de 53% dos pacientes foi observada numa escala visual analógica com o uso de BBH, semelhante ao observado com os alfa-bloqueadores. A eficácia do BBH somente pode ser devida a uma redução da hipermobiidade ureteral, já que não se documentou nenhuma propriedade analgésica direta do composto. Especulamos que a taxa mais baixa de expulsão de cálculo no grupo BBH pode ser devido a seu efeito anti-espasmódico, que diminui a atividade ureteral necessária para a eliminação do cálculo.

Em relação aos dois pontos finais do estudo presente, todos os 3 alfa-bloqueadores foram superior ao BBH. O tratamento para melhorar a dor associada a cólica ureteral foi semelhante entre todos os grupos.

CONCLUSÕES

Os alfa-1-bloqueadores, independentemente do tipo, são eficazes no tratamento do cálculo ureteral distal em termos de expulsão do cálculo e controle da dor. O BBH foi eficaz para controlar a dor; entretanto, o efeito de expulsão do cálculo foi inferior ao dos alfa-bloqueadores. BBH parece ter um efeito negativo na taxa de eliminação dos cálculos. A principal limitação do presente estudo foi o tamanho pequeno da amostra estudada. São necessários mais estudos para avaliar o efeito dos agentes anti-espasmódicos bloqueadores, que não a tamsulosina, no tratamento dos cálculos ureterais.

Conflito de Interesses:
Os autores não declararam nenhum conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Saita A, Bonaccorsi A, Marchese F, Condorelli SV, Motta M: Our experience with nifedipine and prednisolone as expulsive therapy for ureteral stones. Urol Int. 2004; 72 (Suppl 1): 43-5.
2. Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, Fontana D, Scarpa RM: Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. J Urol. 2004; 172: 568-71.
3. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G: Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. J Urol. 2005; 174: 167-72.
4. Lipkin M, Shah O: The use of alpha-blockers for the treatment of nephrolithiasis. Rev Urol. 2006; 8(Suppl 4): S35-42.
5. Maclean A, Dunn R: Renal/Urology. In: R Dunn (ed.), The Emergency Medicine Manual. West Beach, Venom Publishing. 2000; pp. 437-9.
6. Ghalayini IF, Al-Ghazo MA, Khader YS: Evaluation of emergency extracorporeal shock wave lithotripsy for obstructing ureteral stones. Int Braz J Urol. 2008; 34: 433-40; discussion 441-2.
7. Weiss RM: Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (ed.), Campbell's Urology, Philadelphia, Saunders. 2002; pp. 399-400.
8. Sigala S, Dellabella M, Milanese G, Fornari S, Faccoli S, Palazzolo F, et al.: Evidence for the presence of alpha1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. Neurourol Urodyn. 2005; 24: 142-8.

9. De Sio M, Autorino R, Di Lorenzo G, Damiano R, Giordano D, Cosentino L, et al.: Medical expulsive treatment of distal-ureteral stones using tamsulosin: a single-center experience. J Endourol. 2006; 20: 12-6.
10. Resim S, Ekerbicer H, Ciftci A: Effect of tamsulosin on the number and intensity of ureteral colic in patients with lower ureteral calculus. Int J Urol. 2005; 12: 615-20.
11. Gravina GL, Costa AM, Ronchi P, Galatioto GP, Angelucci A, Castellani D, et al.: Tamsulosin treatment increases clinical success rate of single extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stones. Urology. 2005; 66: 24-8.
12. Scales CD Jr, Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, et al.: Changing gender prevalence of stone disease. J Urol. 2007; 177: 979-82.
13. Tytgat GN: Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain. Drugs. 2007; 67: 1343-57.
14. Menon M, Parulkar BG, Drach,GW: Urinary lithiasis: etiology, diagnosis and medical management. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. (ed.), Campbell's Urology, Philadelphia, Saunders. 1998; pp. 2702-18.
15. Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, Fontana D, Scarpa RM: Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. J Urol. 2004; 172: 568-71.
16. Yilmaz E, Batislam E, Basar MM, Tuglu D, Ferhat M, Basar H: The comparison and efficacy of 3 different alpha1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. J Urol. 2005; 173: 2010-2.
17. Parsons JK, Hergan LA, Sakamoto K, Lakin C: Efficacy of alpha-blockers for the treatment of ureteral stones. J Urol. 2007; 177: 983-7; discussion 987.
18. Agrawal M, Gupta M, Gupta A, Agrawal A, Sarkari A, Lavania P: Prospective randomized trial comparing efficacy of alfuzosin and tamsulosin in management of lower ureteral stones. Urology. 2009; 73: 706-9.
19. Ukhal' MI, Malomuzh OI, Strashnyi VV, Shumilin MV: The use of the alpha 1-adrenoblocker doxazosin in the pharmacotherapy of disorders of urine outflow of spastic origin. Lik Sprava. 1998; 8: 118-21.
20. Holdgate A, Oh CM: Is there a role for antimuscarinics in renal colic? A randomized controlled trial. J Urol. 2005; 174: 572-5; discussion 575.

Aceito após revisão:
30 de julho de 2010

Endereço para correspondência:
Dr. M. Cenz Gurbuz
Jisikli mahallesi
Ilkkent Camlik Sitesi
B Block D 12
Uskudar, Istanbul, Turquia.
Fax: +90 053 2317-3186.
E mail: gurbuzcenk@yahoo.com

COMENTÁRIO EDITORIAL

O tratamento clínico para a eliminação dos cálculos na ureterolitíase tem recebido cada vez mais atenção na literatura contemporânea. Cálculos ureterais são emergências urológicas extremamente comuns e que contribuem aproximadamente por um milhão de consultas em pronto-socorro nos Estados Unidos (1). O tratamento intervencionista, particularmente as opções minimamente invasivas como LECO e ureteroscopia, são habitualmente realizadas. A cirurgia aberta é agora apenas uma estória do passado (2).

Avanços recentes na compreensão da dinâmica do fluxo urinário ao longo do ureter auxiliaram em muito o desenvolvimento de drogas para o tratamento inicial da ureterolitíase sintomática. A dor em cólica resulta do aumento da pressão intra-ureteral e intra-renal secundária à incapacidade da peristalse ureteral mover a urina distal além do

cálculo obstrutivo. Os principais fatores associados com a obstrução por cálculos incluem o espasmo da musculatura ureteral, o edema da submucosa, a dor, e a infecção do ureter. Parece lógico que o tratamento médico atue nesses fatores. Diversas medicações, incluindo os esteróides, bloqueadores de canais de cálcio, antagonistas alfa-adrenérgicos (3) e anti-inflamatórios não esteróides, têm sido utilizados para auxiliar a eliminação espontânea dos cálculos do ureter distal. Recentemente, o uso de alfa-bloqueadores seletivos tem mostrado papel promissor no tratamento MET ("medical expulsion therapy") dos cálculos do ureter distal. Evidências contemporâneas na literatura indicam que os agentes seletivos, como o naftopidil (4) e os não seletivos, como a doxazosina (3) são igualmente eficazes. Os autores no estudo atual estudaram a eficácia do N-butil brometo de hioscina (BBH) e três agentes alfa-1-bloqueadores diferentes no tratamento de cálculos ureterais distais. Eles observaram que o tratamento médico dos cálculos ureterais distais com alfuzosina, doxazosina e terazosin resultaram num aumento significativo da taxa de eliminação espontânea e diminuição do tempo de expulsão, quando comparados com o BBH. Não surpreendentemente, também observaram que o BBH parece ter um efeito negativo sobre a taxa de eliminação dos cálculos. BBH é um composto de amônia quaternário que bloqueia a ação da acetilcolina nos sítios parassimpáticos (tanto receptores muscarínicos como nicotínicos) no músculo liso, e nas glândulas secretoras. Ele diminui a motilidade do trato urogenital e é útil para o tratamento de espasmos. A estimulação de receptores alfa 1-adrenérgicos aumenta a frequência da peristalse ureteral, tônus da musculatura lisa e força contrátil, resultando em espasmo ureteral e diminuição do fluxo ureteral. Ao contrário, o bloqueio desses receptores inibe o tonus basal, a amplitude e a frequência da peristalse e diminui a pressão intra-ureteral. Dellabella e colaboradores (5) propuseram que os antagonistas dos receptores alfa 1 adrenérgicos aumentam o volume urinário e subsequentemente aumentam a pressão acima do cálculo, enquanto abaixo da pedra a pressão intra-ureteral é reduzida devido a inibição da amplitude e frequência da peristalse. Desta forma, os alfa-1-bloqueadores aumentam o gradiente da pressão intra-ureteral ao redor do cálculo.

As evidências atuais sugerem que o MET com alfa-bloqueadores ou com bloqueadores dos canais de cálcio aumenta as taxas de eliminação dos cálculos, reduz o tempo de expulsão e diminui a necessidade de analgesia no tratamento dos cálculos ureterais com ou sem LECO para cálculos < 10 mm . Existem algumas evidências de que a combinação de alfa-bloqueadores e corticosteróides poderia ser mais eficaz do que o tratamento com alfa-bloqueadores isolados. Cálculos renais após LECO também parecem se beneficiar do MET. A grande maioria dos estudos randomizados relatados é composta por estudos pequenos, de um único centro, limitando o grau de recomendação. Deste modo, são necessários estudos grandes multicêntricos, randomizados e controlados por placebo.

REFERÊNCIAS

1. Brown J: Diagnostic and treatment patterns for renal colic in US emergency departments. Int Urol Nephrol. 2006; 38: 87-92.
2. Ather MH, Paryani J, Memon A, Sulaiman MN: A 10-year experience of managing ureteric calculi: changing trends towards endourological intervention--is there a role for open surgery? BJU Int. 2001; 88: 173-7.
3. Zehri AA, Ather MH, Abbas F, Biyabani SR: Preliminary study of efficacy of doxazosin as a medical expulsive therapy of distal ureteric stones in a randomized clinical trial. Urology. 2010; 75: 1285-8.
4. Sun X, He L, Ge W, Lv J: Efficacy of selective alpha1D-blocker naftopidil as medical expulsive

therapy for distal ureteral stones. J Urol. 2009; 181: 1716-20.
5. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G: Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. J Urol. 2003; 170: 2202-5.

Dr. M. Hammad Ather
Seção de Urologia, Departamento de Cirurgia
Aga Khan University
Karachi, Paquistão
E mail: hammad.ather@aku.edu

International Braz J Urol
Vol 37 (2): 76-86, Março-Abril de 2011

Câncer de Bexiga de Alto Risco: Tratamento e Sobrevida Atuais

Anna M. Leliveld, Esther Bastiaannet, Benjamin H.J. Doornweerd, Michael Schaapveld, Igle J. de Jong

Departamento de Urologia (AML, BHJD, IJJ), University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands, Departamento de Epidemiologia (EB), Leiden University Medical Center, e Comprehensive Cancer Center North Netherlands (MS), The Netherlands

RESUMO

Finalidade: Avaliar o padrão de tratamento de pacientes com câncer de bexiga de alto risco não invasivos da camada muscular (CBNICM) pertencentes ao registro "Comprehensive Cancer Center North-Netherlands (CCCN)" e avaliar fatores associados a escolha do tratamento, recidiva e taxas de sobrevida livre de progressão.
Materiais e Métodos: Análise retrospectiva de 412 pacientes com câncer de alto risco recém diagnosticado (CBNICM). Os dados clínicos, demográficos e de seguimento foram obtidos do CCCN Cancer Registry e a partir de uma revisão detalhada dos registros médicos. A análise uni e multivariada foi realizada para identificar fatores relacionados a escolha do tratamento e a recidiva e a sobrevida livre de progressão aos 5 anos.
Resultados: 74/412 (18%) dos pacientes com CBNICM de alto risco foram submetidos à ressecção transuretral (RTU) como único tratamento. O tratamento adjuvante após RTU foi realizado em 90,7% dos pacientes tratados em hospitais de ensino, versus 71,8% em outros hospitais (p<0,001). Na análise multivariada, a idade {60-79 anos OR [odds ratio (razão de possibilidades)] 0,40 e >80 anos OR 0,1 p=0,001} e o tratamento nos hospitais não universitários (OR 0,25; p<0,001) foram associados a menor número de tratamentos adjuvantes após RTU. A recidiva do tumor ocorreu em 191/392 (49%) e a progressão em 84/392 (21,4%) dos pacientes. A taxa média de sobrevida sem progressão foi de 71,6% {95% CI [confidence interval(intervalo de confiança)] 65,5-76,8}.
Conclusão: Neste estudo de padrão de tratamento de CBNICM de alto risco, 18% foram tratados por RTU como único tratamento. A idade e o tratamento em hospitais não universitários foram associados a menor número de tratamento adjuvante após RTU. Nenhuma variável, incluindo sexo, idade, co-morbidades, tipo de hospital , estadio e ano de tratamento foi associada às taxas de recidiva ou progressão.

Palavras-chave: *neoplasias da bexiga urinária; tratamento; resultados*

INTRODUÇÃO

O câncer da bexiga é o segundo câncer urológico mais comum. As formas não invasivas da musculatura incluem o carcinoma in situ (CIS) e carcinomas Ta/T1 e correspondem a mais de metade da incidência. Estes tumores frequentemente recidivam, particularmente na doença multifocal. A progressão para doença invasiva da camada muscular é relacionada a grupos de risco. Os grupos de alto risco consistem de pacientes com tumores de alto grau (Grau 3) com/sem CIS concomitante, ou com CIS isolado. As taxas de progressão neste grupo de pacientes mostram uma ampla variação (12-52%) (1-3).

A quimioterapia intravesical adjuvante, tanto a isolada imediata, ou uma série de instilações adicionais, é eficaz para reduzir a recidiva local em tumores de baixo grau (4,5). Entretanto, estas instilações não previnem a progressão. Em tumores de alto grau, as instilações de Bacilo de Calmette Guerin (BCG) são superiores a quimioterapia intravesical para a prevenção ou retardo da progressão. Para a eficácia ideal do tratamento é necessário tratamento de manutenção com BCG (1,3,6). Se houver falha do tratamento conservador e os pacientes apresentarem recidiva do câncer da bexiga de alto risco, com ou sem progressão, o tratamento mais comum é a cistectomia radical. A ocasião exata para a realização desta cistectomia ainda não foi esclarecida e é assunto de vários estudos.

Apesar da existência de diretrizes sobre o tratamento do câncer de bexiga das Associações de Urologia Americana e Européia (American Urological Association e European Urological Association), o tratamento atual mostra uma variação bastante grande. Em um levantamento em 2003, a grande maioria dos urologistas americanos ainda estava relutante em realizar cistectomia em pacientes com tumor de alto grau após falha da imunoterapia intravesical, apesar desta ser preconizada nas diretrizes e do fato da cistectomia neste grupo de pacientes possibilitar uma sobrevida tumor específica de 80-90% (7).

Na Holanda, desde 2009 dispõe-se de uma diretriz nacional para diagnóstico e tratamento do câncer da bexiga . Até esta ocasião, o tratamento era baseado nas diretrizes estabelecidas por um consenso dos centros de câncer regionais abrangentes. A prática clínica atual corresponde grosseiramente às diretrizes da European Association of Urology (8,9).

Os estudos do padrão de tratamento são utilizados para identificar disparidades no manuseio dos pacientes. Estes estudos também podem avaliar quais fatores relacionados ao tumor, ao paciente ou outros, determinam as decisões de tratamento e como esta influenciará a evolução e o desenvolvimento dos resultados do tratamento. (7,10,11).

O objetivo deste estudo é o de avaliar o padrão atual de tratamento do CBNICM de alto risco recém-diagnosticado e avaliar os fatores associados à escolha do tratamento, a taxa de recidiva e taxas de sobrevida livres de progressão aos 5 anos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Seleção

Foram identificados 535 pacientes no registro de câncer do CCCN, com primeira manifestação de CBNICM no período de 1997-2002. Selecionamos todos os casos com carcinoma urotelial não invasivo da musculatura estadio Ta/1 G3, com/sem CIS ou com CiS vesical isolado. Pacientes com doença metastática (n=5) e TXG3 (n=8) foram excluídos. Os registros médicos de 110 pacientes não estavam disponíveis para a coleta de dados sobre seguimento e recidiva. Os dados destes 110 pacientes no registro do CCCN mostravam características idênticas e distribuição semelhante em relação ao estadio e grau do tumor quando comparados às da coorte estudada. O grupo analisado final incluiu 412 pacientes com CBNICM de alto risco.

Coleta de Dados nos Registros de Câncer

Os dados foram coletados no registro regional de câncer do CCCN. Faziam parte do CCCN um total de 15 hospitais incluindo o University Medical Center e três importantes hospitais escola. A rede nacional holandesa de registro de histo e citopatologia submete regularmente relatos de todas as doenças malignas diagnosticadas aos registros de câncer. Os funcionários treinados do registro coletam dados demográficos, diagnóstico, estadiamento, co-morbidades, tratamento e seguimento a partir dos registros médicos, incluindo descrições de patologia e cirurgia. O tratamento é

codificado conforme a sequência de administração até o máximo de quatro modalidades de tratamento. A continuidade da vida dos pacientes foi estabelecida tanto diretamente a partir dos registros médicos como através de correspondência dos dados do registro de câncer com os registros municipais da população. O estadiamento foi baseado em informações patológicas do tumor primário, ou da primeira recidiva. CIS foi registrado como tal apenas nos casos de CIS isolado; os CIS concomitantes foram incluídos no grupo de tumores Ta/T1G3. A falha do BCG foi definida pela recidiva da doença em pacientes que foram tratados com uma primeira série de 6 instilações de BCG. Os hospitais de ensino foram definidos como hospitais que treinam residentes para se tornarem urologistas. Nós analisamos os dados retrospectivos de forma anônima e consequentemente não foi necessária aprovação formal de nenhum Comitê de Ética. Os comitês locais de oncologia permitiram o exame dos prontuários médicos dos pacientes incluídos para a coleta dos dados adicionais.

Estatística

Para a análise dos fatores associados à escolha de tratamento utilizamos análise de regressão logística. A idade foi estudada como um fator contínuo e agrupada utilizando décadas. O tempo de recidiva local é definido como o tempo entre o diagnóstico até a recidiva histologicamente comprovada na bexiga após o tratamento. O tempo de progressão foi definido como o tempo entre o diagnóstico até o registro de qualquer tumor recidivante, com progressão no estádio T, surgimento de CIS concomitante, ou a progressão para linfonodos ou metástases à distância. As diferenças entre a sobrevida livre de recidiva (SLR) e a sobrevida livre de progressão (SLP) aos 5 anos foram avaliadas utilizando-se o teste log-rank. O efeito dos diversos fatores sobre a SLR e a SLP foram analisados utilizando-se análise multivariada por regressão de Cox. A causa da morte foi desconhecida em 19,8% dos pacientes e para estes pacientes utilizamos a sobrevida relativa. A sobrevida relativa parece ser uma boa estimativa de sobrevida doença-específica na ausência de informação sobre a causa de morte, ou no caso onde a informação sobre a causa de morte é imprecisa (12). A sobrevida relativa estima a sobrevida provável do paciente com câncer vesical numa situação hipotética em que o câncer vesical poderia vir a ser a única causa possível da morte. O seguimento máximo foi limitado em 8 anos. O risco de morte relativa em excesso foi estimado utilizando-se um modelo multivariado de análise linear sob uma estrutura de erro de Poisson, baseado nos dados de sobrevida relativa agrupados, utilizando tempos exatos de sobrevida (13).

RESULTADOS

Tratamento

No geral, 18% dos 412 pacientes com CB-NICM foram submetidos à RTU como tratamento único (Tabela 1). Setenta e cinco por cento dos pacientes receberam tratamento adjuvante através da instilação única imediata de Mitomicina (MMC), instilações de MMC ou instilações de BCG, com ou sem uma única instilação prévia de MMC (3,3%,39% e 34% ,respectivamente). Para avaliação dos fatores associados para a escolha de RTU com tratamento adjuvante foram excluídos 20 pacientes, devido a quaisquer outros tratamentos (radioterapia, cistectomia).

Como mostra a Tabela 2, a idade correlacionou-se com a administração de tratamento adjuvante (OR 0,94-95% CI 0,91-0,97) na análise univariada. Pacientes mais jovens do que 60 anos receberam tratamento adjuvante em 92,2% dos casos e apenas 71,3% dos pacientes mais velhos (≥70 anos) receberam tratamento adjuvante. Os pacientes tratados em hospitais de ensino receberam tratamento adjuvante após RTU em 90,7%; comparado a 71,8% em pacientes tratados em hospitais não universitários ($p<0,001$). Na análise multivariada, a idade (60-79 anos OR 0,40 e >80 anos OR 0,1 $p=0,001$) e o tratamento em hospitais não universitários (OR 0,25; $p<0,001$) foram associados a menor taxa de administração de tratamento adjuvante após RTU.

Tabela 1 *– Características dos pacientes, tipo de hospital, tumor e tratamento.*

Características	Número	Porcentagem
Sexo		
Masculino	354	85,9
Feminino	58	14,1
Idade		
<60	68	16,5
60-69	121	29,4
70-79	155	37,6
>80	68	16,5
Ano		
1997-1999	197	47,8
2000-2002	215	52,2
Co-morbidades		
Nenhuma	115	27,9
Uma	159	38,6
Duas ou mais	138	33,5
Hospital		
Não universitário	220	53,4
Escola	192	46,6
Estadio		
TaG3	125	30,3
T1G3/4	258	62,6
CIS	29	7,7
Tratamento		
RTU	76	18,4
RTU e uma única instilação	14	3,4
RTU e quimioterapia	160	38,8
RTU e BCG	142	34,5
Cistectomia	16	3,9
Radioterapia	4	1,0

BCG = bacilo de Calmette-Guérin, RTU = ressecção transuretral, CIS = carcinoma in situ

Sobrevida livre de progressão

A recidiva local foi observada em 191 de 392 pacientes (48,2%) com a presença da bexiga in situ, durante um seguimento médio de 2,7 anos (variando de 0,1 a 9,2 anos). Dos 76 pacientes tratados por RTU isolada, 44 (58%) mostraram doença recidivante, versus 147 (49%) dos 316 pacientes tratados com quimioterapia adjuvante, ou tratamento com BCG [taxa de risco (hazard ratio)(HR) 0,66 (95% CI 0,47-0,93) ;p=0,02). O tempo médio de recidiva local foi de 2,6 anos (variando de 0,1 a 9,20 anos). Nenhuma outra variável como sexo, idade, co-morbidades, hospital escola/não universitário, estadio ou ano de tratamento foi associada com a recidiva local (dados não mostrados).

A progressão do tumor ocorreu em 84 de 392 pacientes (21,4%). A média de sobrevida livre de progressão aos 5 anos foi de 71,6% (95% CI 65,5-76,8). A análise multivariada da progressão da doença mostrou uma tendência significativa em direção ao estadiamento (ajustado pela idade

Tabela 2 *– Ressecção transuretral.*

Variável		Número*	RTU mais Adjuvante	Análise Univariada	Análise Multivariada		
			%	Valor de p	OR	95% CI	Valor de p
Sexo	Masculino	339	80,2				
	Feminino	53	83,0	0,6			
Idade	Contínua	392	80,6	<0,001			
	<60	64	92,2		Ref		
	60-69	117	83,8		0,4	0,1-1,2	
	70-79	145	82,1		0,4	0,1-1,1	
	>80	66	60,6	<0,001	0,1	0,04-0,4	<0,001
Co-morbidade	Nenhuma	108	81,5				
	Uma	152	80,9				
	Duas ou mais	132	79,6	0,9			
Hospital	Escola	183	90,7		Ref		
	Não universitário	209	71,8	<0,001	0,25	0,13-0,45	<0,001
Estadio	TaG3	122	82,8				
	T1G3/4	241	78,4				
	CIS	29	89,7	0,3			
Ano	1997-1999	186	78,0				
	2000-2002	171	83,0	0,206			

BCG = bacilo de Calmette-Guérin, RTU = ressecção transuretral, CIS = carcinoma in situ

e tipo de crescimento) com HR de 0,97 (95% CI 0,60-1,56) para T1G3/4 (em oposição a TaG3) e uma HR de 0,13 (95% CI 0,02-0,97) para CIS com um valor de p de 0,1. Nenhuma dos outros fatores registrados apresentou significância estatística associada a sobrevida livre de progressão.

Sobrevida relativa

Durante um seguimento mediano de 4,5 anos (variando de 0,1 a 8,0 anos), 164 de 412 pacientes (39,8%) faleceram. A sobrevida relativa aos 5 anos foi de 81,9% (95%CI 75,2-88,0). Pacientes com uma ou mais co-morbidades parecem ter uma sobrevida menor (sobrevida relativa aos 5 anos 70,8%), do que os pacientes sem co-morbidades (95,2%; p=0,084). Nenhum dos outros fatores registrados foi significativamente associado a sobrevida relativa, tanto na análise univariada como na multivariada.

Falha do BCG

Dentre os 142 pacientes tratados inicialmente com BCG, 76 pacientes (54%) falharam após a primeira série de BCG. Os pacientes com CIS isolado (42,9%) tratados com BCG apresentaram menor taxa de falha do que os pacientes com TaG3 (52,9%) ou T1G3 (55,8%), com ou sem CIS (p=0.4). A falha do BCG pareceu ocorrer mais freqüentemente em pacientes com duas ou mais co-morbidades (HR 1,38p=0,2). A histologia não foi associada a falha do BCG. Dois terços dos casos que falharam permaneceram como tumores

sem invasão da camada muscular (53/76). Nove pacientes foram tratados por cistectomia (17%) , enquanto 26 foram tratados com uma segunda série de BCG (34%).

COMENTÁRIOS

Neste estudo do padrão de tratamento do CBNICM de alto risco na região do CCCN, mais de 80% dos pacientes foram tratados de acordo com os padrões internacionais. Apenas 18% dos pacientes foram tratados somente por RTU. Observamos que o tipo de hospital e a idade estão associados a escolha de menor taxa de administração de tratamento adjuvante. Tanto a idade como as co-morbidades parecem influenciar a sobrevida livre de progressão e relativa, porém nenhum outro fator clínico foi associado a progressão, sobrevida ou falha do BCG.

Em 1999, as diretrizes do tratamento do câncer vesical do painel da AUA ("American Urological Association") recomendaram a quimioterapia intravesical como uma opção de tratamento após a remoção endoscópica do câncer de bexiga de baixo grau Ta e BCG intravesical ou MMC para CIS e após remoção endoscópica de T1 ou de tumores Ta de alto grau (14). Mais tarde, em 2004, Sylvester e colaboradores mostraram uma taxa de recidiva mais baixa em pacientes que receberam quimioterapia intravesical nas primeiras 24 horas do pós-operatório.

Ao redor de todo o mundo, a preferência por RTU como tratamento único para CBNICM de alto risco diminuiu durante a última década. Em um estudo do padrão de tratamento, de Snyder e colaboradores, 40% dos pacientes diagnosticados em 1995 com tumor de bexiga de alto risco foram submetidos apenas a ressecção (11). Em nossa coorte, alguns anos depois, 18% não receberam tratamento adjuvante.

Notavelmente, um projeto de padrão de tratamento do programa de 2003 SEER sugeriu que ainda há subutilização do tratamento intravesical em pacientes com CBNICM nos EUA. Apenas 42% dos 350 pacientes com CBNICM de alto risco receberam tratamento intravesical. O estadio, grau, raça /etnia e região geográfica foram independentemente associados ao tratamento intravesical nesta subpopulação (10). É interessante que nesse estudo comparável, o uso de tratamento adjuvante intravesical foi menor em hospitais universitários (31%) , conforme mencionado no comentário editorial. Em nosso estudo os resultados foram opostos, ou seja, o tratamento adjuvante foi realizado em 90,7% dos pacientes tratados em hospital escola versus 71,8% dos hospitais não universitários.

A proporção de pacientes que receberam tratamento adjuvante em nosso estudo ainda permanece baixa quando comparado à opinião expressa pelos urologistas em estudos de levantamentos conduzidos em 2003-2004. Witjes e colaboradores (2006) observaram que 94,6% dos urologistas dos países baixos ofereceriam a pacientes de alto risco pelo menos um tratamento com instilação, predominantemente BCG (15). Em um levantamento em 2003 nos EUA, 18% dos urologistas declararam preferir a RTU isolada para um tumor vesical Ta-T1 de alto grau e 8% e 1% para CIS concomitante e apenas CIS (7). Esta diferença de resultados entre um estudo de levantamento e um estudo do padrão de tratamento pode ser explicada pela auto-seleção de urologistas que respondem a questionários (cerca de 50%); na prática real, todos os urologistas são avaliados em um estudo de padrão de tratamento.

Observamos 49% (191/392) de recidivas em pacientes tratados com tratamento adjuvante após RTU. A taxa de progressão de 21,4% (84/392) também é similar aos números apresentados na literatura (1,3,6,16-20). As diferenças no tipo de tratamento adjuvante não parecem afetar a taxa de progressão. Entretanto, em nosso estudo, não fica claro qual porcentagem de pacientes tratados com BCG na verdade receberam tratamento de manutenção de longo prazo. Bohle e colaboradores demonstraram, em uma meta-análise de estudos comparativos com BCG versus MMC, uma superioridade significativa para BCG na pre-

venção da progressão do tumor, verificada apenas quando foi feito o tratamento de manutenção com BCG (1). Em uma sub-análise de Sylvester e colaboradores, também foi mostrada a superioridade da manutenção do BCG em relação a MMC para pacientes com Tis(3). Uma revisão geral de estudos de meta-análise comparando os tratamentos intravesicais e suas diferenças foi publicada por Hall e colaboradores em 2007, em uma atualização da diretriz para o tratamento de CBNICM (Estadiamento Ta,T1 e TIS) (14). A meta-análise dos dados individuais dos pacientes realizada por Malmström em 2009 mostrou novamente superioridade do BCG na prevenção de recidivas (21). A quimioterapia vesical prévia não foi um fator determinante. As diferenças nos resultados podem ser explicadas pela heterogeneidade do estadiamento e do grau entre os pacientes incluídos, diferentes agentes quimioterápicos que foram utilizados e períodos de durações distintos de tratamento.

Devido à presença de CIS concomitante nos grupos de tumores papilares, é muito difícil tirar conclusões sobre os efeitos isolados do estadiamento. Também há concordância limitada inter e intraobservador no exame histológico, o que afeta a adequação do estadiamento. Em uma análise da revisão do estudo anatomopatologico, a concordância total de estadiamento foi de apenas 50-60%, em grande parte devido à não concordância em tumores com estadiamentos baixos. O estadios T1 e CIS parecem ser as entidades mais difíceis de serem determinadas e a diferenciação destes tumores é importante para a decisão em relação ao tratamento conservador ou tratamento mais agressivo (22).

A sobrevida relativa aos 5 anos é de 81% e quase 40% dos pacientes faleceram durante o seguimento. Vários pacientes provavelmente morreram devido a outras causas diferentes do câncer. É evidente que múltiplas co-morbidades estão associadas a uma sobrevida relativa pior. Um estudo retrospectivo de 2002 sobre tumores T1G3 também não mostrou diferenças significativas na sobrevida de pacientes tratados com BCG e ressecção transuretral isolada (23).

Vários estudos recentes sobre tumores vesicais T1G3 tratados com BCG mostraram recidivas de 23 a 52% (1,6,16,17,19,20). O número de pacientes tratados nestes estudos não foi superior a 81, porém o seguimento mediano foi superior ao do nosso estudo retrospectivo. Não foi observada diferença entre os grupos de pacientes tratados com ou sem o protocolo de manutenção, após o tratamento de indução com BCG. Nosso estudo mostrou resultados semelhantes com uma taxa de recidiva de 54% e uma taxa de progressão de 16% em 142 pacientes que foram tratados com BCG.

Atualmente, observa-se tendência para a realização precoce de cistectomia na doença T1 recidivante, durante ou após o tratamento intravesical com BCG. A cirurgia pode estar associada à melhor sobrevida doença específica. Alguns investigadores defendem a cistectomia imediata para tumores T1G3 (24). Diferenças entre os grupos racial ou étnico também podem estar associados ao estadiamento do tumor no momento da cistectomia (25). Em nossa casuística 5,0% dos tumores T1G3 foram tratados por cistectomia radical após a RTU diagnóstica. Esta observação está de acordo com os resultados de Joudi e colaboradores, que mostraram que 7% dos pacientes de alto risco foram submetidos a cistectomia radical. Finalmente, aguardam-se o futuro os resultados dos tratamentos de resgate promissores para pacientes com falha da BCG não aptos a cistectomia radical. Yates e colaboradores recentemente publicaram uma atualização sobre a aplicação de termo-quimioterapia, interferon alfa intravesical e administração de drogas eletromotivas (26).

Este estudo tem limitações devido ao fato de ser retrospectivo. Não conseguimos analisar fatores socioeconômicos como nível educacioal, renda, estado social e civil, que não são relatados nos registros de câncer e não puderam ser obtidos a partir dos prontuários médicos. Qualquer efeito de raça não pode ser avaliado na região do CCNN, pois a população nesta área consiste de >95% de habitantes caucasianos. Ainda, fatores determinantes específicos em pacientes individuais ou

em hospitais individuais não foram esclarecidos. Finalmente, qualquer comparação de resultados entre os grupos de tratamento como RTU versus RTU associada a tratamento adjuvante podem ser alterada devido a desvios de tendência.

CONCLUSÃO

Neste estudo sobre o padrão de tratamento para CBNICM de alto risco apenas 18% dos pacientes foram tratados unicamente por RTU. A idade e o tratamento em hospitais não universitários foram associadas a menor taxa de tratamento adjuvante após RTU. Nenhuma das variáveis, incluindo sexo, idade, co-morbidade, hospital escola/não universitário, estadio e ano de tratamento foi associada as taxas de recidiva local ou progressão aos cinco anos. Co-morbidades foram associadas a menor taxa de sobrevida.

REFERÊNCIAS

1. Bohle A, Bock PR: Intravesical bacille Calmette--Guérin versus mitomycin C in superficial bladder câncer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology. 2004; 63: 682-6; discussion 686-7.
2. Herr HW: Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. J Urol. 2000; 163: 60-1; discussion 61-2.
3. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K: Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol. 2005; 174: 86-91; discussion 91-2.
4. Kaasinen E, Rintala E, Hellström P, Viitanen J, Juusela H, Rajala P, et al.: Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. Eur Urol. 2002; 42: 167-74.
5. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP: A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder câncer: a meta--analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol. 2004; 171: 2186-90.
6. Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DL: Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder câncer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol. 2002; 168: 1964-70.
7. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA, Konety BR: Contemporary management of superficial bladder câncer in the United States: a pattern of care analysis. Urology. 2003; 62: 1083-8.
8. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C, et al.: Guidelines on bladder câncer. Eur Urol. 2002; 41: 105-12.
9. van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B, et al.: EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. Eur Urol. 2005; 48: 363-71.
10. Huang GJ, Hamilton AS, Lo M, Stein JP, Penson DF: Predictors of intravesical therapy for nonmuscle invasive bladder câncer: results from the surveillance, epidemiology and end results program 2003 patterns of care project. J Urol. 2008; 180: 520-4; discussion 524.
11. Snyder C, Harlan L, Knopf K, Potosky A, Kaplan R: Patterns of care for the treatment of bladder câncer. J Urol. 2003; 169: 1697-701.
12. Sarfati D, Blakely T, Pearce N: Measuring câncer survival in populations: relative survival vs câncer--specific survival. Int J Epidemiol. 2010; 39: 598-610.
13. Dickman PW, Sloggett A, Hills M, Hakulinen T: Regression models for relative survival. Stat Med. 2004; 23: 51-64.
14. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, et al.: Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder câncer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. J Urol. 2007; 178: 2314-30.
15. Witjes JA, Melissen DO, Kiemeney LA: Current practice in the management of superficial bladder câncer in the Netherlands and Belgian Flanders: a

survey. Eur Urol. 2006; 49: 478-84.
16. Gardmark T, Jahnson S, Wahlquist R, Wijkström H, Malmström PU: Analysis of progression and survival after 10 years of a randomized prospective study comparing mitomycin-C and bacillus Calmette--Guérin in patients with high-risk bladder câncer. BJU Int. 2007; 99: 817-20.
17. Gunlusoy B, Değirmenci T, Arslan M, Nergiz N, Minareci S, Ayder AR: Recurrence and progression of T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin. Urol Int. 2005; 75: 107-13.
18. Huncharek M, Kupelnick B: The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. Am J Clin Oncol. 2004; 27: 522-8.
19. Margel D, Tal R, Golan S, Kedar D, Engelstein D, Baniel J: Long-term follow-up of patients with Stage T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by Bacille Calmette-Guérin immunotherapy. Urology. 2007; 69: 78-82.
20. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD: Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder câncer: a meta-analysis of randomized trials. BJU Int. 2004; 93: 485-90.
21. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al.: An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non--muscle-invasive bladder câncer. Eur Urol. 2009; 56: 247-56.
22. Witjes JA, Moonen PM, van der Heijden AG: Review pathology in a diagnostic bladder câncer trial: effect of patient risk category. Urology. 2006; 67: 751-5.
23. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, Studer UE: A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder câncer: recurrence, progression and survival. J Urol. 2003; 169: 96-100; discussion 100.
24. Skinner EC: The best treatment for high-grade T1 bladder câncer is cystectomy. Urol Oncol. 2007; 25: 523-5.
25. Manoharan M, Ayyathurai R, de Los Santos R, Nieder AM, Soloway MS: Presentation and outcome following radical cystectomy in Hispanics with bladder câncer. Int Braz J Urol. 2008; 34: 691-8; discussion 698.
26. Yates DR, Rouprêt M: Failure of bacille Calmette--Guérin in patients with high risk non-muscle-invasive bladder câncer unsuitable for radical cystectomy: an update of available treatment options. BJU Int. 2010; 106: 162-7.

Aceito após revisão
em 31 de agosto de 2010

Endereço para correspondência:
Dr. AM Leliveld
Department of Urology
University Medical Center Groningen
Hanzeplein 1, P.O. box 30.001
Groningen, 9700 RB, The Netherlands
Fax: + 31 503 619-607
E-mail: a.m.leliveld@uro.umcg.nl

COMENTÁRIO EDITORIAL

Os autores examinaram 412 pacientes (diagnosticados entre 1997-2002) do ”North-Netherlands Cancer Registry” para avaliar a diversidade da utilização de tratamentos adjuvantes para pacientes com câncer de bexiga superficial de alto risco (definidos como Ta/T1 de alto grau ou CIS). 82% dos pacientes receberam alguma forma de tratamento adjuvante intravesical. Dentre estes pacientes, 4%

receberam apenas uma instilação peri-operatória, enquanto 41% e 51% receberam indução com BCG ou quimioterapia, respectivamente. Não ficou claro a partir dos dados apresentados qual proporção de pacientes que receberam tratamento de indução e também uma dose peri-operatória. No geral, estes resultados sugeriram uma taxa de adesão muito maior às diretrizes publicadas do que o relatado em estudos semelhantes nos Estados Unidos (refs. 10 e 11 do artigo). Surpreendentemente, o aumento da idade, mas não as co-morbidades, foram significativamente associadas à menor probabilidade de uso do tratamento intravesical. Ao contrário do encontrado por Huang et al. (ref, 10) , o uso de tratamento adjuvante intravesical foi maior em hospitais escola versus em hospitais não universitários na Holanda.

Devido ao fato das primeiras diretrizes da AUA terem sido publicadas em 1999 (1) e as primeiras diretrizes da EAU em 2002 (ref. 8), será interessante reexaminar estes achados em anos mais à frente pois espera-se que tenha ocorrido adesão a elas. Adicionalmente, as novas diretrizes da AUA (ref. 14) e da EAU (2) ressaltam a re-ressecção de lesões T1 de alto grau (mesmo com músculo na amostra inicial) assim como a utilização de tratamento de manutenção. Também é importante examinar a adesão a estas novas diretrizes. Finalmente, enquanto a identificação dos fatores associados a redução de tratamento intravesical – idade, etnicidade ou tipo de prática- representarem barreiras que impedem a implementação, os principais aspectos subjacentes podem ser a falha na disseminação da literatura atual, decisões do paciente (percebidas ou reais) e aspectos de logística que afetam o fluxo de trabalho do médico.

REFERÊNCIAS

1. Smith JA Jr, Labasky RF, Cockett AT, Fracchia JA, Montie JE, Rowland RG: Bladder câncer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder câncer (stages Ta, T1 and TIS). The American Urological Association. J Urol. 1999; 162: 1697-701.
2. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, et al.: EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2008; 54: 303-14.

Dr. Jared Whitson
Urologic Oncology Fellow
Department of Urology
University of California San Francisco
E-mail: jwhitson@urology.ucsf.edu

COMENTÁRIO EDITORIAL

À distância parece não haver novidades em relação ao tratamento do câncer de células transicionais da bexiga não invasivo da camada muscular. Nós utilizamos citologia urinária, ressecção transuretral, doxorrubicina ou mitomicina e BCG intravesical há mais de 35 anos e elas permanecem como nossas principais armas para o combate, não somente dispendiosas (devido a inúmeras recidivas), como também por tratar-se de uma doença não previsível e, se progressiva, geralmente fatal.

Num olhar mais próximo, o campo desta doença mudou significativamente nos últimos anos. Sem considerar os marcadores, drogas e técnicas que já estão disponíveis, parecem promissores os estudos avaliando rastreamento com combinações de novos marcadores como análise por FISH de células descamativas na urina, proteonômicos, cistoscopia e ressecção com fluorescência de luz azul, gentamicina, aplicação de drogas intravesicais aquecidas por microondas ou eletromotivas. As principais mudanças foram observadas quanto à padronização e sistematização de nossa abordagem dos pacientes com esta doença. Estas alterações ocorreram nos anos recentes e as diretrizes (AUA,NCCN e EAU) estão disponíveis gratuitamente em seus respectivos websites. As diretrizes da AUA são bastante narrativas e fornecem os motivos atrás das sugestões; o NCCN produz e atualiza a cada alguns meses algoritmos resumidos e gráficos de decisão e EAU produziu em

sua última atualização de 2009 o conjunto de regras mais preciso e direto para tratamento do câncer de bexiga não invasivo.

As regras da EUA parecem ter extraído "arte" desta área da medicina e a "ciência" quase completamente assumiu as decisões. Isto é bom? O artigo atual de Leliveld e colaboradores mostra a importância deste aspecto. Apesar de receber o título "Câncer de bexiga de alto risco: tratamento e sobrevida atuais", eles relatam que apenas 35% dos pacientes eram tratados há 8 anos atrás (em 2002) em um país da Europa ocidental de acordo com as diretrizes regionais disponíveis (EAU). Ou seja, 65% dos cânceres de bexiga superficiais de alto risco não receberam imunoterapia (BCG), o que, de acordo com as diretrizes atuais, deveriam ter recebido.Apesar dos autores na discussão abordarem este assunto e citarem um estudo discutível de 8 anos de idade , que não mostrou vantagens na sobrevida do grupo que recebeu imunoterapia, um fato permanece sólido: na ocasião do estudo a maioria dos pacientes não eram tratados de acordo com as diretrizes atuais. Alguns pacientes podiam não estar aptos (muito velhos, etc) para o tratamento de acordo com as diretrizes, e as diretrizes poderiam abordar especificamente estes grupos marginais. Talvez alguns dos pacientes poderiam estar participando de estudos clínicos (este fato não foi relatado). Porém, de qualquer maneira, o tratamento atual do câncer de bexiga de alto risco não deveria ser realizado da forma mencionada no presente estudo. Se não por outros motivos, as diretrizes nos auxiliam em muito a não hesitar e a tomar decisões sobre o tratamento de pacientes de alto risco – isto é, realizar cistectomia ou continuar o tratamento conservador? A decisão de realizar uma cistectomia é difícil e é universalmente aceito que em geral esta decisão é muito tardia (1). Diretrizes relativamente rígidas fornecem uma via direta em direção a esta decisão, se e quando necessária. Apesar das diretrizes poderem e provavelmente virem a mudar ao longo do tempo, a adesão a elas é o primeiro passo em direção à melhora de resultados, pois o câncer da bexiga parece permanecer o mesmo há décadas. A melhoria das estatísticas do SEER e de outras estatísticas sobre câncer somente serão observadas após anos da padronização da abordagem ao tratamento e da adesão a essas diretrizes para cada indivíduo em particular.

REFERÊNCIAS

1. Soloway MS, Hepps D, Katkoori D, Ayyathurai R, Manoharan M: Radical cystectomy for BCG failure: has the timing improved in recent years? BJU Int. 2010; 10. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09830.x.

Dr. Tine Hajdinjak
Division of Urology, Department of Surgery
Murska Sobota General Hospital
Murska Sobota, Slovenia
E-mail: tine.hajdinjak@gmail.com

Artigo de Revisão
International Braz J Urol
Vol 37 (2): 87-98, Março-Abril de 2011

Tratamento Focal com Ultra-som Focalizado de Alta Intensidade para Câncer da Próstata em Idosos. Um Estudo de Viabilidade com Seguimento de 10 Anos

Amine B. El Fegoun, Eric Barret, Dominique Prapotnich, Shawn Soon, Xavier Cathelineau, François Rozet, Marc Galiano, Rafael Sanchez-Salas, Guy Vallancien

Departamento de Urologia Urologia, Instituto Montsouris, Universidade Paris descartes, Paris, França.

RESUMO

Finalidade: Avaliar a eficácia a longo prazo do controle do câncer da próstata e das taxas de complicações após tratamento focal com ultra-som focalizado de alta intensidade (HIFU – "high–intensity focused ultra-sound").

Material e Métodos: Entre junho de 1997 e março de 2000, os pacientes com câncer da próstata localizado foram incluídos em um protocolo de tratamento focal. Os critérios de inclusão foram: PSA≤10ng/mL; ≤3 biópsias positivas com envolvimento de apenas um lobo, estádio clínico ≤T2a, Escore de Gleason ≤ 7 (3+4), TC e mapeamento ósseos negativos. Foi realizada hemiablação da próstata com dispositivo Ablatherm®. Foram avaliadas as taxas de sobrevida, de complicações e a continência urinária. As biópsias de controle foram realizadas após um ano. A falha do tratamento foi definida como biópsia positiva ou necesssidade de tratamento de resgate.

Resultados: Doze pacientes com idade média de 70 anos foram incluídos. O seguimento mediano foi de 10 anos. As biópsias da próstata de controle foram negativas em 11/12 (91%) pacientes. A sobrevida total foi de 83% (10/12) e a sobrevida específica para câncer foi de 100% aos 10 anos. Dois pacientes faleceram devido a outras causas. A taxa livre de recidiva foi de 90% (95%CI; 0,71-1) aos 5 anos e 38% (95% CI; 0,04-0,73) aos 10 anos. Cinco pacientes receberam tratamento de resgate com repetição do HIFU (n=1) ou tratamento hormonal (n=4) e todos os pacientes retratados estavam vivos aos 10 anos. Nenhum paciente desenvolveu metástases em ossos ou linfonodos. Nenhum paciente apresentou incontinência urinária. O "International Prostate Symptom Score" estava estável após 1 ano. As complicações incluíram duas infecções do trato urinário e um episódio de retenção urinária aguda

Conclusão: a ablação de hemipróstata com HIFU pode ser realizada com segurança em pacientes idosos selecionados, com controle adequado do câncer a longo prazo e baixa taxa de complicações. Aguardam-se resultados de estudos prospectivos maiores utilizando técnicas de imagem aprimoradas e protocolos de biópsias extensivos.

Palavras-chave: *neoplasias de próstata; ultra-som, focalizado de alta intensidade; transretal.*

INTRODUÇÃO

Os tratamentos radicais como a prostatectomia radical (PR) ou a radioterapia (RT) oferecem excelente taxa de cura do câncer, de cerca de 85 a 90%, porém são comuns efeitos colaterais após o tratamento sobre o controle urinário e a função sexual (1-3). Em idosos, a utilização destes tratamentos radicais que reduzem a qualidade de vida é questionável (3). Recentemente, houve uma demanda para o desenvolvimento de tratamentos ablativos para tentar reduzir os efeitos colaterais após o tratamento, para evitar a morbidade psicológica associada a vigilância ativa (VA) e manter o

controle do câncer. Nos Estados Unidos, os estudos observacionais mostram que nem os pacientes e nem seus médicos são entusiastas da VA, uma opção escolhida por apenas 10% dos homens (%). O tratamento com HIFU é uma opção terapêutica minimamente invasiva que já mostrou eficácia no controle do câncer a longo prazo com morbidade limitada quando aplicado a glândula como um todo (6,7). Nossa hipótese é a de que a aplicação em lesões focais poderia controlar a doença com lesão mínima dos tecidos adjacentes, limitando assim os efeitos colaterais após o tratamento utilizando uma terapia mais radical. Retrospectivamente fizemos uma revisão de nossa população e descrevemos os resultados a longo prazo do tratamento focal com HIFU.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes

Entre junho de 1997 e março de 2000, os pacientes com câncer da próstata localizado foram incluídos em um protocolo de tratamento focal. Os critérios de inclusão foram: antígeno prostático específico (PSA) ≤10ng/mL; ≤3 biópsias positivas com envolvimento de apenas um lobo, estadio clínico ≤T2a, Escore de Gleason ≤ 7 sem predominância de padrão 4, e estadiamento negativo (ausência de linfoadenopatia na TC e mapeamento ósseo negativo). Todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado antes de serem admitidos no estudo. Os pacientes com história prévia de qualquer tratamento para câncer da próstata ou tratamento hormonal foram excluídos.

Técnica

Os pacientes foram submetidos a HIFU com o dispositivo de primeira geração Ablatherm® (EDAP-TMS< Vaux-en-Velin, França) utilizando um transdutor de 2,5 e 3 MHZ sob anestesia geral. No início de nossa experiência, mesmo as biópsias apicais positivas foram consideradas adequadas para o tratamento por HIFU. De qualquer modo, no protocolo cirúrgico, o esfíncter foi sempre evitado. Inicialmente a ressecção transuretral da próstata (RTUP) era oferecida antes do HIFU para pacientes com próstatas de grandes volumes. Subsequentemente este procedimento foi realizado de rotina, pois a RTUP reduz a obstrução pós-operatória do colo vesical (8).

No total, 5 pacientes foram submetidos a RTUP antes do HIFU.

Objetivos finais

Controle do câncer: a falha do tratamento foi definida como qualquer biópsia positiva de controle (independentemente do lado) e/ou tratamento de resgate. As biópsias da próstata foram realizadas 1 ano após o tratamento ou se houvesse elevação do PSA. O tratamento de resgate foi introduzido quando houve falha do tratamento, isto é, quando a biópsia de controle foi positiva ou quando o PSA elevou-se acima dos níveis pré-tratamento. No caso de falha do tratamento, foi oferecido aos pacientes HIFU se a recidiva fosse considerada localizada (uma biópsia positiva no mesmo lobo); se fosse mais difusa, foi oferecido tratamento com privação de andrógenos. Os eventos adversos, morte e causa da morte foram registrados. A sobrevida total foi calculada na ocasião da morte, independentemente da causa. A sobrevida específica do câncer da próstata foi calculada na ocasião do óbito por câncer de próstata.

Qualidade de vida: Foi registrada a morbidade relacionada ao tratamento. Continência foi avaliada pelo número de absorventes utilizados por dia aos 1 ,6 e 12 meses. Os sintomas do trato urinário inferior (LUTS – “low urinary tract symptons”) foram avaliados pelo “International Prostate Symptoms Score (IPSS) ,antes do tratamento e após 1, 6 e 12 meses. A função sexual não foi avaliada neste estudo pois 7/12 pacientes não apresentavam interesse em atividade sexual ou apresentavam disfunção erétil pré-existente. Os questionários do “International Index of Erectile Dysfunction-5” não foram disponibilizados para os demais pacientes. Informações subjetivas em relação a função sexu-

al estavam disponíveis nas tabelas, mas devido a falta de dados objetivos, não avaliamos a função sexual neste trabalho.

Seguimento

As dosagens de PSA foram realizadas em todos os pacientes após 3 meses do tratamento inicial com HIFU e depois a seguir a cada 6 meses. A avaliação clínica foi realizada a cada 6 meses durante os primeiros 5 anos e depois anualmente. Uma biópsia de controle de seis locais envolvendo ambos os lobos prostáticos foi realizada um ano após o tratamento e/ou no caso de elevação do PSA.

Os dados foram analisados retrospectivamente.

RESULTADOS

Um total de 12 pacientes preencheu os critérios e foram admitidos neste protocolo. As características dos pacientes pré-tratamento estão listadas na Tabela -1. Os resultados oncológicos e funcionais a longo prazo são mostrados na Tabela 2. Os dados dos pacientes com recidivas são apresentados na Tabela 3.

A idade média foi de 70 anos (±4,8) e o tempo mediano de duração do procedimento foi de 69 minutos. O número mediano de tiros foi de 374 (161-533), o tempo de sondagem médio foi de 2,5 dias (variando de 2 a 13). O volume médio da próstata foi de 37 g (23-62) , a concentração média de PSA pré-operatória foi de 7,3 ng/mL(2,6-10), o número médio de biópsias positivas foi de 2 (1-3) e o seguimento mediano foi de 10,6 anos (7,5-11,1).

Tabela 1 *– Dados dos pacientes.*

Número do Paciente	Idade (anos)	PSA Pre-op (ng/mL)	IPSS pré-op	Volume da Próstata (cc)	Número de Biópsias Positivas	Número de Biópsias apicais	Escore de Gleason	Estadio Clínico
1	80	10	10	30	2	0	3+4	T1c
2	73	9.4	2	25	3	1	3+3	T1c
3	72	5.4	2	62	1	0	3+3	T1c
4	72	7.9	6	26	3	1	3+2	T1c
5	66	4.8	12	40	1	1	3+3	T1c
6	76	6.7	22	40	2	1	3+3	T1c
7	68	6.6	10	42	2	0	3+2	T1c
8	65	10.0	8	38	1	1	3+2	T1c
9	66	10.0	1	51	1	0	3+3	T2a
10	67	9.8	1	23	2	0	3+3	T1c
11	65	6.7	11	30	2	1	3+4	T2a
12	72	2.6	------	40	1	0	3+3	T2a

PSA: antigen prostático específico, IPSS: “International prostate symptoms score”

Seis dos doze pacientes apresentaram biópsias apicais positivas. Em dois destes pacientes, esta foi a única biópsia positiva. As biópsias de controle foram negativas em um ano em 11/12 pacientes (91%). Um de doze pacientes permaneceu com câncer Gleason 4(2+2) residual. Este paciente com doença de baixo grau e baixo volume foi acompanhado com PSA sérico, e foi tratado após 4 anos com um segundo procedimento de HIFU, quando o PSA se elevou. A falha do tratamento foi observada

Tabela 2 - *Tratamento focal com HIFU: resultados oncológicos e funcionais.*

Número do Paciente	IPSS Pós-op	Valor inicialdo PSA (ng/mL)	Valor do PSA na ocasião do Tratamento de Resgate (ng/mL)	Tempo até a introdução do tratamento de Resgate(anos)	Tipo de Tratamento de Resgate	Último PSA (ng/mL)	Seguimento Total (anos)
1	12	2.4	8.6	9.0	ADT	1.3	11.0
2	1	2	14.5	10.0	ADT	0.1	11.1
3	7	2.8	26	10.0	ADT	1.0	10.5
4	4	1.9	9.9	9.0	ADT	3.2	10.6
5	8	2.2	STS	STS	STS	6.8	10.8
6	12	2.3	STS	STS	STS	3.8	10.5
7	12	1.1	STS	STS	STS	1.5	10.6
8	6	1.1	STS	STS	STS	1.2	FALECIDO
9	4	1.1	STS	STS	STS	1.5	7.5
10	5	0.4	STS	STS	STS	0.4	FALECIDO
11	6	0.3	1.6	5.0	HIFU	4.6	9.5
12	--	1.0	STS	STS	STS	1.7	8.0

ADT: tratamento com privação de andrógenos, HIFU: high-intensity focused ultrasound ou ultrassom focalizado de alta intensidade, IPSS: international prostate symptoms score, STS: sem tratamento secundário, PSA: antígeno prostático específico

em 5 pacientes. Estes pacientes foram submetidos a tratamento de resgate com HIFU (n=1) ou tratamento de privação de andrógenos (ADT) (n=4) e a taxa de sobrevida para os pacientes com recidiva foi de 100% aos 9,5 e 11 anos de seguimento. Três de seis pacientes com biópsia apical positiva recidivaram. Nenhum dos pacientes com recidivas apresentou, no estadiamento subsequente, linfadenopatia ou metástases ósseas. A última mediana de PSA no grupo livre de recidiva foi de 1,63 ng/mL (variando de 0,42-6,82). O paciente retratado com HIFU manteve PSA estável em 4,6 ng/mL, 4,5 anos após o tratamento de resgate isolado com HIFU. O grupo tratado com ADT de resgate man-

Tabela 3 *– Estado dos pacientes com recidivas.*

Paciente	PSA inicial	Localizaçã o da biópsia positive inicial	PSA inicial do PSA (ng/mL)	Valor do PSA na ocasião do Tratamento de Resgate (ng/mL)	Localização da biópsia pós-op positiva	Tempo até a introdução do Tratamento de Resgate(anos)	Tipo de Tratamento de Resgate	Último PSA (ng/mL)
1	10	Eb,Em	2.4	8.6	Eb, Em	9.0	ADT	1.3
2	9.4	Eb,Em,Ea	2	14.5	Eb,Em,Ea Db,Dm,Da	10.0	ADT	0.1
3	5.4	Db	2.8	26		10.0	ADT	1.0
4	7.9	Db,Dm,Da	1.9	9.9	Db,Da, Eb,Ea	9.0	ADT	3.2
11	6.7	Db,Da	0.3	1.6	Da	5.0	HIFU	4.6

D: direita; E: esquerda, b: base; m: meio ; a: ápice, PSA:antígeno prostático específico

teve PSA mediano estável de 1,15 ng/mL (variando de 0,13-3,2)

Dois pacientes faleceram durante o período de seguimento devido a causas não relacionadas ao câncer (ambos de insuficiência cardíaca), e permaneceram sem a doença quando morreram 2 e 3 anos após, respectivamente, com PSA 1,18 ng/mL e 0,42 ng/mL no último seguimento. Ambos também apresentaram biópsia de controle negativa. A sobrevida livre de recidiva foi de 90% (95%CI; 0,71-1) aos 5 anos e 38% (95% CI em 0,04-0,73) aos 10 anos. A sobrevida total foi de 83% (10/12 estavam vivos) e a sobrevida específica do câncer foi de 100%. Não foi observada incontinência urinária. Dois dos doze pacientes apresentaram infecção urinária pós operatória: um episódio de orquiepididimite e uma infecção assintomática do trato urinário. Um paciente apresentou retenção urinária aguda no pós- operatório e foi submetido a cistostomia suprapúbica por 13 dias. Não foram registradas estenoses uretrais. Um paciente não registrou seu escore IPSS. Oito dos onze pacientes (75%) apresentaram IPSS semelhante um ano após o tratamento. Dois de onze pacientes apresentaram IPSS mais baixo e um de onze pacientes um IPSS mais alto. Dos dois pacientes com IPSS mais baixo um ano após o tratamento com HIFU, um não recebeu tratamento adicional para sintomas do trato urinário inferior, enquanto o outro paciente foi submetido a RTUP antes do HIFU para prevenção da retenção urinária após o tratamento.

COMENTÁRIOS

Na era do PSA, os pacientes de baixo risco representam uma proporção crescente de cânceres da próstata recém-diagnosticados. Os dados recentes do “Cancer of Prostate Strategic Urological Research Endeavor” revelam que o número de pacientes com tumores com características de baixo risco (definidos por PSA sérico ≤10ng/mL, escore de Gleason ≤6 e estadiamento clínico ≤T2a) elevou-se de 27,5% em 1990 a 1994 , para 46,5% de 2000 a 2001 (5). O tratamento focal foi sugerido como uma alternativa ao tratamento radical (4).

Em nosso estudo, o tratamento focal com HIFU forneceu uma taxa livre de recidivas aos 5 e 10 anos de 90% e 38% , uma sobrevida total de 83% (10/12) e uma sobrevida livre do câncer de 100% (12/12). Além de um CI (intervalo de confiança) de 95% muito grande resultante do pequeno tamanho da amostra, este resultados são compará-

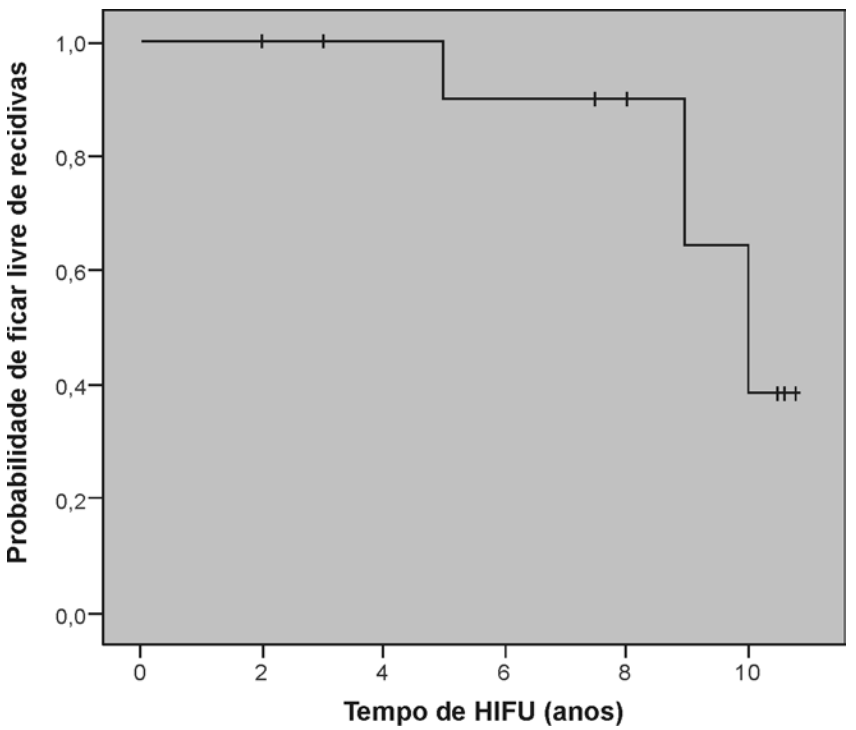


Figura 1: *Probabilidade de ficar livre de recidivas após hemi-ablação da próstata*

veis ao tratamento com HIFU da glândula inteira. Em uma análise multicêntrica incluindo 140 pacientes tratados com HIFU de toda a glândula (7), a sobrevida total foi de 90% aos 5 anos e 83% aos 8 anos. A taxa de sobrevida específica livre do câncer da próstata foi de 98%. A falha do tratamento foi definida como a presença de pelo menos uma biópsia positiva, PSA> PSA de base +2ng/mL ou tratamento de resgate. Nesta análise, a sobrevida livre de doença foi de 66% aos 5 anos e 59% aos 7 anos. Ao se estratificar os resultados de acordo com o grupo de risco, a taxa livre de doença aos 5 anos foi de 68% para pacientes de baixo risco e de 58% para os pacientes do grupo de risco intermediário (p=0,021).

As limitações gerais do HIFU da glândula total também são aplicadas ao tratamento focal. A principal limitação é o câncer apical. No início de nossa experiência, os cânceres apicais foram considerados adequados para HIFU e seis dos doze pacientes apresentavam cânceres apicais neste estudo, incluindo dois pacientes com lesões apicais exclusivas. Metade destes pacientes apresentou recidiva em nossa casuística (2 pacientes em ambos os lobos e 1 paciente no ápice). O aumento do risco de incontinência foi descrito no tratamento de lesões apicais (9). Mesmo no início de nossa experiência foi dada atenção especial ao esfíncter e não foi observada incontinência urinária neste estudo. A melhoria da termometria na ressonância magnética de tempo real para monitorizar o efeito do tratamento pode reduzir ainda mais o risco no tratamento de lesões apicais (10). O retratamento com HIFU também é uma opção relativamente segura, pois não há efeito cumulativo do ultrassom. Em uma casuística de 223 pacientes com uma taxa de retratamento de 22%, Blana et al relataram que não houve diferença significativa quanto a infecção urinária, obstrução do colo vesical e dor pélvica crônica após uma ou várias sessões de HIFU. Entretanto, observaram aumento significativo de taxas de incontinência urinária e impotência no grupo de

retratamento (11). A radioterapia de resgate (RT) recentemente foi descrita como uma opção após a falha do HIFU com resultados razoáveis (12). Mesmo que a maioria dos nossos pacientes fosse tratada com ADT, o tratamento focal com HIFU permite várias opções de tratamentos de resgate, como repetição do HIFU (9,11,13) , RT(12) e prostatectomia radical (RP) (14) no caso de recidiva.

Apesar do tratamento radical oferecer taxas de curas excelentes, os efeitos colaterais após o tratamento sobre a função urinária , sexual e intestinal são comuns (15). Nos pacientes de baixo risco, a PR oferece uma possibilidade livre de progressão de 79% a 91% e taxa de sobrevida específica livre do câncer de 97% e 89% aos 10 e 15 anos (1,2). RT fornece uma taxa de progressão de sobrevida livre de doença para pacientes de baixo risco tratados com 75,6 Gy de 85% (16). Para PR, as taxas de incontinência urinária e alteração da função sexual foram de 14% e 79% respectivamente, 5 anos após o tratamento. Em relação a RT, estes valores foram de 4% e 64% respectivamente após 5 anos de tratamento (17). Os problemas gastrintestinais ocorrem em 59% dos pacientes submetidos a RT em relação a 14% dos controles de mesma idade (18). Comparativamente ao tratamento radical, o tratamento focal possibilita um modo de controle dos cânceres de baixo risco com morbidade mínima. Em nossa população, os únicos efeitos colaterais foram infecção do trato urinário em 2 casos e retenção urinária aguda em um caso. Quando utilizamos RTUP pré-operatória de rotina, a taxa de retenção urinária pode ser reduzida (8). De qualquer modo, não realizamos RTUP pré- HIFU em nossos pacientes submetidos a tratamento focal, pois isto não está de acordo com nossa definição de tratamento focal. Além disso, LUTS não se alteraram significativamente por HIFU 12 meses após o tratamento e não foram registradas estenoses uretrais. Como esperado, nossos dados demonstram que o tratamento focal com HIFU minimiza os efeitos colaterais. Nossos resultados também são melhores do que os resultados dos protocolos de HIFU de toda a glândula relatados na literatura. Em um estudo multicêntrico conduzido em 402 pacientes, observou-se retenção urinária em 9% dos pacientes, estenose uretral em 4% e epididimites em 6% (9). Em outro estudo, 94% dos pacientes recuperaram a continência normal, 14% apresentaram obstrução urinária associada a estenoses, 6% queixaram-se de dor pélvica por menos de 6 meses e 26% dos pacientes previamente potentes desenvolveram disfunção erétil grave (7). Em um estudo de fase II que avaliou a viabilidade, segurança e eficácia precoce da hemiprostatectomia por ablação com HIFU, Emberton et al encontraram probabilidade de 95% dos homens permanecerem livres de toxicidade geniturinária significativa aos três meses. Cem por cento dos pacientes permaneceram sem a necessidade de absorventes imediatamente após o tratamento. A função erétil suficiente para relação sexual foi relatada em 70% dos casos após duas semanas, e aos três meses, observou-se 95% de ereções suficientes para penetração (19). Em um estudo prospectivo comparando o tratamento da glândula como um todo e o focal com HIFU, estas duas opções foram equivalentes em termos de controle do câncer a curto prazo. Não foram observadas diferenças significativas na sobrevida livre de doença bioquímica aos dois anos em pacientes nos grupos de risco baixo e intermediário. As complicações tenderam a ser menores no grupo de tratamento focal (20).

Apesar de evidencias razoáveis de curto prazo apoiando a segurança e viabilidade da vigilância ativa de homens com câncer da próstata de baixo risco (21), poucos pacientes aceitam esta abordagem. A vigilância ativa entre os pacientes acima de 75 anos caiu pela metade na era pós- PSA, com menos de um quarto dos pacientes de baixo risco optando pela observação inicial (22). Além disso, devido à ansiedade, 50% destes pacientes geralmente abandonam os protocolos de vigilância durante o seguimento (21). Comparada com a vigilância ativa, o tratamento focal oferece um método de tratar focos específicos de câncer, aliviando a ansiedade associada a espera da progressão da doença. O HIFU focal é uma opção atraente com a vantagem de retardar o tratamento definitivo e

minimizar seus efeitos adversos associados sobre a qualidade de vida do paciente (23).

Apesar das limitações óbvias de um estudo retrospectivo não randomizado, incluindo nossa pequena amostra, nossos resultados são interessantes em relação aos resultados a longo prazo oncológicos e funcionais após a hemiablação da próstata por HIFU. Um ponto fraco de nosso estudo é a utilização do protocolo de biópsia de seis pontos como recomendado nos anos de 1990. Foram desenvolvidas estratégias padronizadas de biópsia transretal para melhorar a detecção do câncer, mas não para localizar com precisão ou estadiamento dos tumores de próstata. Para caracterizar melhor a localização do câncer, diversas técnicas distintas como orientação por imagem ultrassonográfica com Doppler colorido ou RNM, biópsias transretais por saturação e mapeamento perineal de biópsias estão sendo avaliadas (24-27). Os protocolos de biópsias em 6 pontos são insuficientes para caracterização correta do câncer e alguns tumores podem ser subestimados (28). Não foi esclarecido em que extensão este subestadiamento pode explicar a taxa de recidiva encontrada em nosso estudo. Pode-se argumentar que a multifocalidade do câncer explica o alto nível de recidiva quando toda a glândula não é tratada, e que o tratamento focal pode ter eficácia limitada. Mais de 80% dos pacientes apresentam câncer de próstata multifocal (29) com 80% de focos secundários de tumor <0,5cm3 (30). Entretanto, a distribuição do volume dos cânceres secundários é quase idêntica a dos cânceres encontrados incidentalmente em homens submetidos a cistoprostatectomia por câncer de bexiga (29). Existem evidências crescentes de que o prognóstico da doença correlaciona-se com o índice de focos tumorais. Nosso resultados estão de acordo com esta afirmativa e é encorajante observar que a taxa de 10 anos específica livre de câncer e a sobrevida livre de doença desta pequena amostra de pacientes foram comparáveis aos do tratamento da glândula total com HIFU.

O tratamento do câncer da próstata evoluiu dramaticamente em direção a uma abordagem mais seletiva para reduzir a carga do tratamento mantendo o controle do câncer. Há 10 anos atrás , nossa equipe adotou o HIFU para o tratamento do câncer da próstata e pela primeira vez descrevemos a eficácia a longo prazo do tratamento focal com HIFU e a morbidade limitada deste procedimento. Nossos resultados são encorajadores e planejamos incluir mais pacientes e eventualmente pacientes mais jovens com critérios de seleção muito estritos. A principal limitação deste estudo não randomizado retrospectivo é o pequeno número de casos, que impede uma análise estatística; deste modo, nossos achados devem ser interpretados de acordo com esta limitação. A evolução atual dos exames de imagens também é uma variável estimulante e importante para o desenvolvimento do tratamento focal (31). Como foi previamente definido para a prostatectomia radical aberta, as três variáveis permanecem essenciais para avaliação de qualquer abordagem de tratamento focal (1,32). No início da experiência com HIFU, não tínhamos nem a definição do risco de recidiva, nem uma definição de tratamento focal. A definição do tratamento focal para câncer da próstata compreende o tratamento de homens com câncer de próstata confinado ao órgão, de risco baixo a moderado. Nestes casos, o paciente é submetido a ablação apenas dos focos tumorais com a finalidade de fornecer uma sobrevida livre de progressão da doença e também uma elevada probabilidade de preservar a função geniturinária e intestinal.

De acordo com a literatura, HIFU é um tratamento de eficácia comprovada para câncer da próstata localizado com efeitos colaterais limitados. Ele oferece uma oportunidade de tratar pacientes mais velhos com uma técnica minimamente invasiva e que pode ser repetida; e em nossa casuística pôde ser associada a RTUP para possibilitar um resultado urinário melhor (33-36).

A abordagem focal para o câncer da próstata realizada dez anos atrás e baseada em um diagnóstico por biópsia em seis pontos permitiu aos pacientes resultados similares aos dos pacientes tratados no mesmo período com a abordagem

de toda a glândula. Esta casuística deve expandir a discussão sobre o tratamento focal, pois os pacientes selecionados idosos foram submetidos a ablação de apenas metade da próstata e obtiveram uma evolução aceitável sem progressão da doença e sobrevida específica livre de câncer.

CONCLUSÕES

Este estudo retrospectivo sobre a viabilidade da técnica demonstrou que a ablação da hemipróstata com HIFU é uma estratégia de tratamento razoável para uma população selecionada de homens idosos com câncer da próstata de risco baixo e intermediário. A taxa de controle do câncer a longo prazo foi adequada, as recidivas puderam ser tratadas com uma segunda sessão de HIFU ou por outras técnicas. Em idosos, o conceito de controle do câncer ao invés de cura do câncer com HIFU deve ser discutido, pois parece possibilitar um controle eficaz da doença a longo prazo com morbidade mínima relacionada ao tratamento. Protocolos de biópsias mais extensivos e exames de imagem mais precisos certamente irão melhorar a seleção de pacientes. Estudos prospectivos maiores com um seguimento longo são aguardados para confirmar nossos resultados preliminares de pequena dimensão.

REFERÊNCIAS

1. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA: Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). Urology. 2005; 66(5 Suppl): 83-94.
2. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ: Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. J Urol. 2004; 172: 910-4.
3. Alibhai SM, Naglie G, Nam R, Trachtenberg J, Krahn MD: Do older men benefit from curative therapy of localized prostate cancer? J Clin Oncol. 2003; 21: 3318-27.
4. Scardino PT, Abenhaim LL: Focal therapy for prostate cancer: analysis by an international panel. Urology. 2008; 72(6 Suppl): S1-2.
5. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR: Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. J Urol. 2007; 178: S14-9.
6. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Souchon R, Pangaud C, Abdelrahim AF, et al.: Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. Eur Urol. 1996; 29: 174-83.
7. Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, et al.: First analysis of the long--term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. Eur Urol. 2008; 53: 1194-201.
8. Vallancien G, Prapotnich D, Cathelineau X, Baumert H, Rozet F: Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study. J Urol. 2004; 171: 2265-7.
9. Thüroff S, Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel HJ, Le Duc A, et al.: High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. J Endourol. 2003; 17: 673-7.
10. de Senneville BD, Mougenot C, Moonen CT: Real--time adaptive methods for treatment of mobile organs by MRI-controlled high-intensity focused ultrasound. Magn Reson Med. 2007; 57: 319-30.
11. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Wild PJ, Wieland WF, Walter B: Morbidity associated with repeated transrectal high-intensity focused ultrasound treatment of localized prostate cancer. World J Urol. 2006; 24: 585-90.
12. Pasticier G, Chapet O, Badet L, Ardiet JM, Poissonnier L, Murat FJ, et al.: Salvage radiotherapy after high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: early clinical results. Urology. 2008; 72: 1305-9.
13. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouvière O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, et al.: Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. Eur Urol.

2007; 51: 381-7.
14. Liatsikos E, Bynens B, Rabenalt R, Kallidonis P, Do M, Stolzenburg JU: Treatment of patients after failed high intensity focused ultrasound and radiotherapy for localized prostate cancer: salvage laparoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. J Endourol. 2008; 22: 2295-8.
15. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Madalinska JB, Kirkels WJ, Habbema JD, et al.: Five--year follow-up of health-related quality of life after primary treatment of localized prostate cancer. Int J Cancer. 2005; 116: 291-6.
16. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al.: Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2007; 8: 475-87.
17. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, et al.: Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. J Natl Cancer Inst. 2004; 96: 1358-67.
18. Widmark A, Fransson P, Tavelin B: Self-assessment questionnaire for evaluating urinary and intestinal late side effects after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer compared with an age-matched control population. Cancer. 1994; 74: 2520-32.
19. Ahmed HU, Zacharakis E, Dudderidge T, Armitage JN, Scott R, Calleary J, et al.: High-intensity-focused ultrasound in the treatment of primary prostate cancer: the first UK series. Br J Cancer. 2009; 101: 19-26.
20. Muto S, Yoshii T, Saito K, Kamiyama Y, Ide H, Horie S: Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. Jpn J Clin Oncol. 2008; 38: 192-9.
21. Klotz L: Active surveillance with selective delayed intervention: using natural history to guide treatment in good risk prostate cancer. J Urol. 2004; 172: S48-50; discussion S50-1.
22. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carroll PR: The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. J Clin Oncol. 2004; 22: 2141-9.
23. Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, Zelefsky MJ, Sartor O, Hricak H, et al.: Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. J Urol. 2007; 178: 2260-7.
24. Pelzer A, Bektic J, Berger AP, Pallwein L, Halpern EJ, Horninger W, et al.: Prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 4 to 10 ng/mL using a combined approach of contrast enhanced color Doppler targeted and systematic biopsy. J Urol. 2005; 173: 1926-9.
25. Puech P, Huglo D, Petyt G, Lemaitre L, Villers A: Imaging of organ-confined prostate cancer: functional ultrasound, MRI and PET/computed tomography. Curr Opin Urol. 2009; 19: 168-76.
26. Chon CH, Lai FC, McNeal JE, Presti JC Jr: Use of extended systematic sampling in patients with a prior negative prostate needle biopsy. J Urol. 2002; 167: 2457-60.
27. Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ: Re--biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. J Urol. 2006; 176: 1376-81; discussion 1381.
28. Tareen B, Godoy G, Sankin A, Temkin S, Lepor H, Taneja SS: Can contemporary transrectal prostate biopsy accurately select candidates for hemi-ablative focal therapy of prostate cancer? BJU Int. 2009; 104: 195-9.
29. Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, Clayton JL: Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. Urology. 2002; 60: 264-9.
30. Villers A, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA: Multiple cancers in the prostate. Morphologic features of clinically recognized versus incidental tumors. Cancer. 1992; 70: 2313-8.
31. Prando A: Clinical stage T1c prostate cancer: evaluation with endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging. Int Braz J Urol. 2010; 36: 100-1.
32. DiBlasio CJ, Derweesh IH, Malcolm JB, Maddox MM, Aleman MA, Wake RW: Contemporary analysis of erectile, voiding, and oncologic outcomes following primary targeted cryoablation of the prostate for clinically localized prostate cancer. Int Braz J Urol. 2008; 34: 443-50.

33. Barua J, Campbell I I, Cole O, Harris D, Kaisary A, Larner T, et al.: High-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: initial experience with a 2-year follow-up. BJU Int. 2009; 104: 1794; authors reply 1794-5.
34. Abdel-Wahab M, Pollack A: Prostate cancer: Defining biochemical failure in patients treated with HIFU. Nat Rev Urol. 2010; 7: 186-7.
35. Berge V, Baco E, Karlsen SJ: A prospective study of salvage high-intensity focused ultrasound for locally radiorecurrent prostate cancer: Early results. Scand J Urol Nephrol. 2010; 44: 223-7.
36. Uchida T, Shoji S, Nakano M, Hongo S, Nitta M, Murota A, et al.: Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. Int J Urol. 2009; 16: 881-6.

Aceito após revisão em 30 de julho de 2010

Endereço para correspondência:
Dr. Eric Barret
Department of Urology
Institut Montsouris,
42, boulevard Jourdan,
75014, Paris, France
Fax: + 33 1 5661-6641
E-mail:eric.barret@imm.fr

COMENTÁRIO EDITORIAL

Durante a última década, demonstrou-se a redução da invasividade da maioria dos tratamentos oncológicos. Ao invés de remover o órgão inteiro radicalmente e cirurgicamente, o foco agora é o de tratar apenas as áreas afetadas pelo câncer.

O tratamento focal do câncer de próstata foi introduzido inicialmente para nódulos tumorais masculinos (“male lumpectomy”) por G. Onic utilizando a crioterapia.

As análises estatísticas mostram que todos os tratamentos locais apresentam elevada taxa de sobrevida livre de câncer a longo prazo.

Consequentemente, a ocasião parece certa para o desenvolvimento de “NOTES” (“Natural Orifice Therapeutic Endoscopic Surgery” – tratamento cirúrgico endoscópico através de orifícios naturais)- como o fornecido pelo HIFU (ultrassom focalizado de alta intensidade).

O grupo de Montsouris utiliza desde 1996 o HIFU focalizado transretal pulsado, quando este foi introduzido na prática clínica. Eles participaram de estudos multicêntricos e registraram seus dados em uma base pronta para ser estratificada de acordo com pacientes específicos ou grupos de indicações. Nos últimos anos HIFU “focal” restringiu-se a poucos casos específicos com base em decisões médicas individuais. Treze pacientes foram tratados com base nos critérios atuais de HIFU focal em 12 anos (câncer da próstata de baixo risco, unilateral, tratado apenas por hemiablação). Seus resultados foram coletados e analisados retrospectivamente. Os dados demonstraram a viabilidade do conceito de HIFU focal como uma realidade equilibrada entre baixa invasividade, radicalidade suficiente e taxa baixa de efeitos colaterais. Mesmo que a taxa de sobrevida livre de recidiva tenha se reduzido de 90% aos 5 anos para 38% aos 10 anos, a sobrevida específica livre do câncer permaneceu em 100%.

Entretanto, este conjunto de indicações individuais confirma que é possível a utilização do conceito de focalidade e a validação do “tratamento focal com HIFU”, assim como a racionalidade da utilização de NOTES para esta indicação.

Não é possível obter mais afirmações de um estudo com um número tão pequeno de pacientes tratados através de diferentes dispositivos, com diferentes técnicas e com mudanças no modo de aplicação.

Outros procedimentos minimamente invasivos como braquiterapia, crioterapia ou terapia fotodinâmica são tecnicamente capazes de realizar tratamentos parciais da mesma maneira, porém a

desvantagem das abordagens perineais, tissulares e transfixantes do câncer não podem competir com a abordagem NOTES não invasiva do HIFU transretal.

Os pacientes que optarem pelo tratamento focal desejam evitar os efeitos colaterais sem maiores perdas de eficácia do tratamento contra o câncer. Mesmo que esta publicação seja apenas uma estudo de viabilidade envolvendo 13 pacientes, ela prova que esse desejo do paciente pode ser atendido pelo tratamento focal do câncer da próstata com ultra-som focalizado de alta intensidade (HIFU).

HIFU focal pode ser o primeiro passo para adiar os tratamentos mais invasivos, para preservar a integridade prostática funcional e sexual, sem a sobrecarga psicológica da “vigilância ativa” no tratamento do câncer da próstata.

Uma vez que novas tecnologias diagnósticas venham a melhorar a visualização das áreas afetadas por câncer da próstata, HIFU focal com sua abordagem NOTES terá maior aceitação dentro do armamentário urológico para o tratamento do câncer da próstata.

Dr. Christian Chaussy &
Dr. Stefan Thueroff
Departmento de Urologia
Klinikum Munich-Harlaching
Sanatoriumsplatz 2
D-81545, Muenchen, Germany
E-mail: chau1@aol.com

Urologia Clínica
International Braz J Urol
Vol 37 (2): 99-107, Março-Abril de 2011

Correlação da Hepatite C e Câncer da Próstata, Correlação Inversa da Hiperplasia de Células Basais ou Prostatite e Sífilis Epidêmica de Origem Desconhecida

Annika Krystyna, Tarang Safi, William M. Briggs, Murray D. Schwalb

Centro Lincoln de Saúde Medica e Mental, Departamento de Urologia, New York Medical College, Valhalla, NY, USA.

RESUMO

Objetivo: A precisão do antígeno prostático específico (PSA) para detecção do câncer da próstata ainda não foi determinada. Dados de autópsias sugerem que um terço dos homens apresentam evidências de câncer da próstata. Não foi determinada a correlação entre câncer da próstata e doenças sexualmente transmissíveis.
Materiais e Métodos: Realizou-se um estudo retrospectivo da base de dados de pacientes que foram submetidos a biópsia de próstata guiada por ultra-som transretal. 49% dos homens tinham descendência Africana ou Africana Caribenha, e 51% da América Central ou do Sul. Foram coletadas informações sobre antígeno prostático específico, colesterol, hepatite A, B e C, vírus da imunodeficiência humana, sífilis, teste cutâneo de tuberculina e histologia.
Resultados: A detecção de anticorpos contra Hepatite C correlacionou-se com o câncer da próstata OR 11,2 (95% CI 3,0 a 72,4). As chances de câncer da próstata aumentaram anualmente (p=0,0003). Entretanto, não se observou nenhuma correlação entre o câncer da próstata e as seguintes variáveis: PSA, data da biópsia, biópsia repetida, mais de 12 pontos de biópsia, colesterol total, lipoproteínas de alta densidade, triglicérides, lipoproteínas de baixa densidade, risco medido relatado do PSA livre e total, anticorpo de superfície contra Hepatite B, neoplasia intra-epitelial prostática de alto grau ou proliferação atípica de pequenos ácinos. A prostatite histológica e a hiperplasia de células basais correlacionaram-se inversamente com o câncer da próstata. Foi detectada sífilis de duração desconhecida em 17% dos homens com correlação indeterminada com o câncer da próstata.
Conclusões: Em cidades interioranas, homens de descendência Africana e Africana Caribenha ou da América Central e América do Sul apresentaram níveis de antígeno prostático específico que não se correlacionaram com o câncer da próstata. A detecção de anticorpos contra Hepatite C correlaciona-se significativamente com o câncer da próstata. Uma biópsia de próstata é suficiente para diagnosticar câncer da próstata de maneira estatisticamente significativa. A prostatite histológica e a hiperplasia das células basais diminuem as chances de câncer da próstata. A proliferação atípica de pequenos ácinos pode não estar correlacionada com o câncer da próstata e necessita de mais investigação. Os homens devem ser triados quanto a presença de sífilis epidêmica de duração desconhecida.

Palavras-chave: *neoplasia prostática; anticorpos contra Hepatite C; próstata; sífilis; antígeno prostático específico*

INTRODUÇÃO

Fundamentos: A segunda causa principal de morte por câncer em homens é o câncer da próstata (1). Os principais métodos de triagem incluem a dosagem do antígeno prostático específico (PSA), o exame digital retal e a história familiar (2). A precisão do PSA para detectar câncer da próstata ainda não foi determinada (2-9). A combinação de toque retal e PSA não mostrou aumento da sobrevida (10). As evi-

dências de autópsia sugerem que quase um terço dos homens apresenta evidências de câncer da próstata de significado clínico desconhecido (11). Existem correlações indeterminadas entre o câncer da próstata e as infecções sexualmente transmitidas (12).

Objetivos: Realizou-se um estudo retrospectivo de todos os homens que foram submetidos a biópsia de próstata guiada por ultra-som (BPGU) em um hospital de uma cidade interiorana ao longo de 3 anos para identificar os fatores de risco potenciais para o câncer da próstata e melhorar os critérios de seleção para BPGU.

MATERIAIS E MÉTODOS

Criou-se uma base de dados retrospectiva de todos os homens que foram submetidos a BPGU no "Lincoln Medical and Mental Health Center" no período compreendido entre 1º. de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2009. O estudo transversal de corte "Riscos, Benefícios e Critérios de Seleção de Biópsia de Próstata Transretal Guiada por Ultra-som" foi aprovado pelo Comitê de Revisão Institucional. De acordo com as estatísticas de 2006, a população atendida era constituída de aproximadamente 49% de descendentes de Africanos ou Africanos Caribenhos e 51% oriundos das Américas Central ou do Sul. Foram coletados dados sobre antígeno prostático específico, colesterol, hepatite A, B e C, vírus da imunodeficiência humana (HIV), sífilis, teste cutâneo de tuberculina e histologia. As amostras histológicas com suspeita de adenocarcinoma ou com a neoplasia foram revisadas adicionalmente no laboratório central de patologia do "Memorial Sloan-Kettering Cancer Center". A integralidade e precisão dos dados que foram incluídos na base de dados foram garantidas por uma dupla entrada e comparação através de checagens adicionais aleatórias durante o seguimento. A análise das curvas do operador da coleta dos dados ("receiver operating characteristic") (ROC) e da "skill curve" (curva de habilidade ou de aprendizado) foi utilizada para interpretar os dados de PSA. Curvas de habilidade foram utilizadas para avaliar o PSA para a determinação do valor de corte ideal. A medida da habilidade comparou a capacidade diagnóstica do PSA independente do acerto aleatório. O valor de corte baseado em habilidade/aprendizado foi equivalente ao valor de corte indicado por valores de tendência otimizados de acordo com a teoria de decisão Bayesiana. Os intervalos de confiança para o ponto de corte foram construídos (13,14). A análise do chi quadrado foi utilizada para interpretar os dados sorológicos. Métodos padronizados estatísticos foram utilizados para descrever os intervalos de confiança. Utilizou-se regressão linear para analisar o risco e a idade do câncer da próstata.

RESULTADOS

Antígeno Prostático Específico

Não se observou correlação entre os níveis de PSA e o câncer da próstata em 462 dos 473 homens com 2899 resultados de PSA (variação de 38,8 a 91,7 anos). Onze homens foram excluídos da análise do PSA devido a diagnóstico e tratamento anteriores de câncer da próstata. A "American Cancer Society" recomenda a realização de biópsia de próstata em todos os homens com níveis de PSA iguais ou superiores a 4 ng/mL e esta recomendação foi utilizada como ponto de referência para a análise (Figura 1A-C).

Realizou-se uma estimativa da freqüência dos valores de PSA para homens com e sem cân cer da próstata. A sobreposição considerável de valores observada demonstrou que os valores de PSA eram equivalentes em homens com ou sem câncer da próstata. O câncer não foi mais comum do que o não-câncer até que os valores de PSA ultrapassassem 150 ng/mL (Figura 1-A). O gráfico ROC padrão ("receiver operating characteristic") confirmou que o PSA não pôde predizer o câncer (Figura 1-B). A curva de habilidade/aprendizado ("skill") sugeriu que o valor de corte do PSA para o diagnóstico de câncer da próstata não podia ser obtido até que os níveis estivessem acima de 400 ng/mL. A utilidade do PSA indicada por "skill" negativo para detectar câncer de próstata abaixo de 400 ng/mL foi pior do que o diagnóstico aleatório (Figura 1-C).

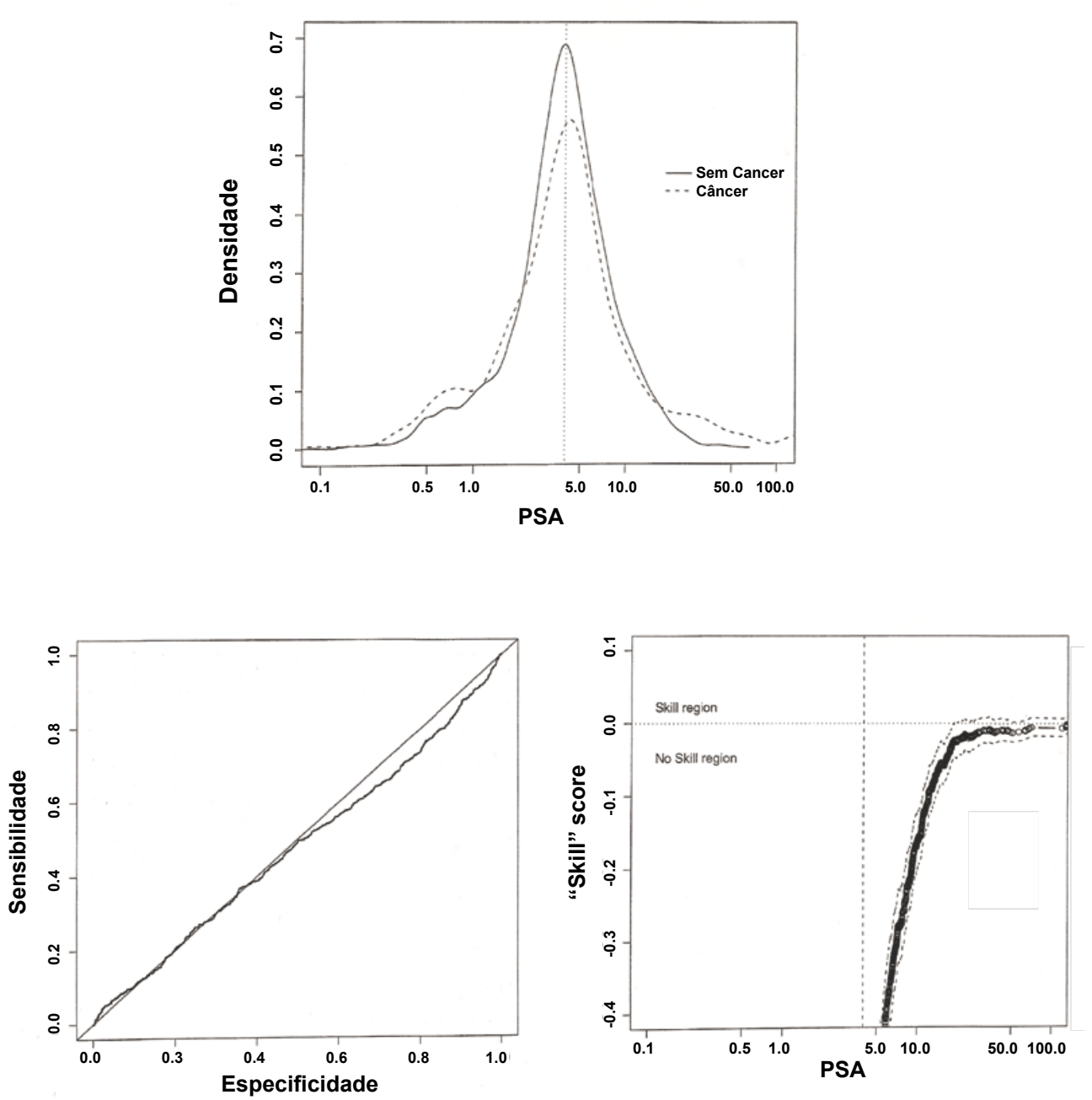


Figura 1 - *A) Comparação logarítmica de PSA; B) curva ROC de PSA; C) Curva "skill" de PSA*

Os últimos níveis de PSA livre e total de 111 pacientes foram utilizados para avaliar os valores relatados por estes testes. A medida de risco não foi um fator preditivo de câncer OR 1,01 (95% CI 0,98 a 1,06). O risco de câncer da próstata aumentou anualmente com a idade (p=0,0003, Tabela 1).

Colesterol

Não houve correlação observada entre o colesterol e o câncer da próstata em 359 de 473 homens com resultados disponíveis: Colesterol OR 1,0 (95% CI 0,99 a 1,01); lipoproteínas de alta densidade OR

Tabela 1 - *Dados demográficos dos pacientes*

Idade (anos)	42,3 - 49,9	50,0 - 59,9	60,0 - 69,9	70,0 - 79,9	80,0 - 91,9
Poucas glândulas			1		1
Gleason 4			1	2	
Gleason 5	1		3	1	2
Gleason 6	2	20	27	19	1
Gleason 7	4	16	30	18	4
Gleason 8		3	3	5	1
Gleason 9		1	5	4	1
Total de câncer	7	40	70	63	11
Sem câncer	15	79	120	63	11
% Câncer	31,8	33,6	36,8	43,2	45

O risco de câncer da próstata (odds ratio) aumentou com a idade em 1,03 (95% CI = 1,02 a 1,05, p=0,0003). O odds ratio é multiplicativo e aplica-se a cada ano de idade. As amostras de câncer da próstata foram revisadas pelo laboratório central do "Memorial Sloan-Kettering Cancer Center".

1,0 (95% CI 0,99 a 1,02); triglicérides OR 1,0 (95% CI 0,99 a 1,01); lipoproteínas de baixa densidade OR 1,0 (95% CI 0,99 a 1,01).

Sorologia

Nem todos os pacientes apresentaram marcadores sorológicos para análise. Esta limitação é conhecida. O teste de anticorpos contra a Hepatite C em 172 homens correlacionou-se com o câncer da próstata OR 11,2 (95% CI 3,0 a 72,4).

Foi observada correlação inconclusiva dos seguintes parâmetros: dosagem de IgG para sífilis utilizando teste de Treponema pallidum reflexo de microhemaglutinação (MHATP = reflex microhemagglutination Treponema pallidum test) em 404 homens OR 1,8 (95% CI 1,1 a 3,); teste rápido de reagina plasmática em 243 homens OR 1,8 (95% CI 0,9 a 3,7); anticorpos contra HIV em 22 homens OR 1,6 (95% CI 0,3 a 8,2).

A dosagem do anticorpo de superfície contra a Hepatite B em 176 homens e o teste cutâneo com derivado protéico purificado de tuberculina em 223 homens não se correlacionaram com o câncer da próstata OR 0,9 (95% CI 0,5 a 1,8) e OR 1,2 (95% CI 0,7 a 2,1), respectivamente. As dosagens do anticorpo de superfície contra Hepatite B após vacinação documentada foram excluídas da análise em 3 pacientes.

Não houveram dados suficientes para uma correlação estatística entre o antígeno de superfície da Hepatite B, antígeno e anticorpo e da Hepatite B, antígeno ou anticorpo do core da Hepatite B, reação de cadeia de polimerase para Hepatite B ou anticorpos contra Hepatite A.

Histologia

Durante o período de estudo de 3 anos 473 homens foram submetidos a 537 BPGUs. Todos os relatórios histológicos de nossa instituição durante 7 anos antes do período do estudo foram examinados num total de 717 BPGUs em 473 homens. Não houve correlação entre os dados das BPGU e do diagnóstico de câncer da próstata OR 0,64 (95% CI 0,49 a 0,81).

Não houve correlação entre o câncer da próstata e a proliferação atípica de pequenos ácinos ("ASAP – atypical small acinar proliferation") OR 0,88 (95% CI 0,48 a 1,55) ou neoplasia intraepitelial de alto grau prostática (PIN) OR 0,99 (95% CI 0,33

a 2,72) nas biópsias iniciais ou repetidas. Nelas, não se observou uma correlação inversa entre o câncer da próstata e a prostatite OR 0,35 (95% CI 0,21 a 0,56) com resultados semelhantes entre câncer da próstata e hiperplasia das células basais (HCB) OR 0,30 (95% CI 0,09 a 0,80).

Encontrou-se câncer da próstata em 37,8% (175/463) de homens não diagnosticados, como se segue: primeira BPGU 31,7% (147/463), segunda BPGU diagnosticou um adicional de 4,75% dos casos (22/144), uma terceira 0,6% (3/60) e uma quarta 0,6% (3/22). Nenhum câncer da próstata foi detectado na quinta, sexta, sétima ou oitava biópsias. Não houve correlação entre BPGU repetida e achado significativamente estatístico de câncer da próstata OR 0,64 (95% CI 0,49 a 0,81). Nossa instituição utilizou um protocolo de 12 biópsias como número padrão mínimo de amostras durante o período de estudo. Não houve correlação entre o número aumentado de amostras (superior a 12 biópsias) e achado estatisticamente significativo de câncer da próstata na BPGU inicial OR 0,93 (95% CI 0,89 a 0,97) ou repetida OR 0,95 (95% CI 0,89 a 0,99).

Os pacientes foram estadiados de acordo com o sistema de estadiamento da "American Joint Committee on Cancer". As informações sobre estadiamento estavam disponíveis para 167 homens: Estadio I: 1.2% (2/167, idade média 78,4 anos); estádio II, 85,6% (143/167, idade variando de 42,3 a 86,7 anos, idade média 66,0 anos); estádio III, 6,0% (10/167, idade variando de 54,0 a 70,3 anos, idade média 63,1 anos); e estádio IV, 7,8% (13/167, idade variando de 56,6 a 86,5, idade média 65,7 anos). Dois homens categorizados como estádio II apresentaram achados suspeitos de lesões metastáticas. Um dos pacientes apresentou captação difusa da medula espinhal no mapeamento ósseo sem evidência de lesões na ressonância magnética. Um outro homem apresentou uma lesão lítica na crista ilíaca, que tinha uma biópsia não diagnóstica, e que foi interpretada radiologicamente como uma ilha óssea. Ele também apresentava uma massa sacral que foi interpretada como um schwanoma. Para fins de observação, 28 homens classificados como estádio II foram submetidos a prostatectomia, com 39,3% (11/28) de reclassificação após a cirurgia: 10 no estádio III e 1 no estádio IV.

COMENTÁRIOS

A população estudada foi considerada vulnerável secundariamente às disparidades educacionais e econômicas e consistiu de aproximadamente 49% de descendentes de Africanos ou Africanos Caribenhos e 51% de homens da América Central ou do Sul. Este estudo de corte transversal foi realizado como medida de controle de qualidade. Um objetivo foi o de identificar os critérios de seleção utilizando PSA para melhoria da seleção. Todos os homens foram testados quanto ao PSA. A utilidade do PSA predizer o câncer da próstata foi pior do que o diagnóstico por chance (aleatório) (Figura 1 A-C). Um recente estudo longitudinal também reforça esta observação (15).

O teste do PSA não atingiu relações de possibilidade positivas ou negativas que são habitualmente necessárias para o estabelecimento de padrões estatísticos para estudos de triagem populacionais (15). Entretanto, as diretrizes da "American Cancer Society" consideram um valor de PSA de 4,0 ng/mL como um limite razoável para mais investigação e sugerem que o médico tome decisões individualizadas quando os níveis de PSA estão na faixa indeterminada de 2,5 a 4.0 ng/mL (2). A medicina baseada em evidências provou que os cânceres da próstata, incluindo os cânceres de alto grau, não são raros em homens com níveis de PSA abaixo de 4,0 ng/mL (16). Os achados de biópsia sugerem que um terço dos homens com menos de 80 anos apresentam câncer da próstata de significado desconhecido (11). Estes achados sugerem que o câncer é onipresente.

A hipótese de que o câncer da próstata é causado por um fator onipresente ou comunicável não é nova. Um total de 37,8% dos homens foram diagnosticados com câncer da próstata. Sífilis de duração indeterminada ocorreu em 17% (69/404) dos homens testados, sugerindo uma epidemia. A correlação indeterminada com o câncer da próstata foi congruente com os dados previamente publicados (17). Taxas aumentadas de sífilis (18) e câncer da próstata (19) na Jamaica sugerem uma correlação circunstancial, apesar das infecções sexualmente transmitidas terem

sido extensamente estudadas sem a identificação de um agente causador (12). A Hepatite C é transmitida por contato sexual e não foi estabelecida como um fator de risco para câncer da próstata, apesar de não existirem estudos que tenham investigado anticorpos contra Hepatite C de forma prospectiva. Este estudo observacional sugere a "odds ratio" para anticorpo contra Hepatite C de 11,2 (95% CI 3,0 a 72,4). Este achado sugere uma modulação molecular comum entre a Hepatite C e o câncer da próstata. Esta correlação é nova e seria melhor investigada através de estudos prospectivos e experimentais que analisassem a modulação imunológica. Nem todos os homens tinham sido submetidos a avaliação da Hepatite C, já que este foi um estudo observacional. É possível que alguns homens tenham sido mais testados sorologicamente se o médico havia suspeitado de câncer e esta limitação já foi citada.

O risco de câncer da próstata aumentou com a idade OR 1,03 (95% CI = 1,02 a 1,05, p=0,0003). O "odds ratio" é multiplicativo e aplica-se a cada ano de idade. Por exemplo, um homem de 20 anos tem a chance de 20*1,03 (menos uma constante) e um homem de 60 anos, uma chance de 60*1,03 (menos uma constante). De forma geral, um homem de 60 anos tem três vezes mais chance do que um homem de 20 anos de idade (Tabela 1).

Uma das doze biópsias aleatórias foi suficiente para detectar câncer da próstata. Núcleos adicionais ou BPGU repetidas não mostraram câncer estatisticamente significativo. Apesar de não estatisticamente significativo, 15% (22/144) das segundas biópsias diagnosticaram câncer da próstata, um achado com significado clínico. As evidências recentes que sugerem que 48 homens com câncer da próstata tiveram de ser tratados para prevenir 1 morte associada ao câncer da próstata (20) implica que 461 biópsias repetidas seriam necessárias para prevenir uma morte.

Não houve correlação das biópsias iniciais ou repetidas entre o câncer da próstata e a neoplasia prostática intra-epitelial de alto grau, apoiando as recomendações sugeridas para a não necessidade de repetição da biópsia nesses homens (21). Entretanto, a falta de correlação entre a proliferação atípica de pequenos ácidos e o câncer da próstata nestes homens nas biópsias iniciais ou repetidas foi incongruente com as recomendações atuais (21). As amostras suspeitas de adenocarcinoma foram revisadas pelo laboratório central do "Memorial Sloan-Kettering Cancer Center". As amostras que continham ASAP não são revisadas por uma instituição externa. Na primeira biópsia, observou-se ASAP em 25,5% dos homens (118/463). Câncer e ASAP foram observados na primeira biópsia em 7,6% dos homens (35/463). Homens com ASAP na primeira biópsia apresentaram câncer na segunda biópsia em 16,3% dos casos (9/52), valor não estatisticamente diferente da taxa de câncer global da segunda biópsia de 15,2% (22/144). Continuaremos a investigar a discrepância através da revisão externa e continuando a coletar dados para gerar um número maior de pacientes.

A correlação inversa de inflamação microscópica ou prostatite com câncer da próstata confirmou os achados anteriormente relatados (22). Estatisticamente, a prostatite mostrou alguma proteção contra o câncer da próstata, já que 21% dos homens deste estudo com prostatite apresentaram câncer da próstata, taxa inferior ao da taxa global de câncer de 37,8%. Este achado, apesar de estatisticamente significativo, não é satisfatório do ponto de vista clínico, tendo em vista a taxa de câncer de 21% em homens com este achado. Foi observada uma relação semelhante entre a hiperplasia de células basais (HCB) e câncer da próstata. Do ponto de vista estatístico, a HCB apresentou uma correlação inversa com o câncer da próstata; entretanto, 16% dos homens com HCB apresentaram câncer da próstata, o que novamente é muito inferior a taxa global de 37,8% dos pacientes desta população. A hiperplasia de células basais parece estar associada a uma forma rara de câncer (23) e a importância clínica deste achado não é compreendida. No geral, taxas menores de câncer da próstata são observadas em homens com prostatite e HCB sugerindo que existe nesses casos um efeito protetor.

CONCLUSÃO

Numa cidade interiorana de homens descendentes de Africanos, Africanos Caribenhos e das Américas Central e do Sul, os níveis de PSA não se correlacionaram com o câncer da próstata. Uma das 12 biópsias aleatórias coletadas pôde diagnosticar estatisticamente os casos significativos de câncer da próstata. Biópsias repetidas foram positivas em 15% dos casos, um achado clinicamente importante, porém não estatisticamente significativo. Neoplasia prostática intra-epitelial de alto grau na biópsia inicial ou repetida não se correlacionou estatisticamente com o câncer da próstata. Estão sendo realizadas investigações para verificar a falta de correlação entre o câncer da próstata e a proliferação atípica de pequenos ácinos. A prostatite e a hiperplasia de células basais apresentam uma correlação inversa com o câncer da próstata. Os homens devem ser triados quanto a sífilis epidêmica de duração desconhecida. A presença de câncer da próstata está aumentada em pacientes com anticorpos para detecção da Hepatite C. Estudos prospectivos e experimentais para a detecção de anticorpos contra Hepatite C e modulação imunológica são necessários para investigar esta associação.

AGRADECIMENTOS

A Ana Osansky pelo seu excelente trabalho de registro e a bibliotecária Inna Lipnitskaya por seu auxílio.

REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al.: Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008; 58: 71-96.
2. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al.: American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. CA Cancer J Clin. 2010; 60: 70-98.
3. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM: Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. N Engl J Med. 2003; 349: 335-42.
4. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. J Urol. 1992; 147: 841-5.
5. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. JAMA. 1993; 270: 948-54.
6. Crawford ED, DeAntoni EP, Etzioni R, Schaefer VC, Olson RM, Ross CA: Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program. The Prostate Cancer Education Council. Urology. 1996; 47: 863-9.
7. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP: The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. Cancer. 1991; 67: 2949-58.
8. Brawer MK: Prostate-specific antigen: current status. CA Cancer J Clin. 1999; 49: 264-81.
9. Meigs JB, Barry MJ, Oesterling JE, Jacobsen SJ: Interpreting results of prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. J Gen Intern Med. 1996; 11: 505-12.
10. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al.: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol. 1994; 151: 1283-90.
11. Dorr VJ, Williamson SK, Stephens RL: An evaluation of prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. Arch Intern Med. 1993; 153: 2529-37.
12. Dennis LK, Dawson DV: Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. Epidemiology. 2002; 13: 72-9.

13. Briggs W, Ruppert D: Assessing the skill of yes/no predictions. Biometrics. 2005; 61: 799-807.
14. Briggs WM, Zaretzki R: The Skill Plot: a graphical technique for evaluating continuous diagnostic tests. Biometrics. 2008; 64: 250-6; discussion 256-61.
15. Holmström B, Johansson M, Bergh A, Stenman UH, Hallmans G, Stattin P: Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. BMJ. 2009; 339: b3537.
16. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al.: Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004; 350: 2239-46. Erratum in: N Engl J Med. 2004; 351: 1470.
17. Hayes RB, Pottern LM, Strickler H, Rabkin C, Pope V, Swanson GM, et al.: Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. Br J Cancer. 2000; 82: 718-25.
18. Behets FM, Brathwaite A, Bennett L, Douglas KG, Dallabetta GA, Figueroa JP: The decentralization of syphilis screening for improved care in Jamaican public clinics. Collaborative Working Group on Decentralized Syphilis Screening. Am J Public Health. 1997; 87: 1019-21.
19. Glover FE Jr, Coffey DS, Douglas LL, Cadogan M, Russell H, Tulloch T, et al.: The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. J Urol. 1998; 159: 1984-6; discussion 1986-7.
20. 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.
21. 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.
22. Terakawa T, Miyake H, Kanomata N, Kumano M, Takenaka A, Fujisawao M: Inverse association between histologic inflammation in needle biopsy specimens and prostate cancer in men with serum PSA of 10-50 ng/mL. Urology. 2008; 72: 1194-7.
23. Chen BY, Liu JY, Chang HH, Chang CP, Lo WY, Kuo WH, et al.: Hedgehog is involved in prostate basal cell hyperplasia formation and its progressing towards tumorigenesis. Biochem Biophys Res Commun. 2007; 357: 1084-9.

Aceito para publicação após revisão em 10 de agosto de 2010.

Endereço para correspondência:
Dr. Annika Krystyna
Department of Urology
Lincoln Medical and Mental Health Center
80 Riverside Blvd # 3F
New York, NY 10069, USA
Fax + 1 347 610-4964
E mail: annikakrystyna@yahoo.com

COMENTÁRIO EDITORIAL

Neste artigo de Krystyna e colaboradores, os autores realizaram uma revisão retrospectiva de todos os homens que foram submetidos a biópsia de próstata auxiliada por ultra-som num hospital comunitário em New York durante o período de 3 anos. A população estudada consistia predominantemente de homens americanos descendentes de Africanos/Africanos Caribenhos ou da América Central/do Sul. Os autores concluíram que entre os homens de uma cidade interiorana com tais características étnicas, os níveis de antígeno prostático específico (PSA) não se correlacionaram com o câncer da próstata. A detecção de anticorpos contra a Hepatite C correlacionou-se significativamente com a detecção de câncer da próstata. Ainda, os autores concluíram que uma única biópsia é suficiente para diagnosticar cânceres de próstata significativos na maioria da população por eles estudada. A proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP) não se correlacionou com o câncer da próstata. Os autores também propuseram que os homens devem ser triados quanto a presença de sífilis epidêmica de duração desconhecida. A fisiopatologia do câncer de próstata de base permanece mal compreendida particularmente nesses grupos minoritários. Quanto a este aspecto, eu congratulo os esforços dos autores de avaliarem esta importante questão clínica. A possibilidade intrigante de associação entre a Hepatite C e o câncer da próstata necessita de validação através de estudos prospectivos posteriores, devendo-se demonstrar uma relação causal entre a Hepatite C e o câncer da próstata para que esta hipótese tenha mérito crítico. Entretanto, diversas conclusões afirmadas pelos autores, como por exemplo a adequação de apenas uma biópsia aleatória para diagnosticar câncer da próstata na maioria dos pacientes, a falta de correlação entre o PSA e o câncer da próstata e a incapacidade de demonstrar uma associação entre ASAP e câncer da próstata podem refletir a característica retrospectiva de seu estudo, as características da população estudada e o poder estatístico limitado frente ao seu número de amostra relativamente pequeno.

Conforme nos esforçamos para avançar no campo da pesquisa em oncologia, sempre devemos avaliar criticamente os resultados e conclusões de tais estudos, que devem ser contrastados com outros artigos científicos de revisão por especialistas na matéria em questão e com referência em nossa compreensão fundamental da biologia do câncer. A falha em não seguir estas recomendações pode resultar em mensagens e conclusões clínicas confusas.

Dr. Philippe E. Spiess
Assistant Professor of Urologic Oncology
H. Lee Moffitt Cancer Center
Tampa, FL, USA
E mail: philippe.spiess@moffitt .org

International Braz J Urol
Vol 37 (2): 108-121, Março-Abril de 2011

Aspectos Epidemiológicos do Câncer do Pênis no Rio de Janeiro: Avaliação de 230 casos

Leandro Koifman, Antonio J. Vides, Nelson Koifman, João P. Carvalho, Antonio A. Ornellas

Departamento de Urologia, Hospital Mario Kroeff (LK, AJV, NK, JPC, AAO), Departamento de Urologia, Hospital Municipal Souza Aguiar Municipal (LK) e Departamento de Urologia, Instituto Nacional do Câncer (NK, AAO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar as características epidemiológicas do câncer do pênis no Rio de Janeiro, os fatores de risco associados e as manifestações clínicas.
Pacientes e Métodos: Entre 2002 e 2008 avaliamos 230 pacientes em três instituições públicas, considerando a idade, etnia, local de nascimento, estado civil, nível educacional, religião, tabagismo, presença de fimose e prática de circuncisão.
Resultados: As idades variaram de 25 a 98 anos, com idade média de 58,35 anos. Dentre os 230 pacientes, 167 (72,7%) eram procedentes da região sudeste do Brasil (que inclui o Rio de Janeiro) e 45 (19,5%) eram procedentes da região nordeste do país. A maioria dos pacientes era de cor branca (67,3%), casados (58,6%), tabagistas (56,5%) e não tinham ensino primário completo (71,3%). A religião predominante era a católica (74,8%). Dos 46 pacientes circuncisados (20%), ,apenas um tinha sido submetido a circuncisão neonatal (2,2%). 87 (37,8%) pacientes apresentavam tumor grau I, 131 (56,9%) tumor grau II e 12 (5,3%) tumor grau III. Foi observada embolização linfovascular em 63 (27,3%) e coilocitose em 124 (53,9%) pacientes. 41,3% dos pacientes apresentavam infiltração de corpo cavernoso ou corpo esponjoso e 40% (17,4%) tinham invasão da uretra. A linfadenectomia profilática foi realizada em 56 (36,1%), linfadenectomia terapêutica em 84 (54,2%) e linfadenectomia higiênica para doença avançada em 15 (9,7%) pacientes . O tempo mediano entre o início da lesão e o diagnóstico clínico foi de 13,2 meses. A média de seguimento foi de 28,8 meses.
Conclusão: A maioria dos nossos pacientes nasceu neste estado e apresentava baixo nível socioeconômico. A maioria era constituída de homens brancos, casados, fumantes, não circuncidados, de fé católica e na sexta década de vida ou mais velhos. Sua doença foi na maioria dos casos diagnosticada apenas em estadios avançados.

Palavras-chave: *pênis, câncer do pênis; epidemiologia.*

INTRODUÇÃO

O câncer do pênis é uma neoplasia rara, cujo tratamento causa efeitos devastadores na saúde física e mental dos pacientes. A baixa incidência desta doença em países desenvolvidos ao contrário da alta incidência em países em desenvolvimento claramente indica a associação da doença com as condições sócio-econômicas locais (1). Algumas áreas do Brasil têm incidência elevada de câncer do pênis, chegando a 17% de todas as neoplasias malignas em homens, constituindo assim um grave problema de saúde pública (2).

A etiologia do câncer de pênis não foi totalmente elucidada. Entretanto, sua incidência varia de acordo com a prática de circuncisão, higiene pessoal, presença de fimose , infecção pelo papiloma vírus humano e tabagismo (3-5).

O carcinoma de células escamosas representa aproximadamente 95% dos cânceres do pênis. Os 5% restantes são metástases de tumores de outros órgãos, ou tipos de tumores menos freqüentes, como sarcomas, melanomas e linfomas (6).

O objetivo deste estudo foi o de avaliar as características epidemiológicas do câncer do pênis na cidade do Rio de Janeiro, seus fatores de risco associados e as manifestações clínicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Entre Janeiro de 2002 e outubro de 2008, 240 pacientes com neoplasias malignas do pênis foram avaliados em três instituições públicas da cidade do Rio de Janeiro. Dentre os 240 pacientes estudados, 10 (3,9%) foram excluídos devido a falta de dados histopatológicos, clínicos ou estudos epidemiológicos. Deste modo, foram analisados 230 pacientes. Todos os pacientes foram avaliados quanto as seguintes variáveis epidemiológicas: idade, etnia, local de nascimento, estado civil, nível educacional, religião, tabagismo, presença de fimose, prática de circuncisão e história clinica de doenças sexualmente transmitidas. O estadiamento clínico e patológico foi realizado de acordo com a último sistema de classificação TNM (2002). Todos os pacientes foram submetidos a biópsia da lesão primária para confirmação diagnóstica. Os pacientes foram avaliados clinicamente quanto à presença de metástases por tomografia computadorizada (TC) do abdome, pelve e tórax. Todos os pacientes foram avaliados prospectivamente e forneceram consentimento informado para participar deste estudo. Nosso Comitê Institucional de Revisão também aprovou o estudo. O seguimento médio foi de 28,8 meses.

O material patológico foi revisado e todos os tumores foram classificados histologicamente com base no sistema de Broders. Apenas dois patologistas foram responsáveis pela revisão das amostras. As variáveis patológicas estudadas incluíram tipo histológico, grau, tamanho da lesão, infiltração do corpo cavernoso ou esponjoso, infiltração

Figura 1*- Paciente com grande lesão ulcerada metastática na região inguinal*

da uretra, envolvimento linfovascular, presença ou ausência de coilocitose (células uni ou binucleadas e cromatina envolvida por citoplasma escuro vacuolizado).

Também avaliamos o tempo entre o início dos sintomas clínicos e o diagnóstico. O tipo de tratamento de cada paciente foi incluído na avaliação. Todos os pacientes que foram indicados para tratamento adjunto das cadeias inguinais linfáticas foram submetidos a linfadenectomia radical bilateral. Consideramos a linfadenectomia como profilática quando a mesma foi realizada em pacientes com linfonodos clinicamente negativos e alto risco de disseminação inguinal (PT2 e/ou invasão linfovascular e/ou classificação histológica de Broders maior ou igual a II). Consideramos a linfadenectomia como terapêutica quando realizada em pacientes com linfonodos inguinais clinicamente positivos. Finalmente, consiaderamos a mesma como paliativa em pacientes com grandes massas tumorais ulceradas e/ou massas fixas na região inguinal (Figura -1).

A análise estatística foi realizada utilizando-se ANOVA (“One Way Analysis of Variance”) com pós teste de Bonferroni para a comparação entre os dados. O valor de $p<0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Foi realizada regres-

Tabela 1 *– Número de casos de câncer do pênis distribuído de acordo com a idade e década de vida correspondente*

Grupo Etário (anos)	Número de Casos (%)	Década de Vida
21-30	4 (1,7%)	3ª
31-40	16 (7%)	4ª
41-50	46 (20%)	5ª
51-60	61 (26,5%)	6ª
61-70	57 (24,8%)	7ª
71-80	30 (13%)	8ª
81-90	14 (6,1%)	9ª
91-100	2 (0,9%)	10ª
Total	230 (100%)	-----

são linear ao se estudar a estratificação do grau do tumor em comparação com pacientes tabagistas e pacientes não fumantes.

RESULTADOS

A idade dos pacientes variou de 25 a 98 anos, com média de 58,35 anos (Tabela 1). Dentre os 230 pacientes avaliados, 155 (67,3%) eram brancos, 55 (23,9%) mulatos e 20% (8,8%) negros. A distribuição dos pacientes em relação ao local de nascimento é mostrada na Figura 2. Dos 230 pacientes 167 (72,7%) eram nascidos na região sudeste, 45 (19,5%) no nordeste, 6 (2,6%) na região norte, 6 (2,6%) no centro-oeste e 2 (0,9%) na região sul do país. Quatro pacientes (1,7%) eram estrangeiros: um era oriundo de Israel, e os outros três de Portugal. Nesta casuística, 135 (58,6%) pacientes

Figura 2 - *Distribuição geográfica por Estado de nascimento dos pacientes com tumor do pênis tratados no Rio de Janeiro (o número total de pacientes foi inferior a 230 casos, pois 4 pacientes eram estrangeiros)*

Tabela 2 *– Localização da lesão peniana inicial em 230 pacientes.*

Localização do Tumor (%)	Número de Pacientes
Prepúcio	15 (6,5%)
Glande	80 (34,8%)
Prepúcio e glande	79 (34,3 %)
Sulco bálano-prepucial	11 (4,8 %)
Haste peniana	11 (4,8 %)
Pênis inteiro	34 (14,8 %)
Total	230 (100 %)

eram casados , 57 (24,7%) solteiros, 23 (10%) divorciados e 15 (6,5%) viúvos. O nível de educação variou de analfabeto (35 (15,2%) pacientes) até ensino médio completo (8 (3,4%) pacientes). Dos demais pacientes, 164 (71,3%) não haviam terminado a escola primária e 23 (10%) tinham terminado o ensino médio. A religião predominante foi a católica (172 (74,8%) pacientes), seguida de varias denominações protestantes, incluindo 31 pacientes (13,5%). Apenas um paciente (0,4%) era judeu nesta casuística e outros 26 (11,3%) tinham diversas crenças religiosas.

Nesta casuística, 130 (56,5%) pacientes eram tabagistas e apenas 46 (20%) tinham sido circuncidados. Entre os pacientes circuncidados, 1 (2,2%) havia sido submetido a circuncisão neonatal (2,2%), enquanto 10 pacientes (21,7%) tinham sido circuncidados na adolescência e 35 (76,1%) na idade adulta. Entre os pacientes circuncidados, 25 (54,4%) tinham tumores grau I, 18 (40%) tumores grau II e apenas 3 (6,6%) tumores grau III. Dentre os 230 pacientes avaliados, 31 (13,4%) relataram antecedentes de doenças sexualmente transmitidas, 17 (54,8%) relataram história de uretrites e 14 (45,2%) infecção prévia por HPV.

Em relação as variáveis patológicas estudadas, todos os pacientes apresentavam carcinoma de células escamosas do pênis. O tamanho da lesão variou de 0,3 a 15cm (média de 4 cm). A localização inicial das lesões é apresentada na Tabela 2. Com base na classificação de Broders, 87 pacientes (37,8%) apresentavam tumor grau I, 131 (56,9%) tumor grau II e apenas 12 (5,3%) tumor grau III. A classificação clínica e patológica TNM é apresentada na Tabela 3. Dentre estes pacientes, 95 (41,3%) apresentavam infiltração de corpo cavernoso ou corpo esponjoso e 40% (17,4%) tinham invasão uretral. A embolização linfovascular foi observada em 63 pacientes (27,3%) e coilocitose em 124 (53,9%). Apenas 3 pacientes apresentavam metástases pulmonares na ocasião do diagnóstico.

O tratamento dos pacientes variou de acordo com a apresentação do tumor primário. Seis pacientes (2,6%) foram tratados com creme tópico de 5-fluorouracil devido a presença de carcinoma in situ,15 (6,5%) foram submetidos a postectomia devido a lesões limitadas ao prepúcio e 23 (10%) à ressecção da lesão primária de tumor superficial inferior a 4 cm. A amputação parcial do pênis foi realizada em 142 (61,8%) pacientes com tumores maiores do que 4cm e/ou outros sinais de doença invasiva, enquanto a penectomia total foi realizada em 34 (14,8%) pacientes com lesões extensas e/ou sinais de doença envolvendo a haste peniana. Apenas 10 (4,3%) pacientes foram submetidos à emasculação devido a grandes tumores com envolvimento extenso da haste peniana e do escroto. Dos 230 pacientes avaliados nesta casuística, 155 (67,4%) foram submetidos a linfadenectomia inguinal bilateral radical para complementar o tratamento da lesão primária. Destes, 56 (36,1%) foram submetidos a linfadenectomia profilática, 84 (54,2%) linfadenectomia terapêutica e 15 ((9,7%) linfadenectomia paliativa para doença avançada. O tempo mediano entre o início da lesão e o diagnóstico clínico foi de 13,2 meses. Após um período

médio de seguimento de 28,8 meses, observamos sobrevida livre de câncer específica de 95,8%, 73,4%, 40% e 35,7% respectivamente para pacientes com estadio de linfonodos N0, N1, N2 e N3.

COMENTÁRIOS

O câncer do pênis é uma neoplasia rara, com baixa incidência global. Nos Estados Unidos, a taxa é de aproximadamente 0,4% dos homens. No Brasil, apesar da alta incidência em algumas regiões, constitui cerca de 2,1% das doenças malignas em homens (2,7). A incidência de câncer do pênis varia de acordo com a área estudada, com a maior incidência relatada na região nordeste, representando aproximadamente 5,7% das neoplasias malignas em homens (2). Em nosso estudo encontramos 167 (72,7%) dos pacientes procedentes do sudeste, sendo 153 (91,6%) nascidos no estado do Rio de Janeiro e apenas 45 (19,5%) no Nordeste. Um estudo recente realizado por Favorito et al (8) estudou a prevalência do câncer do pênis no Sudeste e no Nordeste e observou taxas de 45,54% e 41,07% respectivamente. Apesar da grande migração para o Sudeste, por esta ser a região de maior desenvolvimento econômico no país, neste estudo a doença foi mais prevalente em pacientes nascidos no estado do Rio de Janeiro. Estes números sugerem que muitos pacientes com câncer do pênis recebem tratamento específico em seus estados de origem, com um declínio da incidência entre os migrantes.

Quando há presença de câncer do pênis, ele é prevalente em homens idosos, com um aumento abrupto da incidência durante a sexta década e novo pico por volta dos 80 anos de idade (9). Em nossa casuística, observamos apenas 1,7% dos casos entre pacientes com idade variando de 21 a 30 anos. A porcentagem aumentou na quinta década de vida (20%) e houve pico de incidência na sexta década de 26,5%.

A prática de circuncisão neonatal parece ser um fator protetor na gênese do câncer do pênis (10). A incidência de câncer do pênis na população judia, onde a prática da circuncisão é universal, é próxima a zero. Nos países muçulmanos, onde a circuncisão é realizada na infância após o período neonatal, a incidência é de até três vezes maior (11). Em nosso estudo, os pacientes eram predominantemente católicos, representando 74,8% dos casos. O Brasil é o maior país católico da America do Sul, o que explica a alta incidência da doença neste grupo religioso. Existem apenas 9 relatos de câncer do pênis em judeus circuncidados no período neonatal na literatura (12). É interessante que nós tivemos a oportunidade de tratar um paciente judeu, que havia sido submetido a circuncisão neonatal, com tumor em estado avançado (Figura 3).

Diversos estudos mostraram associação entre o câncer do pênis e o tabagismo. Hellberg et al encontraram uma relação direta entre o câncer peniano e o tabagismo, relacionada a dose e independente de outros fatores de risco conhecidos (12). Harish e Ravi estenderam estas observações demonstrando que o consumo de derivados de tabaco também está relacionado à incidência de câncer do pênis independentemente de outros fatores (13). Em nossa casuística observamos a predominância de fumantes, representando 56,5% dos casos. Ao avaliarmos o grau de diferenciação do tumor entre fumantes e não fumantes, não encontramos diferenças estatísticas significativas entre os dois grupos (Tabela 4 e Figura 4). Este estudo, apesar de não ter utilizado grupo controle, mostrou que mais da metade dos pacientes com tumor do pênis eram fumantes, sugerindo que o fumo pode representar um fator de risco para o desenvolvimento do câncer do pênis. Entretanto, o grau de diferenciação tumoral pode não estar relacionado ao tabagismo nesta casuística.

Um achado interessante deste trabalho diz respeito ao estado civil dos pacientes: 58,6% eram casados e 24,7% eram solteiros. Como não é possível determinar qualquer relação entre o estado civil isolado e o comportamento sexual, não fomos capazes de identificar qualquer fator predisponente para a gênese do câncer do pênis em relação ao estado civil. Seria razoável imaginar uma incidência

Tabela 3 *– Comparação entre o estadiamento clínico TNM e os achados histopatológicos. Ao utilizar-se análise estatística univariada, não foi encontrada diferença estatística entre os grupos . Em ambos os grupos a prevalência absoluta da doença foi de T2.*

Estadiamento do Tumor	**Achados Clínicos**	**Achados histopatológicos**
Tis	7 (3,1%)	11 (4,8%)
T1	29 (12,6%)	67 (29,1%)
Ta	0 (0%)	0 (0%)
T2	141(61,3%)	105 (45,6%)
T3	43 (18,7%)	40 (17,4%)
T4	10 (4,3%)	7 (3,1%)
Total	230 (100%)	230 (100 %)
Estadiamento dos Linfonodos	**Achados Clínicos**	**Achados histopatológicos**
N0	131 (57%)	NX = 75 (57,3%)*
		N0 = 44 (33,6%)
		N1 = 7 (5,3%)
		N2 = 3 (2,3%)
		N3 = 2 (1,5%)
N1	24 (10,4%)	N0 = 13 (54,2%)
		N1 = 7 (29,1%)
		N2 = 3 (12,5%)
		N3 = 1 (4,2%)
N2	60 (26,1%)	N0 = 25 (41,7%)
		N1 = 8 (13,3%)
		N2 = 18 (30%)
		N3 = 9 (15%)
N3	15 (6,5%)	N2 = 3 (20%)
		N3 = 12 (80%)
Total	230(100%)	230 (100%)
Presença de Metástases à distância	**Achados Clínicos**	
M0	227	
M1	3	
Total	230	

** Estes 75 pacientes com estadiamento N0 não foram submetidos a linfadenectomia inguinal e foram seguidos apenas por observação.*

mais baixa de câncer do pênis de pacientes casados que teoricamente teriam uma única parceira sexual. É possível que este achado seja uma coincidência e que o único fator associado a esta observação seja o baixo nível sócio-econômico dos pacientes e as condições inadequadas de higiene, que não diferiram entre os solteiros e os casados.

Nos Estados Unidos, um estudo realizado pelo "National Cancer Registries Program" revelou uma incidência média de 0,7 casos novos por 100.000 homens em 2001. A incidência variou de 0,8 para brancos, 0,5 para negros e 0,7 para hispânicos. Apesar de algumas casuísticas não mostrarem predisposição racial (14), Muir e Nectoux (15) observaram uma predominância de 2:1 em homens negros. No Brasil, devido à grande miscigenação racial, é difícil separar os pacientes de acordo com a etnia, pois não é possível diferenciar com precisão negros, mulatos e brancos. Alguns autores sugerem que os Afro-americanos tem maior proba-

Figura 3. *Tumor peniano em um paciente judeu israelita, que havia sido submetido a circuncisão neonatal (ritual religioso conhecido com Brit-Mila).*

bilidade de desenvolver formas mais agressivas da doença do que os pacientes brancos (16). Em nossa casuística, apenas 20 (8,8%) eram negros, e entre estes, doze apresentavam tumores grau 1, 7 grau 2 e apenas um tinha um tumor grau 3. Assim, nós não observamos uma doença mais agressiva nos pacientes negros quando comparados aos brancos.

O mecanismo de indução e promoção do tumor relacionado à infecção por papiloma vírus (HPV) não está completamente compreendido. Acredita-se que a incorporação do DNA viral ao genoma humano leve à hiperexpressão de E6 e E7 e inative os produtos gênicos supressores de tumores p53 e pRb (17). A identificação de HPV em amostras de tumores penianos varia de acordo com a técnica de investigação, variando de 30 a 100% (18-20). Ao se utilizar a coilocitose para detectar a presença de HPV no tecido tumoral, encontramos leituras positivas em 124 pacientes (53,9%). Os diagnósticos citológico e histológico, apesar de mostrarem boa especificidade (90%), apresentaram baixa sensibilidade. Apenas 30% a 60% dos pacientes com infecção por HPV são identificados corretamente por estes métodos (17, 21, 22). Em outro estudo conduzido por nosso grupo, foi possível detectar DNA de HPV utilizando um método mais sofisticado em 75% dos pacientes com carcinomas invasivos (23).

As doenças sexualmente transmitidas como herpes, uretrites e sífilis foram implicadas como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de câncer do pênis; entretanto, não existem evidências convincentes relacionando-as a esta doença (5,12). Em nossa casuística, 13,4% dos pacientes referiram ter no passado um episódio de doença sexualmente transmitida (DSTs), 17 (54,8%) apresentaram uretrites e 14 (45,2%) apresentaram infecção por HPV. Uma possível explicação para associação entre o câncer do pênis e DSTs é o fato dos pacientes com DSTs terem um número maior de parceiras sexuais, aumentando a probabilidade de infecção por HPV.

A fimose é considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer do pênis, sendo encontrada em 25-75% dos pacientes com este câncer nas maiores casuísticas (3-5). Foi proposto que a higiene inadequada do prepúcio e consequente acúmulo de esmegma leve a um processo inflamatório crônico local, contribuindo para a gênese do câncer do pênis. Neste estudo encontramos 68 pacientes (29,6%) com fimose e 46 pacientes (20%) que haviam sido circuncidados. Entre estes pacientes, 45 (97,8%) haviam sido submetidos ao procedimento na infância e na

Tabela 4 *– Estratificação do grau de diferenciação tumoral (classificação de Broders) dos não fumantes e fumantes com câncer do pênis*

Grau	Fumantes (%)	Não fumantes (%)	Total (%)
Grau I	50 (38,4%)	37 (37%)	87 (37,8%)
Grau II	73 (56,1%)	58 (58%)	131 (56,9%)
Grau III	7 (5,4%)	5 (5%)	12 (5,3%)
Total (%)	130 (56,5%)	100 (43,5%)	230 (100%)

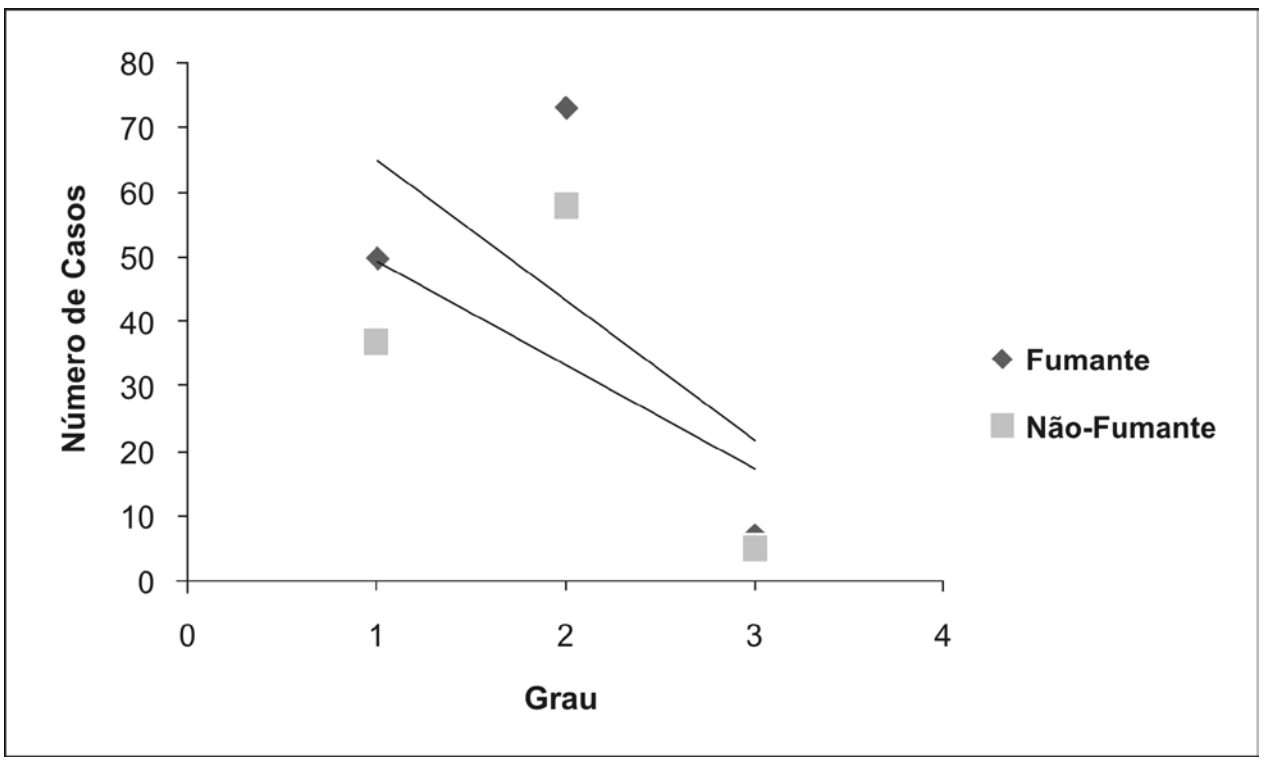


Figura 4 *– Neste trabalho não se encontrou correlação linear utilizando-se análise de regressão linear de 0,35 e 0,41 respectivamente para fumantes e não fumantes.*

vida adulta e apenas um (2,2%) no período neonatal, corroborando os dados da literatura e sugerindo a ineficiência da postectomia após o período neonatal para prevenção do câncer do pênis (5,7,8,12,24). Existem poucos estudos na literatura que correlacionam o grau de diferenciação tumoral com a presença ou ausência de circuncisão prévia. Favorito e colaboradores (8) relataram em seu estudo que, dos 37 pacientes com carcinoma de células escamosas do pênis que foram circuncidados antes do aparecimento do tumor, 32 apresentaram tumor de grau 1 (83,8%), 2 (5,4%) tumores grau 2 e 4 (10,8%) tumores de grau 3. Um estudo conduzido por Seyam e colaboradores (25) demonstrou que entre 21 pacientes com carcinoma de células escamosas do pênis e com história de circuncisão prévia, a presença de tumor grau 1, 2 e 3 foi respectivamente de 36,4%, 50% e 4,5%. Em nossa casuística, mais da metade (54,4%) dos nosso pacientes circuncidados apresentavam tumor de grau 1. Apesar da circuncisão tardia não conferir nenhuma proteção contra o carcinoma de células escamosas do pênis, sua realização pode estar relacionada ao desenvolvimento de lesões menos agressivas. Uma explicação possível é a exposição da glande em um período que precede o aparecimento da lesão, permitindo a identificação mais precoce do tumor e eliminação de fatores irritantes crônicos locais.

Há forte associação entre o estadiamento clínico da lesão peniana primária e o desenvolvimento de metástases inguinais. O envolvimento do corpo cavernoso, corpo esponjoso e/ou uretra são considerados importantes fatores de risco, predispondo ao desenvolvimento de metástases inguinais em 61% e 75% dos casos (1,26,27). A embolização linfovascular foi observada em 63 pacientes (27,3%) e coilocitose em 124 (53,9%). A embolização linfovascular está relacionada a mau prog-

nóstico. Em contraste, os pacientes que apresentaram coilocitose têm melhor sobrevida (28)

Em nosso estudo encontramos que 152 (66,1%) dos pacientes tinham doença invasiva (pt2,pt3 e pt4) e o tempo médio decorrido entre o início da lesão e o diagnóstico clínico foi de 13,2 meses. Este longo retardo no diagnóstico e tratamento dos pacientes está associado à dificuldade de acesso aos serviços de saúde pública e a pequena disponibilidade de informação sobre a doença, refletindo o baixo nível socioeconômico dos pacientes mais afetados pela doença;

A classificação TNM de 2002 para o estadiamento de tumores do pênis foi criticada por muitos autores (17,29-31). Devido a ser essencialmente uma classificação baseada em exame patológico, é virtualmente impossível determinar o nível preciso de invasão tumoral e o estado real dos linfonodos. No estudo de Petralia e colaboradores, o exame físico foi capaz de estadiar adequadamente o tumor primário em apenas oito de 13 pacientes (61,5%) com um superestadiamento em 2 pacientes (15,4%) e com um subestadiamento em outros três pacientes (23,1%). Da mesma maneira, de Kerviler e colaboradores (32) obtiveram apenas um estadiamento clínico correto de lesões penianas em 66,6% dos pacientes em sua casuística. Em nosso estudo observamos uma precisão do estadiamento clínico do tumor primário de 75,2% dos casos. Quando estratificamos os pacientes de acordo com o tumor primário, o subestadiamento foi observado em 14,3% dos pacientes com TIS e o superestadiamento em 17,2%, 29,8%, 13,9% e 30% respectivamente para tumores T1,T2,T3 e T4. A interpretação equivocada do grau de infiltração da lesão primária no exame físico pode ser atribuída ao edema local e a processos infecciosos que se originam no local do tumor.

A presença e extensão das metástases inguinais são o fator prognóstico mais importante relacionado à sobrevida dos pacientes com carcinoma de células escamosas do pênis (1,4,16,17). Em nossa casuística, dos 230 pacientes avaliados, encontramos 131 (57%) com estadio clinico de linfonodos N0, 24 (10,4%) com estadio N1, 60 (26,1%) tinham estadio N2 e 15 (6,5%) tinham estádio N3. Apesar da presença de linfonodos clinicamente positivos em 43% dos casos, devemos levar em consideração a imprecisão do diagnóstico clínico inguinal, pois é observado subestadiamento em até 20% dos pacientes com estadio de linfonodos N0 e superestadiamento em 50% dos pacientes com linfonodos palpáveis (33,34). Em nossa casuística observamos uma falha levando a subestadiamento em 21,4% dos pacientes com estadio N0 de linfonodos. O superestadiamento ocorreu em 38,4% dos pacientes com linfonodos palpáveis (Tabela 3).

CONCLUSÃO

O câncer do pênis é uma neoplasia rara no Rio de Janeiro, que afeta principalmente os pacientes nascidos no estado e com baixo nível sócio-econômico. O perfil epidemiológico destes pacientes revelou que a maioria dos pacientes é constituída por indivíduos brancos, casados, fumantes, não circuncidados, católicos e com 60 anos ou mais. Não foi possível determinar com precisão a prevalência da infecção por HPV com base apenas da detecção de coilocitose no tecido tumoral. Os pacientes mais pobres com menor grau de educação tendem a demorar mais para procurar atendimento médico e consequentemente o diagnóstico da doença muitas vezes é feito em estadios avançados.

REFERÊNCIAS

1. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T; European Association of Urology: EAU Guidelines on Penile Cancer. Eur Urol. 2004; 46: 1-8.
2. Brunini R: Câncer no Brasil: Dados histopatológicos: 1976-80, Ministério da Saúde - Campanha Nacional de Combate ao Câncer, 1982.
3. Barrasso R, De Brux J, Croissant O, Orth G: High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. N Engl J

Med. 1987; 317: 916-23.
4. Maiche AG: Epidemiological aspects of cancer of the penis in Finland. Eur J Cancer Prev. 1992; 1: 153-8.
5. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, Hislop TG, Teh CZ, Ashley RL, et al.: History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. J Natl Cancer Inst. 1993; 85: 19-24.
6. Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E, Piris A, Saito S, Young RH: Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. Int J Surg Pathol. 2001; 9: 111-20.
7. Parkin DM and Muir CS: Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and Quality of Data. Lyon. IARC 1992; pp. 45-173.
8. Favorito LA, Nardi AC, Ronalsa M, Zequi SC, Sampaio FJ, Glina S: Epidemiologic study on penile cancer in Brazil. Int Braz J Urol. 2008; 34: 587-91; discussion 591-3.
9. Persky L: Epidemiology of cancer of the penis. Recent Results Cancer Res. 1977; 60: 97-109.
10. Licklider S: Jewish penile carcinoma. J Urol. 1961; 86: 98.
11. Tan RE: Observations on frequency of carcinoma of the penis at Macassar and its environs (South Celebes). J Urol. 1963; 89: 704-5.
12. Hellberg D, Valentin J, Eklund T, Nilsson S: Penile cancer: is there an epidemiological role for smoking and sexual behaviour? Br Med J (Clin Res Ed). 1987; 295: 1306-8.
13. Harish K, Ravi R: The role of tobacco in penile carcinoma. Br J Urol. 1995; 75: 375-7.
14. Beggs JH, Spratt JS Jr: Epidermoid carcinoma of the penis. J Urol. 1964; 91: 166-72.
15. Muir CS, Nectoux J: Epidemiology of cancer of the testis and penis. Natl Cancer Inst Monogr. 1979; 53: 157-64.
16. Busby JE, Pettaway CA: What's new in the management of penile cancer? Curr Opin Urol. 2005; 15: 350-7.
17. Peclat de Paula AA, Neto JCA, Cruz AD, Júnior RF: Carcinoma epidermoide do pênis: considerações epidemiológicas, histopatológicas, influência viral e tratamento cirúrgico. Revista Brasileira de Cancerologia. 2005; 51: 243-52.
18. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, Ribeiro KC, Latorre MR, Villa LL: Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. Cancer. 2001; 91: 2315-21.
19. McCance DJ, Kalache A, Ashdown K, Andrade L, Menezes F, Smith P, et al.: Human papillomavirus types 16 and 18 in carcinomas of the penis from Brazil. Int J Cancer. 1986; 37: 55-9.
20. Sarkar FH, Miles BJ, Plieth DH, Crissman JD: Detection of human papillomavirus in squamous neoplasm of the penis. J Urol. 1992; 147: 389-92.
21. Trofatter KF Jr: Diagnosis of human papillomavirus genital tract infection. Am J Med. 1997; 102: 21-7.
22. de Paula AA, Netto JC, Freitas R Jr, de Paula LP, Mota ED, Alencar RC: Penile carcinoma: the role of koilocytosis in groin metastasis and the association with disease specific survival. J Urol. 2007; 177: 1339-43; discussion 1343.
23. Scheiner MA, Campos MM, Ornellas AA, Chin EW, Ornellas MH, Andrada-Serpa MJ: Human papillomavirus and penile cancers in Rio de Janeiro, Brazil: HPV typing and clinical features. Int Braz J Urol. 2008; 34: 467-74; discussion 475-6.
24. Thomas JA, Small CS: Carcinoma of the penis in Southern India. J Urol. 1968; 100: 520-6.
25. Seyam RM, Bissada NK, Mokhtar AA, Mourad WA, Aslam M, Elkum N, et al.: Outcome of penile cancer in circumcised men. J Urol. 2006; 175: 557-61; discussion 561.
26. Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, Santos MW Jr, Tamboli P, Ro JY, et al.: Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. J Urol. 2001; 165: 1138-42.
27. McDougal WS: Carcinoma of the penis: improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and depth of invasion of the primary lesion. J Urol. 1995; 154: 1364-6.
28. Ornellas AA, Nóbrega BL, Wei Kin Chin E, Wisnescky A, da Silva PC, de Santos Schwindt AB: Prognostic factors in invasive squamous cell carcinoma of the penis: analysis of 196 patients treated at the

Brazilian National Cancer Institute. J Urol. 2008; 180: 1354-9.
29. Horenblas S, van Tinteren H: Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. J Urol. 1994; 151: 1239-43.
30. Petralia G, Villa G, Scardino E, Zoffoli E, Renne G, de Cobelli O, et al.: Local staging of penile cancer using magnetic resonance imaging with pharmacologically induced penile erection. Radiol Med. 2008; 113: 517-28.
31. Leijte JA, Gallee M, Antonini N, Horenblas S: Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. J Urol. 2008; 180: 933-8; discussion 938.
32. de Kerviler E, Ollier P, Desgrandchamps F, Zagdanski AM, Attal P, Teillac P, et al.: Magnetic resonance imaging in patients with penile carcinoma. Br J Radiol. 1995; 68: 704-11.
33. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, Wisnescky A, Campos F, de Moraes JR: Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol. 1994; 151: 1244-9.
34. McDougal WS, Kirchner FK Jr, Edwards RH, Killion LT: Treatment of carcinoma of the penis: the case for primary lymphadenectomy. J Urol. 1986; 136: 38-41.

Aceito após revisão em 27 de Setembro de 2010.

Endereço para correspondência:
Dr. Antonio Augusto Ornellas
Departmento de Urologia
Instituto Nacional de Câncer
Praça da Cruz Vermelha, 23
Rio de Janeiro, RJ, Brazil
E-mail: ornellasa@hotmail.com

COMENTÁRIO EDITORIAL

Koifman e colaboradores descreveram sua experiência em uma casuística relativamente grande de homens com câncer do pênis, uma doença rara. Os achados desta série contemporânea são interessantes e úteis para estratégias de saúde pública. O que há de novo nos aspectos demográficos e no tratamento do câncer do pênis? Como demonstrado previamente, as regiões do norte do Brasil são as com taxas mais altas de câncer do pênis (1) e as campanhas nacionais de prevenção focalizam estas regiões. Entretanto, foi observado que homens tratados no Rio de Janeiro eram principalmente procedentes do Rio de Janeiro e não migrantes como nas décadas passadas e, consequentemente, as campanhas locais também são importantes.

Talvez o aspecto mais importante ao se tratar de homens com câncer do pênis ainda seja o estadiamento dos gânglios inguinais. Koifman e colaboradores relataram 10% de falsos negativos e cerca de 50% de linfonodos falso-positivos. Entretanto, apenas quando melhores modalidades de estadiamento estiverem disponíveis será possível um tratamento menos agressivo. Nesta casuística, todos os pacientes que foram encaminhados para o tratamento inguinal adjuvante foram submetidos à linfadenectomia inguinal radical bilateral, o que nós consideramos uma boa abordagem adjuvante. Quando foram descritos procedimentos modificados, a experiência inicial nos levou a acreditar que eles poderiam ser vantajosos, porém a possibilidade de deixar restos de doença reduziu o interesse pelos procedimentos modificados. Por este motivo, os procedimentos radicais parecem ter se tornado novamente uma tendência de consenso nas séries contemporâneas (2,3).

REFERÊNCIAS

1. Favorito LA, Nardi AC, Ronalsa M, Zequi SC, Sampaio FJ, Glina S: Epidemiologic study on penile cancer in Brazil. Int Braz J Urol. 2008; 34: 587-91; discussion 591-3.
2. Caso JR, Rodriguez AR, Correa J, Spiess PE: Upda-

te in the management of penile cancer. Int Braz J Urol. 2009; 35: 406-15.
3. Korkes F, Moniz RR, Castro MG, Guidoni LRM, Fernandes RC, Perez MDC: Modified inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma has no advantages. JAS. 2009; 16: 33-6.

Dr. Fernando Korkes
Professor assistente
Divisão de Urologia, Escola de Medicina do ABC
Av. Príncipe de Gales, 821
Santo André, SP, 09060-650, Brasil
E-mail: fkorkes@terra.com.br

COMENTÁRIO EDITORIAL

Neste estudo epidemiológico realizado por Koifman e colaboradores, os autores detalharam a prevalência do câncer do pênis em três hospitais públicos no Brasil durante um período de 6 anos. Dos 230 pacientes descritos nesta casuística, a maioria era originária da região sudeste do Brasil, e apenas um pequeno subgrupo (2,2%) havia sido submetido à circuncisão neonatal. Fenotipicamente, estes pacientes apresentaram, na maioria das vezes, tumores de graus baixo e intermediário, com um quarto dos pacientes apresentando invasão linfovascular. Este estudo ressalta que o retardo no diagnóstico permanece uma grande limitação ao tratamento dos pacientes com câncer do pênis, sendo o tempo médio para o diagnóstico de 13,2 meses.

Eu congratulo os autores por seu estudo bastante perspicaz. Há várias lições clínicas importantes que são aprendidas com este estudo. Inicialmente, o ensino e a educação pública para prevenção, os sinais e os sintomas do câncer do pênis permanecem como grandes fatores limitadores do tratamento desta doença. Esta provavelmente é uma área onde os clínicos podem ter maior impacto no tratamento de nossos pacientes e na comunidade como um todo. Em segundo lugar, eu de certa forma me surpreendi ao observar que apenas um pequeno subgrupo de pacientes neste estudo apresentava tumores de alto grau (Grau 3) ilustrando que possa haver uma heterogeneidade significativa dentro da fisiopatologia do câncer do pênis em todo o mundo , pois outras casuísticas mostraram uma maior proporção (tipicamente 25-50%) dos pacientes com tumores de pênis de alto grau. Este fato também pode do mesmo modo impactar sobre a abordagem cirúrgica do câncer do pênis. Na medida em que adentramos nesta nova era de tratamento de câncer adaptado ao risco e personalizado, os objetivos do tratamento passaram a ser a otimização do resultado oncológico e a preservação da qualidade de vida. Neste aspecto, uma abordagem altamente seletiva da cirurgia conservadora do pênis e/ou ablação para os tumores primários com baixo estadiamento está ganhando aceitação e popularidade entre os especialistas no tratamento do câncer do pênis. Em contraste, uma abordagem multimodal (tipicamente utilizando quimioterapia sistêmica seguida por cirurgia) para câncer do pênis avançado localmente e metastático está rapidamente ganhando aceitação como a abordagem mais adequada para a doença avançada. Adicionalmente, os tratamentos dirigidos (dirigidos para EGFR ou outras vias alteradas) provavelmente redefinirão as ferramentas terapêuticas para o câncer do pênis avançado nos próximos anos.

Dr. Philippe E. Spiess
Professor Assistente de Urologia Oncológica
H. Lee Moffitt Cancer Center
Tampa, FL, USA
E-mail: philippe.spiess@moffitt.org

COMENTÁRIO EDITORIAL

Enquanto a ciência avança numa velocidade tremenda e a maioria das pesquisas é dirigida às bases moleculares e a melhoria do tratamento, incluindo recursos minimamente invasivos (1) assim como novas tecnologias para a reconstrução do pênis, uma visão holística é fundamental, especialmente para

doenças com facetas obscuras tais como o comportamento não compreendido que envolve os pacientes com câncer do pênis.

Apesar do trabalho atual apresentar limitações importantes, pois os dados mostrados são selecionados e sofrem desvios e tendências entre outros, este estudo tem o potencial de ressaltar e discutir vários aspectos para estudos futuros, incluindo os protocolos intervencionais.

Por quê a demora do diagnóstico de uma doença em um órgão tão necessário (com funções urinária, sexual e reprodutiva), localizado externamente e facilmente submetível a auto-exame?

O tempo médio entre o início da lesão e o diagnóstico clínico foi de 13,2 meses e incluiu a maioria dos pacientes que apresentavam doença invasiva, que foram diagnosticados em estadio avançado, levando a tratamentos mutilantes e devastadores e certamente causando impacto sobre a qualidade e quantidade de vida.

Os autores afirmaram que o longo atraso do diagnóstico e tratamento dos pacientes está associado a dificuldade de acesso aos serviços de saúde pública e poucas informações disponíveis sobre a doença, refletindo o baixo nível socioeconômico dos pacientes mais afetados por esta doença.

Esta provavelmente é a informação mais alarmente apresentada e que deve ser melhor explorada em estudos no futuro de uma forma mais abrangente.

Os estudos anteriores identificaram que, apesar de existir forte evidência da associação entre o baixo nível sócio-econômico e o atraso para o diagnóstico e tratamento dos cânceres urológicos, o não reconhecimento da gravidade dos sintomas é o principal fator mediado pelo paciente e que leva a um maior tempo até a apresentação. Adicionalmente, o medo do câncer contribui para o retardo na apresentação. Por outro lado, também é importante o " diagnóstico equivocado", que ocorre devido ao tratamento sintomático ou relacionado a queixas de outros problemas de saúde que não o câncer e que pode também estar relacionado ao exame inadequado do paciente, ao uso inapropriado de exames ou a falha no seguimento de resultados inconclusivos ou negativos (2).

Para o câncer do pênis, apesar da maior fonte de atraso resultar da relutância do paciente procurar auxílio médico (3), aproximadamente um quinto dos pacientes com câncer do pênis são inicialmente encaminhados a outros especialistas que não o urologista. Este retardo no diagnóstico afeta de forma global o prognóstico, e desta forma o maior impacto para o tratamento desta condição seria o aumento da atenção e da educação do público.

Neste contexto, as características epidemiológicas podem representar uma pequena parte de algo muito maior escondido, sendo que as pistas para revelar o iceberg subjacente sejam os aspectos psicológicos e emocionais possivelmente estruturados por uma mistura de tabus sociais e de fé.

Este é o custo (muito elevado) de uma mistura de medo, ignorância e tabus profundamente enraizados tornando necessários mais estudos com urgência. Desconhecimento e preconceito estão relacionados a má compreensão e entendimento do diagnóstico e tratamento do câncer do pênis; são necessários mais estudos, uma vez que os aspectos epidemiológicos sugerem um papel muito importante contra o preconceito da periculosidade do câncer do pênis.

Sendo o pênis um órgão nobre e o câncer uma doença grave, é um paradoxo o fato do câncer do pênis ser negligenciado. Provavelmente há algum significado místico para o pênis e o câncer que poderia explicar em parte os dados preocupantes mostrados. O retardo superior a um ano no diagnóstico pode estar relacionado a fatores masculinos e de órgão alvo, uma vez que os outros cânceres urológicos são muito mais rapidamente diagnosticados quando comparados ao câncer do pênis.

Neste cenário, assim como para o câncer de próstata(4), a descoberta de fatores subjacentes permitirá uma melhor informação e um comportamento auto-destrutivo muito inferior. Adicionalmente a este fato está um comportamento mundial obscuro que deve ser revelado, conforme reconhecido recentemente (5), abrindo um caminho am-

plo e pouco explorado para o estudo do câncer do pênis.

O Deus grego Príapo ensina que o falo é a fonte da vida, beleza, alegria e prazer. A versão simbólica do falo (símbolo fálico) parece representar os poderes masculinos; os homens são considerados homens pois apresentam falos. O falo simbólico é o conceito final do homem como um ser e sua presença é um presente de Deus.

Apesar de haver uma variação geográfica mundial na incidência que pode ser causada por diferenças nos aspectos sócio-culturais, de higiene, condições religiosas e culturais, o medo da mutilação ou lesão causadas pelo tratamento e outros erros de compreensão sobre as possíveis causas do câncer, impedem o processo de busca de um diagnóstico e tratamento precoces. A consequente ansiedade leva a distorção na comunicação criando dificuldades de compreensão das informações e das recomendações em detrimento da relação médico-paciente (4).

Os estudos futuros devem se preocupar com este aspecto vital da pesquisa humana: o cenário cultural que claramente se manifesta através de desigualdade social e comportamentos contrastantes ao redor do mundo (6).

Deve-se realçar a necessidade de abordagem individualizada para auxiliar os homens a expressarem seus pensamentos e sentimentos sobre o que está sendo diagnosticado nos centros urológicos. Estes esforços devem incluir estratégias que abordem crendices culturais e valores relacionados a orientação temporal.

São necessárias mais pesquisas e educação pública, através de campanhas que discutam as atitudes emocionais masculinas. Em nossa percepção, ao alterarmos as percepções, fornecendo empatia, respeito e focalizando a percepção do próprio corpo, é possível que cada indivíduo possa encontrar sua maneira prazerosa de viver, resultando numa melhor qualidade de vida, e significativamente reduzindo a incidência do câncer do pênis.

REFERÊNCIAS

1. Tobias-Machado M, Correa WF, Reis LO, Starling ES, Neves OC, Juliano RV, Pompeo ACL. Single-Site Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy (SS-VEIL): Initial Report. J Endourol. (in press).
2. Macleod U, Mitchell ED, Burgess C, Macdonald S, Ramirez AJ: Risk factors for delayed presentation and referral of symptomatic cancer: evidence for common cancers. Br J Cancer. 2009; 101(Suppl 2): S92-S101.
3. Lucky MA, Rogers B, Parr NJ: Referrals into a dedicated British penile cancer centre and sources of possible delay. Sex Transm Infect. 2009; 85: 527-30.
4. Naccarato AM, Reis LO, Matheus WE, Ferreira U, Denardi F: Barriers to prostate cancer screening: psychological aspects and descriptive variables – is there a correlation? Aging Male. 2010; 12. [Epub ahead of print]
5. Zequi SC, Guimaraes GC, da Fonseca FP, Lopes A, Matheus WE, Reis LO, et al. Sex with Animals (SWA): Characteristics and Possible Associations with Penile Cancer and Sexually Transmitted Diseases. Actual Results of a Multicentric Brazilian Case-Control Study. J Urol 2010; 183(Suppl 4): e8.
6. Oliveira Reis L: Translating questionnaires for use in crosscultural research--are we doing the right thing?. Actas Urol Esp. 2009; 33: 5-7.

Dr. Leonardo Oliveira Reis
***D**ivisão de Urologia Oncológica,*
Faculdade de Medicina,
Universidade de Campinas, UNICAMP
Campinas, SP, Brasil
PE-mail: reisleo@unicamp.br

International Braz J Urol
Vol 37 (2): 122-130, Março-Abril de 2011

Anormalidades Cromossômicas e Moleculares em um Grupo de Homens Brasileiros Inférteis com Oligozoospermia Grave ou Azoospermia Não- Obstrutiva em um Serviço de Infertilidade

Fernanda A. Mafra, Denise M. Christofolini, Bianca Bianco, Marcello M. Gava, Sidney Glina, Sintia I. N. Belangero, Caio P. Barbosa

Divisão de Patologia Ginecológica e Reprodução Humana (FAM, DMC, BB, MMG, SINB, CPB), Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e Divisão de Urologia (MMG, SG), Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina do ABC , Santo Andre, São Paulo, Brasil

RESUMO

Objetivo: Determinar a freqüência de alterações genéticas em uma população de homens brasileiros inférteis com oligozoospermia grave ou azoospermia não-obstrutiva.
Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo de um grupo de 143 homens inférteis com oligozoospermia grave ou azoospermia não obstrutiva atendidos no ambulatório do serviço de Reprodução Humana da Faculdade de Medicina do ABC. Cem pacientes apresentavam oligozoospermia grave e 43 azoospermia não-obstrutiva. Todos os pacientes foram submetidos a um estudo genético que incluiu análise do cariótipo e investigação de microdeleções do cromossomo Y.
Resultados: Foram encontradas anomalias genéticas em 18,8% dos pacientes estudados. Anormalidades cromossômicas foram encontradas em 6,2% dos pacientes, com maior prevalência no grupo com azoospermia (11,6%), do que no grupo com oligozoospermia (4%). Variantes cromossômicas foram encontradas em 8,3% e microdeleções do cromossoma Y em 4,2% dos pacientes.
Conclusão: A elevada freqüência de alterações genéticas (18,8%) observada em nossa série justifica a realização da investigação genética em uma população com infertilidade idiopática, pois os resultados podem ajudar a determinar o prognóstico, assim como a escolha da técnica de reprodução assistida. Além disso, a investigação genética pode minimizar os riscos de transmissão de anormalidades genéticas para futuras gerações, incluindo infertilidade masculina

Palavras-chave: *infertilidade masculina; anormalidades cromossômicas; cromossomo Y; microdeleções; oligozoospermia; azoospermia.*

INTRODUÇÃO

A infertilidade é um problema de saúde comum, que afeta aproximadamente 15 a 20% dos casais que tentam engravidar. Quase 50% dos casais inférteis apresentam alterações do fator masculino. Aproximadamente 15% dos homens inférteis apresentam uma anormalidade genética, incluindo aberrações cromossômicas e mutações de um único gene (1,2).

A frequência de aberrações cromossômicas em homens subférteis é estimada em 2-3%, e em pacientes inférteis com contagem de espermatozóides abaixo de 10 x106/mL pode chegar a 5-7%; entre pacientes com azoospermia, a porcentagem de indivíduos com anormalidades citogenéticas aumenta para 10-15% (1,2).

Dentre as anormalidades genéticas encontradas em homens inférteis, as anomalias cromossômi-

cas chegam a 8%, sendo a mais frequente o cariótipo 47,XXY, que caracteriza a síndrome de Klinefelter (1). Comparativamente, é importante mencionar que na população geral as translocações Robertsonianas e recíprocas estão presentes em 1/1000 a 0,9/1000 recém-nascidos, respectivamente. Assim, a incidência na população infértil masculina é nove e sete vezes mais elevada, respectivamente (1).

As microdeleções do cromossomo Y também são causas importantes de infertilidade masculina. Existem estudos mostrando que as deleções dos loci do fator de azoospermia (AZF) localizado no braço longo do cromossomo Y estão associadas a diminuição da contagem de espermatozóides (oligozoospermia) ou ausência completa de espermatozóides (azoospermia). Microdeleções nestas regiões causam testiculopatias graves e estão presentes em 2% dos homens inférteis (3). Em homens selecionados portadores de oligozoospermia grave ou azoospermia não obstrutiva, a frequência de microdeleções do cromossoma Y pode estar aumentada e atingir 15-20% (4).

O objetivo deste estudo é o de determinar a frequência de anormalidades cromossômicas e microdeleções do cromossomo Y em um grupo de homens brasileiros inférteis avaliados em um serviço de tratamento de infertilidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo avaliou retrospectivamente 143 homens inférteis (idades entre 25 a 52 anos, média : 36,6 ± 5,6 anos), com alterações seminais não-obstrutivas, atendidos entre junho de 2006 e setembro de 2008 na Clínica ambulatorial de Andrologia da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André/SP, Brasil. Todos os pacientes incluídos apresentavam um ou mais anos de infertilidade primária e realizaram pelo menos duas análises do sêmen que mostraram contagem de espermatozóides abaixo de 5 milhões /mL ou azoospermia, sem suspeita de causa obstrutiva (história clínica, exame físico e exames complementares). Todos os participantes assinaram o consentimento informado de acordo com o protocolo aprovado pelo comitê de ética local (FMABC n° 237/2008).

Todos os pacientes realizaram exames clínicos e laboratoriais de rotina, que incluiram espermograma, cariótipo e investigação de microdeleções do cromossomo Y. A análise do sêmen foi realizada de acordo com as diretrizes da Organização Mundial de saúde (5).

A análise do cariótipo foi feita utilizando bandas G e pelo menos 20 metáfases de sangue periférico foram analisadas em cada paciente. O número de metáfases analisadas foi aumentado até 100 sempre que necessário. Os resultados do cariótipo foram descritos de acordo com o "International System for Human Cytogenetic Nomenclature" – Sistema Internacional de Nomenclatura em Citogenética Humana (6).

A hibridização in situ por fluorescência (FISH –" fluorescent in situ hybridization") com sondas centroméricas de cromossomo X e Y e uma sonda (probe) dirigida a região Y determinante do sexo (SRY) (Cytocell®, Cambridge, Grã Bretanha) foi realizada de acordo com o protocolo de Pinkel et al (1988) (7). Cem núcleos foram analisados pelo software ISIS (Metasystems GmbH,Altlussheim, Alemanha) e os resultados foram descritos de acordo com "International System for Human Cytogenetic Nomenclature "(6).

Para o estudo molecular, o DNA genômico foi extraído dos linfócitos utilizando o kit "Illustra TM Blood GenomicPrep Mini Spin" (GE Healthcare Life Sciences, Buckinghamshire, Grã Bretanha), de acordo com as instruções do fabricante. Foi realizada PCR multiplex para SRY (Yp), DBY (AZFa), RBMY (AZFb), DAZ (AZFc), AMELX (controle do cromossomo X) e AMALY (controle de cromossomo Y), de acordo com Umeno et al (2006) (8), com modificação de temperatura. Considerou-se um gene ausente somente após três falhas de amplificação, na presença de amplificação do controle interno (ATMELX) e do controle positivo.

RESULTADOS

Foram encontradas alterações genéticas em 18,8% de todos os homens inférteis estuda-

Tabela 1 - *Aberrações genéticas (anormalidades cromossômicas, variantes e microdeleções do cromossoma Y) em homens inférteis com azoospermia ou oligozoospermia grave.*

Anormalidades Genéticas	Alterações dos espermatozóides		
	Azoospermia	Oligozoospermia	Total
	N - %	N – %	N - %
Anormalidades cromossômicas	5/43 – 11,6	4/100 – 4,0	9/143 – 6,2
Variantes cromossômicas	3/43 – 6,9	9/100 – 9,0	12/143 – 8,4
Microdeleções do do cromossomo Y	3/43 – 6,9	3/100 – 3,0	6/143 – 4,4
Total	11/43 – 25,4%	16/100 – 16,0	27/143 – 18,8

dos, como mostrado na Tabela 1. A freqüência de anormalidades cromossômicas foi de 6,2% (9/143) (Tabela 2). Ao se considerar apenas os pacientes com oligozoospermia grave, a freqüência de anormalidades cromossômicas foi de 4,0% (4/100), enquanto nos com azoospermia foi de 11,6% (5/43). Foram encontradas variantes cromossômicas e polimorfismos em 8,3% de todos os casos (Tabela 3).

As microdeleções do cromossomo Y foram encontradas em 4,2% (6/143) de todos os homens inférteis estudados. Em uma análise separada, observou-se 3,0% (3/100) de microdeleções no grupo com oligozoospermia e 6,9% (3/43) no grupo com azoospermia. Destes seis pacientes, três apresentavam deleções na região AZFc e oligozoospermia grave, dois eram portadores de microdeleções das regiões AZFb+c e apresentavam azoospermia não-obstrutiva e um apresentava uma deleção em AZFa e azoospermia não- obstrutiva.

DISCUSSÃO

Causas genéticas de infertilidade, como aberrações cromossômicas e mutações de um único gene e microdeleções do cromossomo Y, são encontradas em uma grande proporção de casais inférteis: elas são observadas em 15% dos homens inférteis e em 10% das mulheres inférteis (1).

Em um estudo prévio, Pina-Neto et al (2006) (9) observaram 9,6% (16/165) dos pacientes com anormalidades no cariótipo.Em concordância com este grupo, registramos no presente estudo uma freqüência de 6,2% (9 /143) de anormalidades cromossômicas, sendo sua prevalência mais elevada em pacientes com azoospermia (11,6%) , do que nos com oligozoospermia (4,0%). No grupo de pacientes azoospérmicos, as anormalidades predominantes foram as dos cromossomos sexuais, como 47,XXY, 46,XX/47,XXY e mulher-46,XY . Encontramos 1% de pacientes com síndrome de Klinefelter entre os indivíduos com oligozoospermia grave e 9% entre os com azoospermia.

O distúrbio de diferenciação sexual 46,XX em pacientes do sexo masculino representa a condição mais comum na qual se observa desenvolvimento de testículos na ausência do cromossomo Y. Esta doença ocorre com a frequência de 1/25.000 recém-nascidos (1). Fenotipicamente os adultos assemelham-se aos portadores da síndrome de Klinefelter, com genitália externa masculina normal, microrquidia e esterilidade. As análises moleculares mostram que aproximadamente dois terços dos casos apresentam sequências do cromossomo Y presentes no genoma, incluindo o gene SRY(10). Na população aqui estudada, um paciente apresentava o cariótipo 46,XX. Os estudos empregando FISH utilizando uma sonda SRY confirmaram a presença do gene SRY no braço curto do cromossomo X. Este é um achado comum, resultante de um "crossing-over" anormal de regiões pseudo-autossômicas dos cromossomas X e Y. Este "crossing-over" anormal pode resultar em um homem 46,XX (SRY+) e/ou uma mulher 46,XY(SRY-).

Por outro lado, no grupo de pacientes oligozoospérmicos, anormalidades cromossômicas estruturais como translocações balanceadas, translocações Robertsonianas e material cromossômico adicional foram mais comuns, como mostrado na Tabela 2. Formas balanceadas de translocações recíprocas geralmente não apresentam devido a monossomia parcial ou trissomia. Adicionalmente, as translocações Robertsonianas, como a translocação bastante comum 14/21, pode resultar em descendentes com síndrome de Down ou em perda gestacional com monossomia dos cromossomos 14 ou 21, ou trissomia do cromossomo 14, que não são compatíveis com a vida.

Tabela 2 - *Anormalidades autossômicas e dos cromossomos sexuais em uma amostra de homens inférteis com azoospermia oo oligozoospermia grave*

Anormalidade	**Alteração dos espermatozóides**	
cromossômicas	**Azoospermia**	**Oligozoospermia**
XXY	4	-
XXY/XY	-	1
XX	1	-
t (6;12)	-	1
t (13,14)	-	1
Add (9)(p34)	-	1
Total	5	4

t = translocação, Add = material cromossômico adicional

Tabela 3 -*Variantes cromossômicas normais (heteromorfismos) associadas a alterações dos espermatozóides em uma amostra de homens inférteis.*

Cariótipo	Número de Pacientes	Alteração dos espermatozóides
46,XY,9ph	5	Oligozoospermia grave
46,XY,9qh+	1	Oligozoospermia grave
46,XY,9ph,9qh+	1	Oligozoospermia grave
46,XY,14ps+	1	Azoospermia não obstrutiva
46,XY,15ps+	1	Oligozoospermia grave
46,XY,21ps+	2	Azoospermia não obstrutiva
46,XY,22ps+	1	Oligozoospermia grave

efeito fenotípico sobre os portadores, exceto por poderem apresentar contagens de espermatozóides variáveis, desde valores normais a baixos (oligozoospermia) ou mesmo a ausência total de espermatozóides (azoospermia) no ejaculado (11). Entretanto, os descendentes de um portador de uma translocação recíproca balanceada, como por exemplo um paciente com uma translocação entre os cromossomas 6 e 12 (12), podem apresentar incapacidade intelectual e/ou defeitos congênitos,

As técnicas de reprodução assistida possibilitam aos homens inférteis com azoospermia ou oligozoospermia gerarem filhos. Entretanto, a utilização da técnica de injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI – "intracytoplasmic sperm injection") neste grupo com alta taxa de anormalidades genéticas, aumenta a chance da herança de doenças genéticas paternas pelos descendentes (13). Isto ocorre porque a presença de anormalidade estrutural predispõe a segregação

anormal durante a meiose. Relatou-se a alteração da segregação de gametas masculinos que pode resultar em falha da fertilização in vitro FIV/ICSI (14), que pode resultar em falha de fertilização ou mau desenvolvimento embrionário após a fertilização. Foi observada uma heterogeneidade significativa nas taxas de gametas não balanceados, que variou de 2,7 a 26,5% de acordo com as translocações (15). Nestes casos, a recuperação de espermatozóides para procedimentos de FIV/ICSI deve ser indicada com restrições, e deve ser oferecido ao casal o diagnóstico pré-implantacional sempre que possível, ou doação de espermatozóides.

As variantes polimórficas, particularmente as que envolvem região heterocromática dos cromossomos 1,9,16 ,Y e a região nucleolar organizadora dos cromossomos acrocêntricos, parecem ocorrer em 2,7% da população geral (16). Entretanto, foram relatadas freqüências muito maiores (12,2-38%) em indivíduos inférteis (17,18). No presente estudo, a ocorrência global de variantes cromossômicas foi de 8,3% e incluiram aumento de heterocromatina no braço longo do cromossomo 9 (9qh+), inversão pericentromérica do cromossomo 9 (9ph) e aumento dos satélites dos cromossomos acrocêntricos (14ps+,15ps+, 21ps+ e 22ps+). As inversões (como a 9ph) podem alterar a espermatogênese e levar a produção de gametas desbalanceados através da formação de uma alça de inversão, mesmo se a região invertida incluir apenas heterocromatina (19). O aumento da heterocromatina (9qh+) pode dificultar a sinapse e, como conseqüência, pode retardar ou impedí-la. Um paciente com oligoastenozoospermia apresentou tanto a variante 9ph como a 9qh+. Este caso foi relatado previamente (20) e acreditamos que a diferença morfológica entre os cromossomos 9 homólogos pode ter levado a um erro no "crossing--over" e, como conseqüência, a produção de gametas aberrantes. Foi demonstrado que as variações cromossômicas associadas à infertilidade masculina, incluindo anormalidades cromossômicas estruturais ou numéricas e modificações posicionais ou quantitativas de heterocromatina constitutiva, afetam a formação e função dos gametas masculinos , possivelmente devido a efeitos de silenciamento destas variações heterocromáticas sobre genes expressos normalmente (21). Entretanto, não pudemos excluir como coincidência a possibilidade do encontro concomitante de azoospermia e variantes cromossômicas polimórficas em dois pacientes (46,XY,14ps+ e 46,XY,21ps+, Tabela 3).

As deleções da região AZFa geralmente levam a síndrome " Sertoli-cell-only" – somente células de Sertoli (SCOS). A região AZFb está envolvida na regulação da meiose (22). Deleções completas de AZFb ou AZFb+c causam azoospermia associada a SCOS ou parada da espermatogênese pré-meiótica. Deleções AZFc causam azoospermia ou oligozoospermia grave, associadas a diferentes fenótipos de espermatogênese nos testículos (1). No estudo atual, 4,2% (6/143) dos pacientes inférteis apresentavam microdeleções do cromossomo Y, enquanto em estudos anteriores em homens inférteis, Hassum-Filho et al (2005) (23) encontraram 3,45% (1/29) microdeleções do cromossoma Y e Pieri et al (2006) (24) encontraram 8,8% (10/114) de microdeleções. No estudo atual. o protocolo utilizado para investigar as microdeleções do cromossomo Y incluiu um gene de cada região AZF e pode detectar as três principais deleções no cromossomo Y relacionadas a falha idiopática da espermatogênese. No estudo de Hassum--Filho et al(2005), foram investigadas 18 regiões, enquanto Pieri et al (2006)(24) iniciaram sua análise com 19 regiões e depois decidiram investigar as seis mais frequentes. O número de genes investigados pode não influenciar os resultados de deleção e do prognóstico, porém pode permitir uma melhor caracterização da extensão da deleção. Na literatura, a frequência de microdeleções do cromossmo Y varia de 0-60% de acordo com a seleção dos pacientes e com as regiões do cromossomo Y estudadas (25-27).

Os fenótipos associados a microdeleções em diferentes regiões AZF são variáveis (26,28). Como não existe associação precisa entre o genótipo e a histologia testicular, atualmente não há tratamento padronizado estabelecido ou critério prognóstico para as diferentes anormalidades cromossômicas encontradas em homens inférteis. A extração testicular de espermatozóides associada a ICSI para o tratamento

da infertilidade devida ao fator masculino permitiu a utilização de espermatozóides de pacientes oligozoospérmicos com microdeleções AZFb e AZFc, obtendo com sucesso fertilização e gestação (29). O prognóstico das deleções AZFa é ruim, e nestes casos não são observadas células germinativas nos testículos (30,31).

Entretanto, deve-se considerar que os procedimentos de recuperação de espermatozóides testicular em homens com infertilidade masculina grave podem ter o risco potencial de transmitir anomalias para os descendentes (7,28,32). Se um homem com uma microdeleção AZFc for submetido a um procedimento de ICSI, ele pode vir a transmitir a mesma deleção, ou uma deleção maior para seu descendente do sexo masculino, pois as deleções podem gerar instabilidades cromossômicas e levar a deleções em regiões próximas em gerações futuras (33). Devido ao risco genético das gerações subseqüentes, é importante uma avaliação cuidadosa do cariótipo e das microdeleções AZF em homens com infertilidade idiopática e azoospermia não- obstrutiva ou oligospermia grave, antes de reprodução assitida utilizando ICSI.

Em conclusão, nossos resultados confirmam a existência de uma relação entre anormalidades genéticas como aberrações cromossômicas/ variantes e as microdeleções do cromossomo Y e azoospermia não obstrutiva ou oligozoospermia grave. A alta frequência de alterações genéticas (18,8%) observada em homens com infertilidade idiopática e oligozoospermia grave ou azoospermia não obstrutiva sugere em muito que estes pacientes devem realizar cariótipo e receber aconselhamento antes de serem encaminhados para técnicas de reprodução assistida. Além disso, estas investigações reduzem o risco de transmissão de anormalidades genéticas para futuras gerações, como infertilidade genética masculina, incapacidade intelectual e ambiguidade genital e/ ou defeitos congênitos.

RECONHECIMENTO

Este estudo contou com o apoio do Centro para o Estudo da Genética e Reprodução Humana da Faculdade de Medicina do ABC.

REFERÊNCIAS

1. Ferlin A, Arredi B, Foresta C: Genetic causes of male infertility. Reprod Toxicol. 2006; 22: 133-41.
2. Shefi S, Turek PJ: Definition and current evaluation of subfertile men. Int Braz J Urol. 2006; 32: 385-97.
3. Krausz C, Degl'Innocenti S: Y chromosome and male infertility: update, 2006. Front Biosci. 2006; 11: 3049-61.
4. Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, Dallapiccola B: Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. Eur J Hum Genet. 2002; 10: 303-12.
5. World Health Organization: WHO laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. Cambridge: Cambridge University Press, 1999. 4th ed.
6. Shaffer LG, Tommerup N: ISCN 2005 – An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: S. Karger; 2005; pp 37-84.
7. Pinkel D, Landegent J, Collins C, Fuscoe J, Segraves R, Lucas J, et al.: Fluorescence in situ hybridization with human chromosome-specific libraries: detection of trisomy 21 and translocations of chromosome 4. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988; 85: 9138-42.
8. Umeno M, Shinka T, Sato Y, Yang XJ, Baba Y, Iwamoto T, et al.: A rapid and simple system of detecting deletions on the Y chromosome related with male infertility using multiplex PCR. J Med Invest. 2006; 53: 147-52.

9. Pina-Neto JM, Carrara RC, Bisinella R, Mazzucatto LF, Martins MD, Sartoratto E, et al.: Somatic cytogenetic and azoospermia factor gene microdeletion studies in infertile men. Braz J Med Biol Res. 2006; 39: 555-61.
10. Rajender S, Rajani V, Gupta NJ, Chakravarty B, Singh L, Thangaraj K: SRY-negative 46,XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility. Mol Hum Reprod. 2006; 12: 341-6.
11. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al.: Cytogenetics of infertile men. Hum Reprod. 1996; 11 (Suppl 4): 1-24; discussion 25-6.
12. Bianco B, Christofolini DM, Gava MM, Mafra FA, Moraes EA, Barbosa CP: Severe oligospermia associated with a unique balanced reciprocal translocation t(6;12)(q23;q24.3). Andrologia 2009; 41: 1-4.
13. Kosar PA, Ozçelik N, Kosar A: Cytogenetic abnormalities detected in patients with non-obstructive azoospermia and severe oligozoospermia. J Assist Reprod Genet. 2010; 27: 17-21.
14. Scriven PN, Flinter FA, Braude PR, Ogilvie CM: Robertsonian translocations--reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis. Hum Reprod. 2001; 16: 2267-73.
15. Moradkhani K, Puechberty J, Bhatt S, Lespinasse J, Vago P, Lefort G, et al.: Rare Robertsonian translocations and meiotic behaviour: sperm FISH analysis of t(13;15) and t(14;15) translocations: a case report. Hum Reprod. 2006; 21: 3193-8.
16. Yakin K, Balaban B, Urman B: Is there a possible correlation between chromosomal variants and spermatogenesis? Int J Urol. 2005; 12: 984-9.
17. Lissitsina J, Mikelsaar R, Punab M: Cytogenetic analyses in infertile men. Arch Androl. 2006; 52: 91-5.
18. Madon PF, Athalye AS, Parikh FR: Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. Reprod Biomed Online. 2005; 11: 726-32.
19. Morel F, Laudier B, Guérif F, Couet ML, Royère D, Roux C, et al.: Meiotic segregation analysis in spermatozoa of pericentric inversion carriers using fluorescence in-situ hybridization. Hum Reprod. 2007; 22: 136-41.
20. Belangero SI, Christofolini DM, Bianco B, Gava MM, Wroclawski ER, Barbosa CP: Male infertility related to an aberrant karyotype, 46,XY,9ph,9qh+. Fertil Steril. 2009; 91: 2732-3.
21. Minocherhomji S, Athalye AS, Madon PF, Kulkarni D, Uttamchandani SA, Parikh FR: A case-control study identifying chromosomal polymorphic variations as forms of epigenetic alterations associated with the infertility phenotype. Fertil Steril. 2009; 92: 88-95.
22. Ferlin A, Moro E, Rossi A, Dallapiccola B, Foresta C: The human Y chromosome's azoospermia factor b (AZFb) region: sequence, structure, and deletion analysis in infertile men. J Med Genet. 2003; 40: 18-24.
23. Hassun Filho PA, Cedenho AP, Lima SB, Ortiz V, Srougi M: Single nucleotide polymorphisms of the heat shock protein 90 gene in varicocele-associated infertility. Int Braz J Urol. 2005; 31: 236-42.
24. Pieri Pde C, Pereira DH, Glina S, Hallak J, McElreavey K, Moreira-Filho CA: A cost-effective screening test for detecting AZF microdeletions on the human Y chromosome. Genet Test. 2002; 6: 185-94.
25. Simoni M, Bakker E, Krausz C: EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. Int J Androl. 2004; 27: 240-9.
26. Foresta C, Moro E, Ferlin A: Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. Endocr Rev. 2001; 22: 226-39.
27. Simoni M, Tüttelmann F, Gromoll J, Nieschlag E: Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: the extended Münster experience. Reprod Biomed Online. 2008; 16: 289-303.
28. Huang WJ, Yen PH: Genetics of spermatogenic failure. Sex Dev. 2008; 2: 251-9.
29. Gambera L, Governini L, De Leo V, Luddi A, Morgante G, Tallis V, et al.: Successful multiple pregnancy achieved after transfer of frozen embryos

obtained via intracytoplasmic sperm injection with testicular sperm from an AZFc-deleted man. Fertil Steril. 2010; 4. [Epub ahead of print]
30. Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K: Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? Hum Reprod. 2000; 15: 1431-4.
31. Foresta C, Moro E, Ferlin A: Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. Endocr Rev. 2001; 22: 226-39.
32. Cinar C, Yazici C, Ergünsu S, Beyazyürek C, Javadova D, Saglam Y, et al.: Genetic diagnosis in infertile men with numerical and constitutional sperm abnormalities. Genet Test. 2008; 12: 195-202.
33. Lee SH, Ahn SY, Lee KW, Kwack K, Jun HS, Cha KY: Intracytoplasmic sperm injection may lead to vertical transmission, expansion, and de novo occurrence of Y-chromosome microdeletions in male fetuses. Fertil Steril. 2006; 85: 1512-5.

Aceito, após revisão,
em 02 de Setembro de 2010

Endereço para correspondência:
Dr. Bianca Alves Vieira Bianco
Faculdade de Medicina do ABC
Av. Príncipe de Gales, 821
Prédio CEPES / 2º andar
Santo André, SP, 09060-650, Brazil
Fax: + 55 11 4438-7299
E-mail: bianca.bianco@hotmail.com

COMENTÁRIO EDITORIAL

Os autores devem ser parabenizados pelo relato da incidência de infertilidade causada por alterações genéticas em um subgrupo da população brasileira de pacientes inférteis que apresentaram oligozoospermia grave e azospermia não obstrutiva. Os exames moleculares clinicamente disponíveis podem demonstrar microdeleções no braço longo do cromossomo Y. Esta nova aplicação diagnóstica reclassificou cerca de 10% da população masculina infértil previamente categorizada inadequadamente como portadora de oligozoospermia ou azoospermia não-obstrutiva idiopáticas. Os autores ressaltaram a importância do rastreamento do cromossomo Y de homens com azoospermia não-obstrutiva e oligozoospermia grave que buscam tratamento para a infertilidade e descreveram que 5% da sua população de pacientes apresentavam microdeleções Yq. Originalmente foram descritas três regiões AZF : AZFa, AZFb e AZF c (fatores de azoospermia a, b e c), que se localizam no braço longo do cromossomo Y (Yq) em posição do centrômero para o telômero , com sobreposição de AZFb e AZFc (1). Uma quarta região denominada AZFd, localizada entre AZFb e AZFc também foi descrita. A frequência relativa das microdeleções individuais é de 60%, 5% e 16% para as regiões AZFc, AZFa e AZFb, respectivamente, mas que ocorrem em combinação em 15% dos casos (2). Devido as deleções tenderem a ocorrer ao longo de grandes repetições palindrômicas, Repping et al (2002) propuseram uma

nomenclatura mais apropriada utilizando os nomes das repetições para os tipos de deleções recorrentes (1). Nem todos os homens com microdeleções AZF e azoospermia são estéreis. Pode-se encontrar espermatozóides nos testículos em 70% dos casos de pacientes azoospérmicos com deleção parcial ou completa de AZFc. Em contraste, a possibilidade de encontrar espermatozóides em pacientes com deleções AZFa ou AZFb é baixa (3). Parece que a presença da deleção do cromossomo Yq não tem efeito negativo na fertilização e nas taxas de gravidez e não eleva o risco de defeitos congênitos de crianças concebidas por reprodução assistida.(3). A infertilidade relacionada ao cromossomo Y é transmitida de forma ligada ao Y. Devido a fato dos homens com deleção da região AZF do braço longo do cromossomo Y serem inférteis, as deleções em geral são "de novo" e não estão presentes no pai do paciente. Entretanto, o descendente do sexo masculino terá a mesma deleção de seu pai, com um maior risco de infertilidade masculina. Os autores ressaltaram a importância do aconselhamento adequado para este tipo de paciente e ampliaram a discussão, pois as deleções cromossômicas podem gerar instabilidade cromossômica e levar a deleções em regiões próximas.

Também é interessante observar que 7% da população oligozoospérmica apresentou anormalidades cromossômicas, que podem ser facilmente detectadas por cariotipagem. Devido ao baixo custo, disponibilidade e implicações clínicas do teste genético para pacientes azoospérmicos ou com oligozoospermia grave, fica claro que este rastreamento deve ser oferecido a todos os homens que preencham estes critérios e que procuram tratamento para infertilidade.

REFERÊNCIAS

1. Repping S, Skaletsky H, Lange J, Silber S, Van Der Veen F, Oates RD, et al.: 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.
2. Shefi S, Turek PJ: Definition and current evaluation of subfertile men. Int Braz J Urol. 2006; 32: 385-97.
3. 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.

Dr. Sandro Esteves
ANDROFERT, Center for Male Reproduction
Campinas, Sao Paulo, Brazil
Fax: + 55 19 3295-8877
E-mail: s.esteves@androfert.com.br

International Braz J Urol
Vol 37 (2): 131-138, Março-Abril de 2011

Mini-sling "Arco-a-Arco" 1999 – Análise Crítica do Conceito e da Tecnologia

Paulo Palma

Departamento de Urologia, UNICAMP, São Paulo, Brasil

RESUMO

Objetivo: O propósito deste estudo foi o de revisar criticamente a técnica de mini-sling Arco-a-Arco (técnica de Palma), que consiste de um sling menos invasivo colocado na região média da uretra, utilizando pericárdio bovino para a confecção do sling.
Materiais e métodos: O mini-sling Arco-a-Arco, utilizando pericárdio bovino, foi inicialmente relatado em 1999. A técnica era idêntica à cirurgia utilizando fita livre de tensão ("tension-free tape"), através de incisão da linha média e dissecção da uretra. A linha branca (ATFS – arcus tendineous fascia pelvis) era identificada por dissecção romba, e o mini-sling era suturado ao arco tendíneo em ambos os lados com duas suturas de polipropileno 00.
Resultados: Os resultados iniciais foram encorajadores, relatando-se que 9/10 pacientes ficaram curadas na visita pós-operatória realizada na 6ª. Semana. Entretanto, houve infecção e extrusão do mini-sling que levou a perda ou remoção do mesmo, restando apenas 5 pacientes curadas aos 12 meses.
Conclusão: O mini-sling Arco-a-Arco tem uma boa concepção, mas falhou devido a tecnologia inadequada disponível na época. Estudos posteriores utilizando novos materiais e melhor tecnologia levaram ao desenvolvimento de alternativas novas e mais seguras para o tratamento da incontinência urinária de esforço.

Palavras-chave: *: incontinência urinária; esforço; sling; mini-sling arco-a-arco; pericárdio bovino*

INTRODUÇÃO

A compreensão da fisiopatologia da incontinência urinária de esforco (IUE) tem consistentemente melhorado nas últimas décadas, levando ao desenvolvimento de diversas técnicas cirúrgicas. Petros e Ulmsten, baseados na Teoria Integral, propuseram a fita vaginal livre de tensão (TVT – "tension-free vaginal tape"). De acordo com esta teoria, uma fita colocada na região média da uretra pode estabilizar a mesma durante o esforço sem modificar a mobilidade uretral (1,2). Apesar da boa taxa de cura relatada para TVT, foram descritas complicações como lesões do intestino e de vasos sanguíneos principais (3).

Como alternativa ao procedimento de TVT, a fita transobturador (TOT – "transobturator tape") foi desenvolvida por Delorme em 2001, para reduzir as complicações perioperatórias relacionadas à penetração do espaço retropúbico (4). Diversos estudos de curto prazo relataram altas taxas de cura e baixo índice de complicações utilizando TOT; os trabalhos discutiram o mecanismo responsável pelo sucesso deste tratamento baseado apenas em achados urodinâmicos pré-operatórios e exame clínico pós-operatório, urofluxometria e teste da tosse. A taxa de continência utilizando-se a abordagem transobturatória foi semelhante à observada na abordagem transvaginal retropúbica (5). A maioria das complicações relatadas estavam relacionadas a natureza cega destes procedimentos (6).

O objetivo deste artigo é o de relatar os resultados e complicações iniciais do mini-sling Arco-a-Arco (MSAA) e o de analisar criticamente a técnica do MSAA, o material utilizado (7) e finalmente

comparar o MSAA aos mini-slings descritos subsequentemente.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo clínico aberto prospectivo não-randomizado envolvendo pacientes com IUE, aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital. Dez pacientes (idade média de 58 anos) foram submetidas à técnica de mini-sling Arco-a-Arco para a cura da IUE. As cirurgias foram realizadas entre março de 1997 e outubro de 1998.

Desenho do Estudo

Todas as pacientes foram submetidas a uma bateria de exames rotineiros para avaliação da incontinência, incluindo história, exame físico, teste de esforço e estudo urodinâmico. A avaliação urodinâmica foi realizada com 2 cateteres uretrais (um 10F para enchimento e outro 4F para medida da pressão vesical). Utilizou-se um balão retal adiante do esfíncter anal para registrar a pressão abdominal. O teste incluiu cistometria com água, avaliação da pressão no ponto de perda por manobra de Valsalva, que foi realizada com um volume intravesical de 200 mL e manobras de Valsalva, e estudo fluxo-pressão.

O teste de esforço foi positivo em todas as pacientes. Aquelas que apresentaram contrações involuntárias do detrusor durante o enchimento ou fluxo máximo (Qmax) inferior a 15 mL/s e/ou volume de urina residual de mais de 20% do volume urinado foram excluidas do estudo, mas foram incluidas aquelas com sintomas irritativos sem contrações involuntárias constatadas por urodinâmica. Apesar da instabilidade do detrusor descrita por urodinâmica não ter um efeito sobre o resultado da cirurgia, esta decisão pela exclusão baseou-se no conceito de melhoria pós-operatória da sensação de urgência, conforme descrito previamente.

O seguimento foi realizado aos 1, 6 e 12 meses. Durante cada consulta, as pacientes foram questionadas quanto a presença de micção espontânea, perda urinária involuntária, sintomas do trato urinário inferior, dor vaginal e suprapúbica, e foram submetidas ao teste de esforço. As pacientes foram consideradas subjetivamente secas na ausência de incontinência, melhoradas, quando os episódios de incontinência aconteciam menos do que uma vez a cada duas semanas ou como falhas de tratamento, quando os episódios de incontinência ocorriam mais de uma vez por semana.

TÉCNICA CIRÚRGICA

O procedimento é realizado com a paciente em posição de litotomia. Por motivo de segurança, introduz-se uma sonda vesical de Foley 18F. Realiza-se uma incisão vaginal invertida em U desde a fáscia periuretral até o ramo inferior do osso do pubis, bilateralmente. Identifica-se a uretra e realiza-se uma pequena perfuração da fáscia endopélvica na borda do ramo ascendente do pubis bilateralmente (Figura 1).

A seguir, o cirurgião introduz seu dedo indicador para dentro do espaço de Retzius em direção ao músculo obturador interno para identificar a linha branca (Figura 2).

Uma vez identificada a linha branca, aplicam-se duas suturas de polIpropileno 00 no arco tendíneo de ambos os lados (Figura 3).

A seguir, um mini-sling de pericárdio bovino de 6 cm de comprimento por 2 cm de largura é utilizado para criar o MNAA, fornecendo apoio para a uretra (Figura 4).

A incisão vaginal é fechada de maneira usual deixando-se a sonda de Foley por uma noite.

RESULTADOS

Não foram registradas lesões vasculares ou viscerais e nenhum episódio de retenção urinária.

Nove das dez pacientes estavam curadas da incontinência no primeiro mês de pós-operatório. Após 2 meses, 2 pacientes apresentaram infecção do mini-sling, que foi removido, 3 pacientes apresentaram complicações tardias com extrusão do sling aos 6 meses, e as 5 pacientes restantes ficaram bem e per-

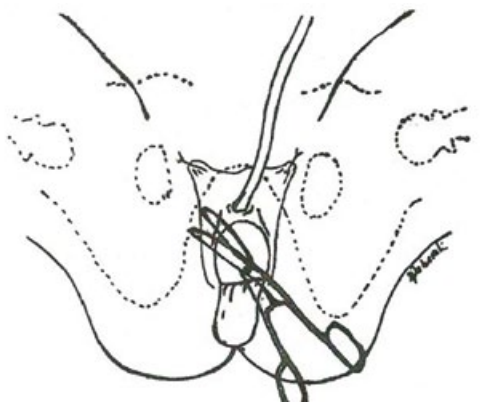


Figura 1 - *Realiza-se uma incisão invertida em U e a seguir utiliza-se uma tesoura de Metzenbaum para dissecar a parede da vagina (illustrações originais).*

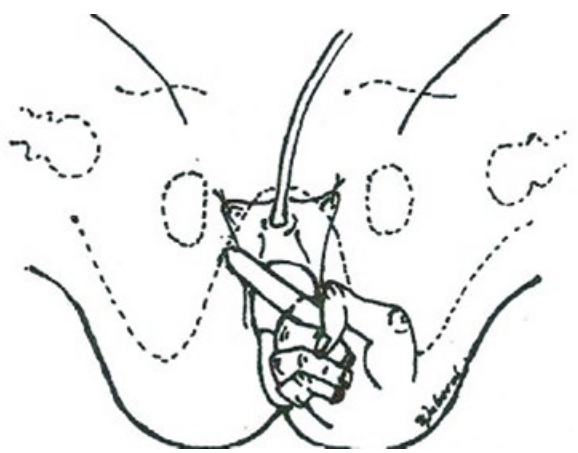


Figura 2 - *Identificação digital do arco tendíneo da fáscia pélvica (ATFP – arcus tendineous fascia pelvis).*

maneceram continentes após 12 meses. Com exceção de uma paciente, todas as que foram submetidas à retirada do sling estavam incontinentes após um ano de seguimento, representando taxa de sucesso de 50%.

COMENTÁRIOS

A compreensão dos conceitos de fisiopatologia da incontinência urinária de esforço tem melhorado consistentemente nos últimos anos e sua aplicação tem levado ao desenvolvimento de inúmeras técnicas cirúrgicas.

Na última década, slings sintéticos minimamente invasivos passaram a ser preferidos, como o TVT, substituindo a colpossuspensão de Burch para o tratamento da IUE (8).

Diversos fatores contribuiram para a popularização dos slings, dentre eles o fato das suspensões por agulha não terem resistido ao teste do tempo, juntamente com a mudança de diversos paradigmas e a evolução dos biomateriais (1).

Os slings sintéticos apresentam inúmeras vantagens em relação aos slings autólogos. A coleta do enxerto, uma etapa que toma tempo na técnica convencional, é eliminada juntamente com sua morbidade, realizando-se um procedimento bem padronizado. Ainda mais, a técnica pode ser realizada sob

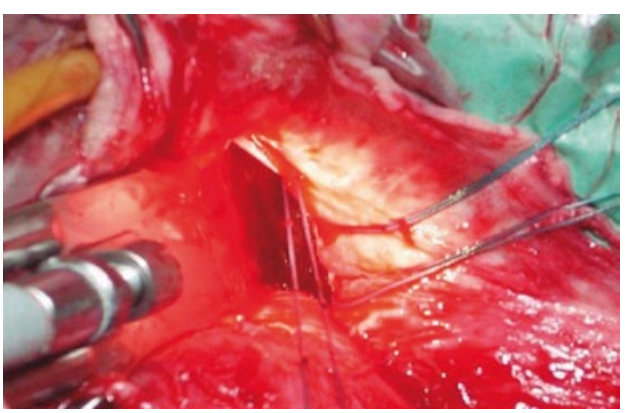


Figura 3 - *Suturas passadas na linha branca (ATFP)*

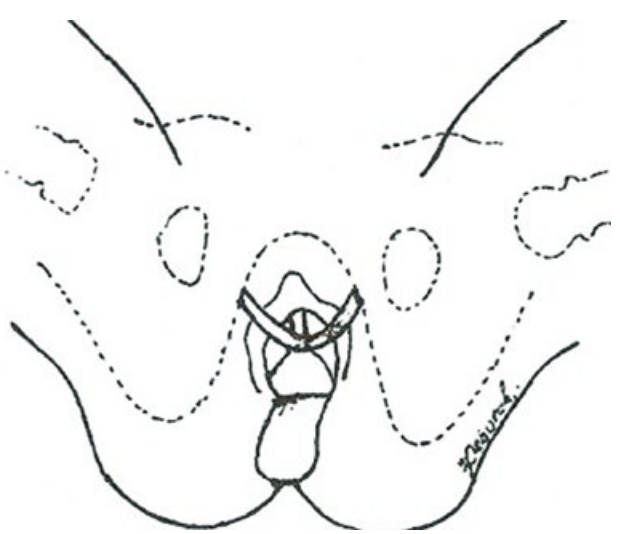


Figura 4 - *Mini-sling suburetral ancorado nos músculos obturadores internos a nível do arco tendíneo bilateralmente.*

anestesia local de forma ambulatorial, além de menor dor pós-operatória e menor tempo de afastamento do trabalho por doença (2).

Por outro lado, os slings sintéticos trouxeram novas complicações relacionadas à fita e mesmo complicações fatais (3).

Como alternativa ao procedimento de TVT, a técnica da fita transobturadora (TOT) foi desenvolvida por Delorme em 2001. Este procedimento reduz as complicações perioperatórias relacionadas à penetração do espaço retropúbico (4). Diversos estudos de curto prazo relataram altos índices de cura e baixas taxas de complicações do TOT.

Entretanto, como ocorre com qualquer tipo de cirurgia, podem existir efeitos colaterais e o bom cirurgião deve estar atento quanto as complicações comuns que podem acompanhar a cirurgia de sling, e como tratá-las (3).

A complicação mais comum relatada com a técnica de sling é a perfuração da bexiga durante a passagem da agulha. A perfuração vesical geralmente ocorre no lado oposto ao da mão dominante do cirurgião, e com maior frequência em pacientes submetidos a procedimentos repetidos.

Diversos estudos relataram incidência de perfuração vesical entre 1 e 15% e taxa média de perfuração de 5%. O tratamento da perfuração vesical inclui reconhecimento da lesão durante cistoscopia, retirada e reposicionamento da agulha e sonda de Foley por 24 a 48 horas.

Por outro lado, o sling transobturador apresenta taxa inferior de lesão vesical e uretral durante a passagem da agulha, que geralmente ocorre em menos de 1% das pacientes, geralmente durante a etapa de curva de aprendizado do procedimento.

O sangramento é uma outra complicação importante e que pode ocorrer principalmente durante a passagem da agulha. O sangramento após a entrada no espaço retropúbico é difícil de ser tratado, já que a exposição do plexo perivesical é muito difícil.

Deve-se tomar cuidado durante a substituição lateral das agulhas para evitar lesão da veia ilíaca externa , já que as lesões vasculares geralmente são causadas pela passagem lateral excessiva da agulha.

Apesar dos bons resultados descritos ao redor do mundo, com taxas de cura de mais de 80% dos casos, foram relatadas alguns complicações importantes como lesões intestinais, vasculares ou mesmo mortes (3).

A maioria das complicações principais estão relacionadas com a natureza cega destes procedimentos (6). De fato, a redução do diâmetro da agulha, por si só, não foi suficiente para superar estes problemas que ocorreram mesmo nas mãos de cirurgiões experientes.

Numa tentativa de reduzir complicações importantes, em especial mortes, descreveu-se o Sistema de Fixação Tecidual (TFS – "Tissue Fixation System") , que corresponde a reconstrução anatômica do apoio uretral através da colocação da fita suburetral de baixa tensão ancorada aos músculos obturadores internos bilateralmente, ao nível do arco tendíneo (6). Com esta abordagem, as lesões intestinais e dos vasos principais foram evitadas.

Há uma década nós utilizávamos esta boa técnica, mas tendo em vista a má tecnologia dos biomateriais na época, não conseguimos resultados ótimos devido a inaceitável taxa de extrusão.

Utilizamos submucosa de intestino delgado de porcos em 25 pacientes em 2001 (9), insistindo no princípio de restauração do ligamento uretropélvico.

Os resultados a longo prazo do mini-sling Arco-a-Arco utilizando submucosa de suínos foram de 60% de bons resultados após seis anos de seguimento (10).

Apesar do conceito ser bom e dos biomateriais terem melhorado, a ausência de um sistema apropriado de ancoragem e de instrumentos para este propósito impediu a disseminação da técnica ao redor do mundo.

O primeiro kit comercial disponível foi o TFS descrito por Petros e Richardson. Este kit continha duas âncoras de polipropileno e uma malha multifilamentar. Os relatos preliminares descreveram taxas de cura semelhantes e menos complicações do que as descritas para TOT (6). Estes estudos preliminares não relataram dor, exposição

da malha ou complicações vasculares ou viscerais. Sem dúvida, uma conquista importante.

O seguimento a longo prazo do TFS relatou boas taxas de cura após 3 anos (11) e tendo em vista a boa tecnologia atualmente disponível, tem sido possível o uso do Sistema TFS também para procedimentos que poupam o útero (12).

Atualmente, diversos outros dispositivos estão disponíveis, alguns dos quais dependentes da integração da malha para fixação, como o TVT-Secur, que apresenta até 60% de falha no primeiro ano de seguimento pós-operatório (13).

A fixação primária dos mini-slings é a chave do sucesso, e nossos dados experimentais sugerem que os sistemas Ophira e TFS são com que apresentam melhor fixação primária quando comparados a outros mini-slings (14).

Entretanto, não é necessário dizer que mesmo os procedimentos minimamente invasivos necessitam de um período de aprendizado e que as falhas também são complicações importantes.

Neste momento do tempo, tudo o que podemos afirmar é que, após vários anos de pesquisa e desenvolvimento, dispomos atualmente de bons conceitos e boa tecnologia.

CONCLUSÃO

Os mini-slings vieram para ficar e estão sendo reunidas mais evidências para determinar seu papel útil no armamentário dos cirurgiões.

REFERÊNCIAS

1. Petros PE, Ulmsten UI: An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. Scand J Urol Nephrol Suppl. 1993; 153: 1-93.
2. Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G: An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1996; 7: 81-5; discussion 85-6.
3. Deng DY, Rutman M, Raz S, Rodriguez LV: Presentation and management of major complications of midurethral slings: Are complications under-reported? Neurourol Urodyn. 2007; 26: 46-52.
4. Delorme E. Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women. Prog Urol. 2001; 11: 1306-13.
5. Palma P, Riccetto C, Herrmann V, Dambros M, Thiel M, Bandiera S, et al.: Transobturator SAFYRE sling is as effective as the transvaginal procedure. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2005; 16: 487-91.
6. Petros PE, Richardson PA: Midurethral Tissue Fixation System sling -- a 'micromethod' for cure of stress incontinence -- preliminary report. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2005; 45: 372-5.
7. Palma P: "Sling" tendineovaginal de pericárdio bovino. Experiência inicial. J. Bras. Ginec. 1999; 109: 93-7.
8. Palma P: A requiem to the Burch. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007; 18: 589-90.
9. Palma PC, Riccetto CLZ, Herrmann V, Dambros M, Mesquita R, Netto NRJr: Tendinous vaginal support (T.V.S.) using the porcine small intestine submucosa (SIS): a promising anatomical approach for urinary stress incontinence. J Urol. 2001; 165: 5(A).
10. Palma P, Riccetto C, Fraga R, Martins M, Reges R, de Oliveira M, Rodrigues Netto N Jr: Long term follow-up of the tendinous urethral support: an anatomical approach for stress urinary incontinence. Actas Urol Esp. 2007; 31: 759-63.
11. Petros PE, Richardson PA: Midurethral tissue fixation system (TFS) sling for cure of stress incontinence--3 year results. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008; 19: 869-71.
12. Inoue H, Sekiguchi Y, Kohata Y, Satono Y, Hishikawa K, Tominaga T, et al.: Tissue fixation system (TFS) to repair uterovaginal prolapse with uterine preservation: a preliminary report on perioperative complications and safety. J Obstet Gynaecol Res. 2009; 35: 346-53.
13. Cornu JN, Sèbe P, Peyrat L, Ciofu C, Cussenot O,

Haab F: Midterm Prospective Evaluation of TVT-Secur Reveals High Failure Rate. Eur Urol. 2010; 23. [Epub ahead of print].
14. Palma P, Siniscalchi R, Riccetto C, Maciel L, Miyaoka, Bigozzi M, et al.: Primary fixation of mini sling:a comparative study "in vivo". Actas Urol Esp. 2010; in press.

Aceito, após revisão,
em 30 de julho de 2010

Endereço para correspondência:
Dr. Paulo Palma
Departmento de Urologia, UNICAMP
Rua Vital Brasil, 251 2º andar
Cidade Universitária Zeferino Vaz
Campinas, SP, 13083-888, Brazil
Fax: + 55 11 3521-7481
E-mail: ppalma@uol.com.br

COMENTÁRIO EDITORIAL

O procedimento de mini-sling "Arco-a--Arco" foi publicado pelo Professor Palma em 1999 (1). Do ponto de vista puramente anatômico, este procedimento é idêntico ao da cirurgia transobturadora de Delorme de 2001 (TOT) (2), e é conceitualmente semelhante ao mini-sling dependente de ancoragem (3), descrito vários anos após.

Entretanto, este comentário editorial preocupa-se mais com a tradição e métodos científicos do que com a autoria intelectual. Uma metáfora ocidental da citação clássica em latim de Isaac Newton "nanos gigantium humeris insidentes" é "Aquele que desenvolve conquistas intelectuais no futuro é aquele que compreende o que os pensadores notáveis criaram no passado". Este conceito, compreensão, desafio e construção de uma ciência pré-existente residem no âmago da carreira científica do Professor Palma. Ele foi um dos primeiros a aplicar o método TOT para tratamento da incontinência urinária de esforço usando uma fita de polipropileno (2), foi um dos primeiros a aplicar o sling posterior , a "sacropexia innfracoccigeana" (4), a utilizar as diversas fitas de malhas suspensas baseadas nestas abordagens cirúrgicas (2,4) e, mais recentemente, a utilizar mini-slings de fita tensionada (3,5).

Palma e colaboradores, ao examinarem as evidências, desafiaram os conceitos fundamentais da urodinâmica, em seu agora famoso editorial "O Lado Negro da Urodinâmica" (6). Quanto aos mini-slings, eles testaram o poder de apreensão de todos os mini-slings comerciais utilizando um modelo animal. Nenhum conceito é aceito. Ele deve ser testado se é verdadeiro ou falso.

Na melhor tradição científica, Palma e seus colegas desafiaram diversas afirmações da Teoria Integral (7). Eles desenvolveram uma série de videos demonstrando como o apoio e suporte de ligamentos específicos, tais como o ligamento pubo-uretral, controlaria a perda de urina durante a tosse numa paciente com incontinência de esforço.

O artigo sobre o mini-sling "Arco-a-Arco" (1) é um outro exemplo clássico de teste de hipóteses. A cirurgia de mini-sling "Arco-a-Arco" testou a hipótese da Teoria Integral (7) de que um ligamento frouxo (ou fita) a nível da uretra média invalidou a ação oposta dos músculos de fechamento responsáveis pelo fechamento distal e proximal da uretra. Um importante aspecto científico

da metodologia de Palma é o de que a operação acessou a hipótese por uma via diferente, ao fornecer um ponto de ancoragem horizontal. A importância deste fato é a de que a teoria original postulou que o ponto de inserção na uretra média atuava como ponto de ancoragem para os músculos e não como um constritor da luz da uretra, conforme afirmado por alguns investigadores. É quase impossível comprimir a uretra com uma fita horizontal. Nove de dez pacientes ficaram curadas após 6 semanas de pós-operatório, uma evidência clara de que pelo menos anatomicamente a restauração cirúrgica foi satisfatória, e a hipótese foi validada.

O artigo sobre mini-sling "Arco-a-Arco", na verdade toda a carreira científica do Professor Palma, apresenta um exemplo marcante de como pesquisadores jovens devem praticar boa ciência. Devemos contrastar este fato com a má ciência, a politização do processo científico, as afirmações de "comitê de especialistas" apresentadas como "ciência", a "validação" de questionários (cuja real função é a de somente detectar sintomas), a criação de aspectos artificiais como "qualidade de vida", "questionários de satisfação sexual" simplistas e o uso de linguagens artificiais obscuras compreendidas apenas por alguns poucos clínicos. De acordo com Karl Popper, o filósofo científico mais proeminente do século XX, todas essas iniciativas somente empobrecem a ciência.

Por exemplo, se uma mulher perde 100g de urina em 24 horas (uma medida científica objetiva), ela tem uma qualidade de vida ruim ("QoL"). Se ela fica curada por um sling posterior, repentinamente sua boa qualidade de vida é transformada. Mesmo assim, inúmeros artigos contemporâneos publicados em revistas de alto impacto utilizam índices incompreensíveis de "QoL" (e existem dezenas deles), sem mencionar a perda de urina em 24 horas. Tais artigos são totalmente subjetivos, e pertencem às ciências sociais. Uma paciente pode queixar-se amargamente de uma perda de urina de 2g/24 horas; outra pode tolerar alegremente perdas de até 1000g. Estes são exemplos certamente extremos, mas atuais. Tais índices de QoL devem ser utilizados apenas para medir a atitude dos pacientes, e não a própria gravidade do problema. Como cientistas, devemos seguir a Navalha de Ockham* (ou Occam), que basicamente enfatiza a simplicidade como a arma da verdade científica. Um dos objetivos da ciência médica é o de desenvolver novos tratamentos para os pacientes. Não somente temos testado e validado essas novas direções, como também temos sido capazes de ensiná-las para outros.

A ciência deve ser rigorosa, baseada em achados claramente definidos e objetivos. Entretanto, a ciência objetiva também apresenta falhas. Um achado "objetivo" de um paciente pode variar muito, especialmente parâmetros como fluxo urinário, que em última instância depende da resistência uretral, que, por sua vez, é consequente do 4º. Poder da lei de Poiseuille.

Um desafio futuro importante é como avaliar a variabilidade humana, uma tarefa quase impossível, tendo em vista que os mecanismos de controle corporais não são lineares (8). Um outro desafio é como aplicar significativamente os dados de artigos científicos baseados em grandes séries. Estes trabalhos apresentam resultados gerais, não necessariamente aplicáveis a um paciente em particular. A boa medicina clínica é aquela que pesa todas as evidências de um indivíduo em particular (incluindo tais estudos), associadamente aos fatores modificadores da condição individual do paciente. Em relação a cirurgia, mais do que tudo, a cirurgia deve basear-se em um profundo conhecimento da anatomia dinâmica, e como um problema de um paciente em particular se relaciona a ela.

*William of Okham, filósofo inglês do século XIV.

REFERÊNCIAS:

1. Palma P: Tendineouvaginal sling of bovine pericardium (Palma's technique): initial experience. J. Bras. Ginec. 1999; 109: 93-7.

2. Delorme E: La Bandelette transobturatrice: un procede mininvasif pour traiter l'incontinence urinaire d'effort de la femme. Progres en Urologie 2001. 11; 1306-1313
3. Petros PE, Richardson PA: Midurethral Tissue Fixation System sling -- a 'micromethod' for cure of stress incontinence -- preliminary report. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2005; 45: 372-5.
4. Petros PE: New ambulatory surgical methods using an anatomical classification of urinary dysfunction improve stress, urge and abnormal emptying. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1997; 8: 270-7.
5. Petros PE, Richardson PA: TFS posterior sling improves overactive bladder, pelvic pain and abnormal emptying, even with minor prolapse – a prospective urodynamic study. Pelviperineology. 2010: 29: 52-5.
6. Palma P, Herrmann V: Urodynamics and stress urinary incontinence: the dark side of a gold standard. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007; 18: 1385-6.
7. Petros PE, Ulmsten UI: An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. Scand J Urol Nephrol Suppl. 1993; 153: 1-93.
8. Petros P: Non-linearity in clinical practice. J Eval Clin Pract. 2003; 9: 171-8.

Professor Dr. Peter Petros
Department of Surgery
Royal Perth Hospital
Perth, Australia
E-mail: kvinno@highway1.com.au

International Braz J Urol
Vol 37 (2): 139-148, Março-Abril de 2011

Profilaxia e Efeitos Terapêuticos da Framboesa (Rubus idaeus) na Formação de Cálculos Renais em Camundongos Balb/c

Ibrahim F. Ghalayini, Mohammed A. Al-Ghazo, Mohammad N. A. Harfeil

Divisão de Urologia, Hospital Universitário King Abdullah, Jordan University of Science and Technology - Irbid, Jordania

RESUMO

Objetivo: Avaliar o potencial profilático da decocção herbal da planta medicinal Rubus Idaeus, muito utilizada no Oriente Médio para tratar cálculos renais, através da avaliação do efeito da administração na nefrolitíase por oxalato de cálcio (CaOx) induzida experimentalmente em camundongos.
Materiais e Métodos: Este estudo baseou-se na administração de glioxilato e/ou tratamento herbal simultâneo por 12 dias, seguida de exame histológico e exames bioquímicos. O Grupo I foi utilizado como controle negativo. O Grupo II recebeu apenas injeção diária de glioxilato (80mg/kg). Os grupos III e IV receberam 100mg/kg/dia e 200mg/kg/dia de extrato aquoso de R.idaeus por gavagem, respectivamente, além da injeção de glioxilato. Para examinar o efeito dos antioxidantes sobre as alterações renais induzidas por hiperoxalúria, foram avaliadas as concentrações enzimáticas e não enzimáticas dos antioxidantes.
Resultados: Foram observadas reduções significativas dos valores de oxalato, cálcio e fósforo urinários nos grupos tratados com a erva em relação aos animais não tratados e houve um aumento da excreção de creatinina. Os níveis séricos de oxalato, cálcio e creatinina foram significativamente reduzidos, enquanto o fósforo não se alterou de forma significativa. O conteúdo renal de cálcio foi maior no grupo não tratado. Camundongos nos grupos tratados aos 12 dias apresentaram atividades significativamente maiores de superoxidodesmutase, catalase, glutationa redutase (GSH) e G6PD do que o grupo não tratado. A geração induzida de malondialdeído (MDA) e de proteínas carboniladas pela hiperoxalúria foi prevenida de forma significativa nos grupos tratados. R idaeus forneceu um conteúdo significativamente alto de vitamina E aos grupos tratados. A histologia mostrou maior deposição de CaOx nos rins dos animais não tratados.
Conclusão: Rubus idaeus tem um efeito profilático importante sobre os cálculos de CaOx em camundongos com nefrolitíase. Existe um possível papel da peroxidação lipídica na formação de cálculos de CaOx que pode ter correlação com os principais fatores de risco na urina incluindo oxalato, cálcio, fósforo e MDA. São necessários mais estudos experimentais para elucidar quais constituintes químicos são os ingredientes ativos desta planta interessante.

Palavras-chave: *cálculos renais; Rubus idaeus; glioxilatos; oxalato de cálcio*

INTRODUÇÃO

A incidência de cálculos renais aumentou nas últimas cinco décadas, associadamente ao desenvolvimento econômico. A maioria dos cálculos no sistema urinário origina-se de um componente urinário comum, por exemplo, oxalato de cálcio (CaOx), representando até 80% dos cálculos analisados (1,2). A formação de cálculos renais consiste de várias etapas incluindo supersaturação, nucleação, crescimento, agregação e retenção dentro dos túbulos renais (3). A redicidiva da urolitíase representa um problema grave, pois os pacientes que já formaram um cálculo apresentam maior probabilidade de formar outros e, deste modo, a prevenção do cálculo é muito recomendada. A introdução de novas técnicas para remoção de cálculos incluindo a litotripsia extracorpórea por ondas de choque

(LECO) melhorou o tratamento da urolitíase, porém estudos recentes mostraram que além do alto custo, a exposição a ondas de choque durante a LECO, mesmo em doses terapêuticas, está associada a vários efeitos adversos, incluindo lesão renal, diminuição da função renal e, mais importante, um aumento da recidiva de cálculos (4). Assim, são necessários mais esforços para avaliar melhor o tratamento clínico e desenvolver novos agentes que possam ser utilizados isoladamente ou em associações para prevenir a formação de cálculos de forma mais eficiente e com menos efeitos colaterais. Nossa atenção está particularmente focada na fitoterapia, que é comum na medicina tradicional como um tratamento primário alternativo em vários países. Algumas ervas mostram cura eficiente de cálculos renais como Phyllanthus niruri e Hernaria hirsuta (5-7). Outros apoiam a utilização da fitoterapia (Kampo) e acupuntura da medicina tradicional chinesa para o tratamento da doença calculosa com efeitos antilitogênicos benéficos incluindo aumento do volume urinário, inibição da atividade de agregação do oxalato de Ca e inibição da nucleação do oxalato de Ca (8).

A framboesa (Rubus idaeus) que pertence a família Rosaceae, é uma fruta cultivada comercialmente e que cresce amplamente em todas as regiões temperadas do mundo. R idaeus é muito vigorosa e pode ser invasiva. Ela é propagada por estaquia basal, ou seja, extensão subterrânea de brotos que desenvolvem raízes e plantas individuais. É amplamente distribuída em países do Mediterrâneo e utilizado na medicina popular na Jordânia, Síria e Palestina para tratar cálculos renais. No estudo atual, a capacidade de raízes jovens de R. idaeus foi investigada como agente terapêutico para prevenção da formação de cálculos renais em um modelo de oxalúria utilizado em camundongos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Preparo dos extratos

Raízes jovens de Rubus idaeus foram coletadas da cidade de Na'or , localizada próxima à capital Aman durante o mês de maio de 2007. Foram identificadas e armazenadas pelo professor Dawoud Asawi, o taxonomista de plantas da Divisão de Ervas do Departamento de Biologia da Universidade da Jordânia. Nesse local, 200g de raízes jovens foram extraídas em um aparelho extrator Soxhlet (ACMS tecnocracy, India) utilizando água destilada e concentrada em um evaporador. O filtrado resultante foi liofilizado e o liofilizado foi armazenado a -20ºC em dessecantes até a utilização. O rendimento médio (g/g) foi de 11,5% (extrato-mãe).

Modelo animal de formação de cálculos

O estudo em animais seguiu as recomendações do Manual do "NIH" (National Health Institute) para Cuidados e Utilização de Animais de Laboratório. Para induzir os cálculos renais de CaOx em camundongos, o glioxilato, que é o precursor do oxalato, foi introduzido utilizando o método previamente descrito de modelo experimental de nefrolitíase em ratos de laboratório (9). A injeção intra-abdominal foi realizada de acordo com o peso de cada camundongo. Quarenta e oito camundongos machos C57 BL/6 (de 8 semanas de idade), pesando entre 25-30g foram divididos em quatro grupos iguais de 12 camundongos cada. Todos, exceto o grupo controle, receberam glioxilato através de injeções intra-abdominais diárias de 80 mg/kg. O método de administração adotado neste estudo foi aprimorado em experimentos preliminares de acordo com Okada e colaboradores (10).Todos os animais tinham livre acesso a água (ad libitum) e ração regular todos os dias e foram mantidos sob um ciclo controlado de 12 horas de luz/escuro a 22ºC ± 2ºC. A injestão de água e alimentos foi medida em todos os grupos.

Tratamento com Ervas

Os animais foram divididos em 4 grupos. O Grupo I foi utilizado como controle negativo (sem suplemento de glioxilato ou tratamento com ervas). O grupo II recebeu apenas as injeções intraabdominais diárias de glioxilato (80mg/dia)

como mencionado anteriormente. Os grupo III e IV receberam 100mg/kg/dia e 200mg/kg/dia respectivamente de extrato aquoso de raízes jovens de R. Idaeus por gavagem, associada a injeção diária de glioxilato. Todos os camundongos foram alimentados com dieta padrão de laboratório e pesados diariamente. O experimento foi conduzido por 12 dias. A seguir, os camundongos foram submetidos aos seguintes exames: exames de sangue e de urina, determinação de cálcio nos rins e histologia renal. Os exames de sangue e urina foram repetidos três vezes na ocasião do sacrifício dos animais, utilizando amostras diferentes.

Exames de sangue

Ao final do experimento, cada camundongo foi anestesiado através de injeção intraperitoneal de uretano (2g/kg de peso corporal). Foi colhido sangue de todos os animais para análise de cálcio, oxalato, fósforo e creatinina séricos, determinados após centrifugação por um analisador automatizado. A porcentagem de redução para os diferentes parâmetros foi calculada utilizando a fórmula: (valores médios dos animais não tratados – valores médios dos animais tratados) x100 / valores médios dos animais tratados.

Detecção da Formação de Cálculos Renais

Os rins do lado direito dos animais foram removidos e cortados longitudinalmente. As amostras renais foram fixadas em 4% de paraformaldeido e embebidas em parafina. Quatro seções transversais com espessura de quatro micrômetros foram coradas pelo método previamente descrito por Pizzolato para detectar cristais contendo oxalato (11). Resumidamente, as seções de parafina foram desparafinadas e enxaguadas com água destilada. Foram misturadas partes iguais de peróxido de hidrogênio (30%) e nitrato de prata (5%), 1mL de cada, e colocadas em lâminas contendo os cortes do tecido (pH da mistura = 6,0) . Cada lâmina foi exposta a luz de uma lâmpada incandescente de 60W a uma distância de 15 cm (6 polegadas) por 15-30 minutos. As lâminas foram vigorosamente lavadas com água destilada e coradas com safranina e depois desidratadas da forma habitual. As seções finas foram preparadas para histologia tissular, incluindo as papilas renais, e a existência e freqüência da deposição de cristais no tecido renal foi observada em cada grupo por microscópia comum.

Determinação do Cálcio nos Rins

Os rins do lado esquerdo foram removidos dos camundongos para determinação do cálcio. Os rins foram secos a 100ºC por 24 horas e pesados. Foram macerados em um Becker ao qual foi adicionado 7 mL de ácido nítrico 0,5N. O frasco foi então aquecido até o líquido tornar-se transparente. Após a calibragem utilizando uma solução padrão de cálcio, o conteúdo de cálcio foi determinado por espectroscopia de absorção atômica. O conteúdo de cálcio do rim foi expresso como mg/g de tecido renal (12).

Estresse Oxidativo

Marcadores de estresse oxidativo incluiram o conteúdo de malondialdeído (MDA), que representava a peroxidação lipídica (LPO) determinada pelo método de reação com ácido tiobarbitúrico (13). As proteínas carboniladas foram dosadas de acordo com o método de Levine e colaboradores (14). Os compostos antioxidantes da vitamina E foram determinados pelo método de Arnaud e colaboradores, utilizando cromatografia líquida de alta performance (15). A superoxidodesmutase (SOD) foi dosada como descrito por Misra e Fridovich (16) e a catalase utilizando o método de Sinha (17). O conteúdo de glutationa foi analisado pelo método de Tietze (18) e a atividade da glicose-6--fosfato–desidrogenase (G6PD) foi determinada de acordo com o método de Deutsch (19).

Os resultados de todos os grupos foram comparados estatisticamente utilizando o teste

T de Student, com p<0,05 para indicar diferenças significativas. Os dados foram apresentados como médias± desvio padrão.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra que foram obtidas reduções estatisticamente significativas nos valores de oxalato, cálcio e fósforo urinários nos grupos tratados com ervas em relação aos animais não tratados (P<0,05). As reduções foram de 289,4%, 94,5% e 70,7% no conteúdo de oxalato, cálcio e fósforo, respectivamente. Em contraste, a concentração de creatinina aumentou nos grupos tratados. A excreção de todos os parâmetros avaliados foi aproximadamente semelhante nos dois grupos tratados com ervas. Não houve aumento significativo no volume de ingestão de água ou alimento entre todos os grupos (p<0,05).

A Tabela 2 mostra a redução significativa das concentrações séricas de oxalato, cálcio e creatinina (17,5%, 187,8% e 19,5%, respectivamente) (P<0,05), enquanto o fósforo não se alterou de forma significativa. Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos tratados com ervas.

Tabela 1. *Efeito do extrato aquoso de Rubus idaeus em alguns parâmetros urinários em animais controle e tratados com glioxilato*

Grupo (n)	Oxalato (mg/L)	Cálcio (mg/dL)	Fósforo (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)
Controle (12)	3,6±0,26	5,6±0,71	45,87±5,43	6,4±0,75
Não tratado (12)	18,3±2,42	14,2±1,82	110,74±14,78	5,4±0,6
Tratado (100 mg/kg) (12)	4,7±0,51*	7,3±0,93*	64,87±8,56*	7,5±0,84*
Tratado (200 mg/kg) (12)	4,8±0,67*	6,2±0,77*	55,37±7,84*	8,0±0,8*

** p < 0.05; diferença significativa quando comparado ao grupo não tratado*

Tabela 2. *Efeito do extrato aquoso de Rubus idaeus em alguns parâmetros séricos em animais controle e tratados com glioxilato*

Grupo (n)	Oxalato (mg/L)	Cálcio (mg/dL)	Fósforo (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)
Controle (12)	16,56±3,26	4,54±1,08	112,31±23,18	20,14±2,67
Não tratado (12)	21,93±3,86	13,96±3,2	124,55±23,23	27,35±4,22
Tratado (100 mg/kg) (12)	18,66±2,92*	4,85±0,95*	127,65±22,16	22,88±4,41*
Tratado (200 mg/kg) (12)	14,33±2,07*	4,36±1,25*	110,85±21,29	21,92±3,40*

** p < 0.05; diferença significativa quando comparado ao grupo não tratado*

O peso de cada rim dos animais não tratados foi significativamente maior (0,27±0,04g) do que o dos animais tratados (0,19±0,03g e 0,18±0,03g, para 100g/kg e 100g/kg de R idaeus, respectivamente) (p<0,05).

O conteúdo renal de cálcio é mostrado na Tabela 3 para os três grupos diferentes de camundongos. Ele foi significativamente maior no grupo não tratado do que nos demais (P>0,05).

Para determinar o efeito dos antioxidantes nas alterações induzidas pela hiperoxalúria nos rins, as concentrações enzimáticas e não enzimáticas de anti-oxidantes foram avaliadas no sangue de todos os animais (Tabela 4). Os camundongos dos grupo III e IV após 12 dias apresentavam significativamente mais atividade de SOD, catalase, glutationa redutase (GSH) e G6PD do que do grupo não tratado com ervas (grupo II) (P<0,05).

A peroxidação lipídica renal foi estimada pela concentração de MDA e proteínas carboniladas como indicadores de produtos de peroxidação de proteínas (Tabela 4). Os camundongos nos grupos tratados III e IV apresentaram concentrações significativamente menores de MDA e de proteínas carboniladas do que no grupo II (p<0,05). A geração de MDA e proteínas carboniladas induzida por hiperoxalúria foi significativamente evitada nos grupos III e IV (P,0,05).

Para pesquisar se a vitamina E poderia ter um papel protetor contra a lesão peroxidativa renal induzida pela hiperoxalúria, as concentrações renais tissulares de alfa-tocoferol também foram dosadas. Como mostrado na Tabela 4, R idaeus apresentava um conteúdo significativamente mais elevado de vitamina E nos grupos tratados com ervas III e IV em contraste com o grupo II.

Tabela 3. *Conteúdo de cálcio no tecido murino renal esquerdo seco (mg/g)*

Grupo (n)	Cálcio (mg/g)
Controle (12)	0,315±0,082
Não tratado (12)	0,494±0,075
Tratado (100 mg/kg) (12)	0,384±0,086*
Tratado (200 mg/kg) (12)	0,346±0,074*

** p < 0.05; diferença significativa quando comparada ao grupo não tratado*

Tabela 4. *Peroxidação lipídica e proteínas carbonila em rins de camundongos.*

Parâmetros de Oxidação	Grupo I	GrupoII	Grupo III	Grupo IV
MDA (nmol/mg protein)	1,5±0,14	4,6±0,6	1,9±0,3	1,8±0,2
Proteínas carbonilas (nmol/mg protein)	3,9±0,5	6,5±0,9	4,4±0,6	4,6±0,5
α-tocoferol (ug/g)	34,1±4,62	2,6±0,4	26,5±2,9	28,3±3,2
SOD (U/mg proteína)	28,4±3,4	9,4±1,3	25,9±2,9	24,6±2,5
Catalase (µmol H2O2 consumido/mg proteína)	11,7±1,5	11,0±1,5	37,9±3,9	36,1±4,1
GSH (nmol NADPH oxidado/min/mg protein)	132,5±15	32,8±4,8	125,7±15,3	128,6±14,5
G6PD (U/mg proteína)	15,7±1,6	5,4±0,6	14,8±1,8	13,2±1,6

GSH = glutationa redutase, MDA = conteúdo de malondialdeído , SOD = superoxidodesmutase

A histologia também mostrou deposição de CaOx em todas as partes dos rins dos camundongos não tratados (Figura 1B), mas praticamente não se observou nenhum depósito no grupo controle negativo e nos ctamundongos tratados (Figuras 1A, C e D). Entretanto, a deposição foi menor nos camundongos tratados com doses mais elevadas (Figura 1D) do que nos camundongos tratados com doses menores (Figura 1C).

COMENTÁRIOS

A fitoterapia é comum na medicina popular como uma alternativa ao tratamento primário em

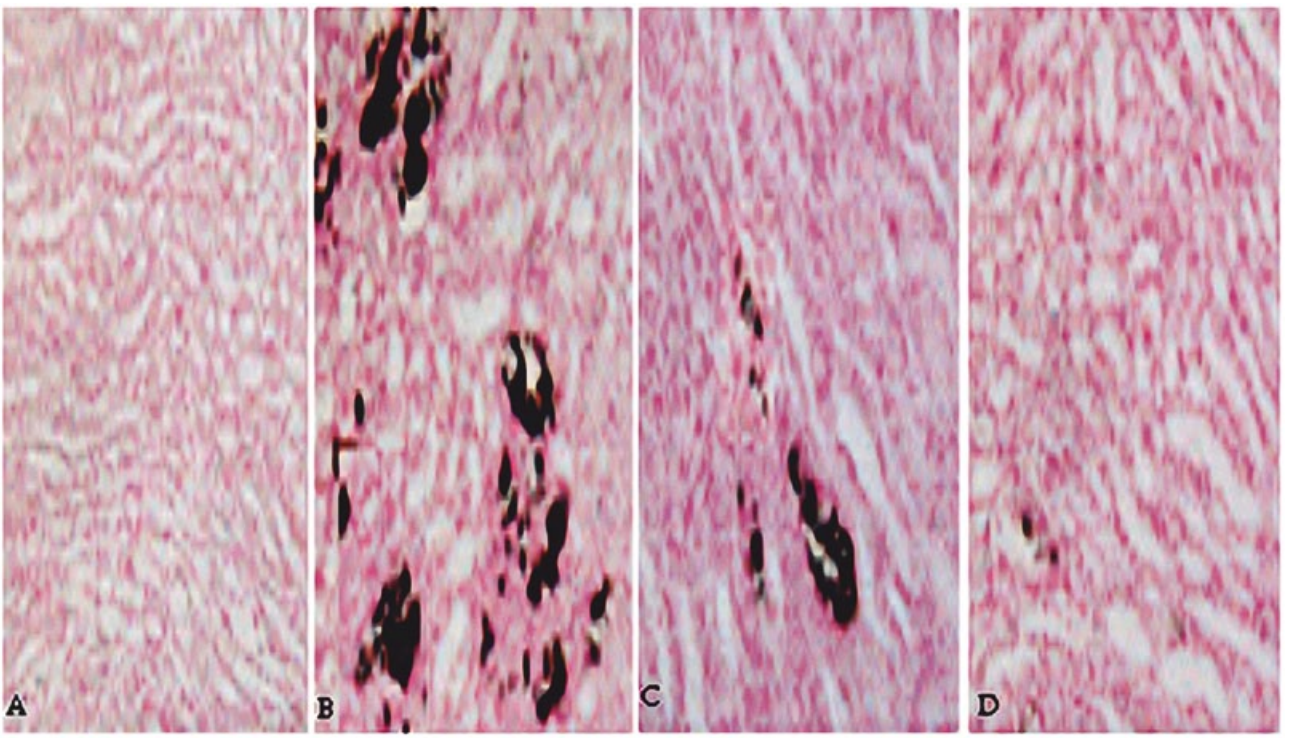


Figura 1. *Cristalização renal gerada pela administração de glioxilato. A) Rim de um camundongo controle. B) Rim de um camundongo tratado com glioxilato sem tratamento com ervas, onde pode ser observada a retenção de cristais de oxalato de cálcio corados de marrom nos túbulos distais, entre o córtex e a medula renal. C) Rim de um camundongo que recebeu glioxilato e Rubus idaeus 100mg/Kg. D) Rim de um camundongo que recebeu glioxilato e 200mg/kg de Rubus idaeus (X400).*

vários países. R. idaeus é uma planta que pertence a família Rosaceae com distribuição mundial. As folhas são utilizadas há séculos para tratar aftas, lesões herpéticas e gengivites em indivíduos de todas as idades, assim como também para o tratamento de anemia, cãimbras nas pernas, diarréia e enjôo matinal em mulheres grávidas e como relaxante uterino.

A partir do testemunho de herbalistas e de pacientes com litíase, a planta é muito conhecida por sua capacidade de auxiliar a expelir cálculos do trato urinário após alguns dias de tratamento. De acordo com nosso conhecimento, a eficácia da R. idaeus no tratamento da urolitíase não foi avaliada anteriormente. Deste modo, realizamos o estudo atual para avaliar a eficácia da R.idaeus como agente profilático de cálculos de CaOx em nefrolitíse induzida experimentalmente em camundongos.

Neste estudo, foram escolhidos machos, pois estudos anteriores demonstraram que a quantidade de deposição de cálculos em camundongos machos era significativamente mais comum (20). Em resposta a um período de 12 dias de administração de glioxilato, os camundongos jovens formaram cálculos renais compostos principalmente de CaOX (9,10).

A administração de um pequeno volume de extrato aquoso de R.idaeus induziu uma redução significativa no crescimento dos cálculos e em alguns animais o próprio núcleo do CaOx quase não foi encontrado, sugerindo que os animais eliminaram a matriz de CaOx na ausência de qualquer modificação da taxa de diurese.

A administração de R. idaeus diminuiu a excreção urinária de elementos que atuam como promotores de cálculos, incluindo o cálcio e o oxalato, apesar das concentrações séricas deste elementos terem diminuído, sugerindo que a R. idaeus interfire no transporte tubular destas substâncias associadamente a uma via desconhecida que diminui as concentrações séricas. Assim, a inibição do crescimento do cálculo foi independente das alterações das concentrações urinárias e séricas destes elementos litogênicos. É importante medir o débito urinário de 24 horas para esclarecer este ponto. São necessárias mais pesquisas para detectar o mecanismo de ação da R. idaeus e a via de excreção destes elementos litogênicos. Deste modo, o extrato da planta pode conter elementos que inibem o crescimento dos cristais, levando à produção de pequenas partículas, enquanto os animais continuam a receber glioxilato. Na ocasião da morte, todos os rins dos ratos não tratados mostraram hipertrofia macroscópica com grandes depósitos cristalinos em todas as partes, porém os rins dos camundongos tratados tinham tamanho aparentemente normal, com depósitos pequenos ou de partículas menores, e na maioria dos casos nenhum depósito. Portanto, o extrato da R. idaeus poderia conter subtâncias que eliminariam os cálculos pré-existentes, apesar de ser esperado um aumento do oxalato urinário nos camundongos tratados, o que não foi observado. O destino do excesso do oxalato é incerto; nós sugerimos, como outros, que alterações nos inibidores da formação de cálculos, incluindo citrato, magnésio (Mg) e glicosaminoglicans (GAGs) podem ligar o oxalato no intestino, reduzindo sua absorção intestinal, apesar de não se poder descartar um papel das substâncias contidas no extrato da planta (7,21).

Freitas e colaboradores investigaram o efeito do extrato aquoso da planta Phyllanthus niruri (Pn), utilizada na medicina popular para tratar litíase, sobre a excreção urinária dos inibidores endógenos da litogênese, como o citrato, Mg e GAGs (7). Seus resultados mostraram que a Pn tem efeito inibitório sobre o crescimento de cristais, que foi independente das alterações na excreção urinária de citrato e Mg, mas que porém poderiam estar relacionadas a maior incorporação de GAGs no cálculo.

Atmani e Khan investigaram a eficácia do extrato obtido da Herniaria hirsuta sobre a cristalização de CaOx in vitro (22). A nucleação e a agregação dos cristais de CaOx foram medidas separadamente utilizando métodos de espectrofotometria. Os resultados mostraram que haviam mais cristais proporcionalmente ao aumento da concentração do extrato, porém estes eram proprocionalmente menores. Eles concluíram que o extrato da H. hirsuta promovia a nucleação dos cristais de CaOx através do aumento do número porém diminuindo seu tamanho.

Em outro estudo, Atmani e colaboradores sugeriram que a H. hirsuta pode até mesmo conter substâncias que dissolvam as partículas pré- existentes (6), que estamos investigando em um estudo com o extrato de R.idaeus em realização. Todos os estudos para obtenção de cálculos relativamente grandes em camundongos e ratos falharam e, consequentemente, não podemos afirmar se o R. idaeus dissolve ou desagrega os cristais de CaOx. Mais estudos dos efeitos do extrato de R.idaeus na interação com cristais de CaOx com as células epiteliais renais em cultura são necessários para avaliar o mecanismo pelo qual os depósitos de cristais são eliminados. Também estudos experimentais são necessários para elucidar os constituintes químicos dos ingredientes ativos desta planta.

De forma similar a outros autores, observamos que os níveis da enzima tubular (GSH), oxalato urinário e concentrações de cálcio parecem ter correlação positiva com os peróxidos lipídicos (MDA) em animais com deposição de cristais de CaOx (23). Huang e colaboradores avaliaram o possível papel da peroxidação lipídica em formadores de cálculos renais de CaOx, e determinaram a relação da peroxidação lipídica com os principais fatores de risco na urina, incluindo oxalato, ácido cítrico, cálcio, fósforo, Mg, osteoponina (OPN) e

MDA (24). Concluíram que a peroxidação lipídica correlacionou-se com a hiperoxalúria e lesão tubular renal, indicando que a hiperoxalúria pode induzir lesão tubular renal. A lesão de membranas induzida por oxalato foi mediada pela reação de peroxidação lipídica através da geração de radicais livres de oxigênio (24). No rim dos animais urolitogênicos ou em cultura de células expostas a oxalato ocorre geração excessiva de ânion superóxido que causa a lesão celular (23). Os produtos de peroxidação lipídica são excessivamente liberados nos tecidos dos animais urolitogênicos. O acúmulo destes produtos foi concomitante à diminuição de SOD, catalase e G6PD assim como da vitamina E e da glutationa reduzida (GSH).Todos os parâmetros acima estavam reduzidos em condições urolitogênicas em nosso estudo, resultado semelhante ao mencionado em outros estudos, independentemente dos agentes utilizados para indução da urolitíase (23). A peroxidação lipídica correlacionou-se positivamente com a concentração de cálcio e negativamente com GSH e vitamina E. O tratamento antioxidante de animais urolitogênicos com vitamina E, monoester de glutationa ou óleo de peixe normaliza o sistema antioxidante das células, enzimas e "scavengers" , e interrompe a reação de peroxidação de lípides e proteínas da membrana e está associado ao acúmulo de cálcio. No presente estudo, os grupos tratados com R idaeus apresentaram conteúdo significativamente maior de vitamina E. Alguns autores comprovaram que o tratamento antioxidante pode prevenir a precipitação de CaOx no rim de ratos e reduzir a excreção de oxalato em pacientes com cálculos (23-26). De forma similar, a deposição de cristais de CaOx in vitro no urotélio foi evitada por "scavengers" de radicais livres como ácido fítico e manitol através da proteção das membranas das lesões mediadas por radicais livres. Thamilselvan e Menon demonstraram evidências in vivo que a lesão peroxidativa induzida por hiperoxalúria leva a ligação individual de cristais de CaOx nos túbulos renais (26,27). Concluíram que o excesso de vitamina E evitou completamente a deposição de CaOx, através da prevenção da lesão peroxidativa e restaurando os antioxidantes dos tecidos renais e o equilíbrio glutationa redox.

Em conclusão, a R idaeus tem um efeito profilático potente sobre a formação de cálculos de CaOx, confirmando o conceito popular sobre sua atividade anti-litogênica. Existe um possível papel da peroxidação lipídica na formação de cálculos de CaOX que pode estar relacionado com os principais fatores de risco na urina, incluindo oxalato, cálcio, fósforo e MDA. Parece que o tratamento antioxidante pode prevenir a precipitação de CaOx no rim e reduzir a excreção de oxalato em indivíduos com cálculo. Consequentemente, o conteúdo de vitamina E poderia fornecer proteção contra a deposição de cálculos de CaOx nos rins de humanos. São necessários mais estudos experimentais para elucidar os constituintes químicos dos ingredientes ativos desta planta.

REFERÊNCIAS

1. Finlayson B: Symposium on renal lithiasis. Renal lithiasis in review. Urol Clin North Am. 1974; 1: 181-212.
2. Khan SR: Structure and development of calcific urinary stones. In Bonucci E, (ed.), Calcification in Biological Systems. Boca Raton, CRC Press. 1992; pp.345-63.
3. Khan SR: Interactions between stone-forming calcific crystals and macromolecules. Urol Int. 1997; 59: 59-71.
4. Bellakhdar J, Claisse R, Fleurentin J, Younos C: Repertory of standard herbal drugs in the Moroccan pharmacopoea. J Ethnopharmacol. 1991; 35: 123-43.
5. Hennequin C, Lalanne V, Daudon M, Lacour B, Drueke T: A new approach to studying inhibitors of calcium oxalate crystal growth. Urol Res. 1993; 21: 101-8.
6. Atmani F, Slimani Y, Mimouni M, Hacht B: Prophylaxis of calcium oxalate stones by Herniaria

hirsuta on experimentally induced nephrolithiasis in rats. BJU Int. 2003; 92: 137-40.
7. Freitas AM, Schor N, Boim MA: The effect of Phyllanthus niruri on urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and other factors associated with renal stone formation. BJU Int. 2002; 89: 829-34.
8. Miyaoka R, Monga M: Use of traditional Chinese medicine in the management of urinary stone disease. Int Braz J Urol. 2009; 35: 396-405.
9. Khan SR: Experimental calcium oxalate nephrolithiasis and the formation of human urinary stones. Scanning Microsc. 1995; 9: 89-100; discussion 100-1.
10. Okada A, Nomura S, Higashibata Y, Hirose M, Gao B, Yoshimura M, et al.: Successful formation of calcium oxalate crystal deposition in mouse kidney by intraabdominal glyoxylate injection. Urol Res. 2007; 35: 89-99.
11. Pizzolato P: Histochemical recognition of calcium oxalate. J Histochem Cytochem. 1964; 12:333-6.
12. Economou C. Thomus J, tombelem G, Arvis G: Predominance gauche de la lithiase renale. Sem Hop Paris. 1987; 63: 277-80.
13. Buege JA, Aust SD: Microsomal lipid peroxidation. Methods Enzymol. 1978; 52: 302-10.
14. Levine RL, Williams JA, Stadtman ER, Shacter E: Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. Methods Enzymol. 1994; 233: 346-57.
15. Arnaud J, Fortis I, Blachier S, Kia D, Favier A: Simultaneous determination of retinol, alpha-tocopherol and beta-carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. J Chromatogr. 1991; 572: 103-16.
16. Misra HP, Fridovich I: The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. J Biol Chem. 1972; 247: 3170-5.
17. Sinha AK: Colorimetric assay of catalase. Anal Biochem. 1972; 47: 389-94.
18. Tietze F: Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. Anal Biochem. 1969; 27: 502-22.
19. Deutsch J: Glucose-6-phosphate dehydrogenase. In Bergmeyer HV (ed.), Methods in Enzymatic Analysis. 3rd edn. Volume 3. New York, Academic Press. 1983; pp. 190-7.
20. Prasad KV, Bharathi K, Srinivasan KK: Evaluation of Musa (Paradisiaca Linn. cultivar)--"Puttubale" stem juice for antilithiatic activity in albino rats. Indian J Physiol Pharmacol. 1993; 37: 337-41.
21. Osswald H, Weinheimer G, Schutt D: Effective prevention of calcium oxalate crystal formation in vitro and in vivo by pentosan polysulfate. In Walker VR, Sutton RAL, Cameron ECB, Pak CYC, Robertson WG. (ed.), Urolithiasis. New York, Plenum Press. 1989: pp. 141-4.
22. Atmani F, Khan SR: Effects of an extract from Herniaria hirsuta on calcium oxalate crystallization in vitro. BJU Int. 2000; 85: 621-5.
23. Selvam R: Calcium oxalate stone disease: role of lipid peroxidation and antioxidants. Urol Res. 2002; 30: 35-47.
24. Huang HS, Ma MC, Chen CF, Chen J: Lipid peroxidation and its correlations with urinary levels of oxalate, citric acid, and osteopontin in patients with renal calcium oxalate stones. Urology. 2003; 62: 1123-8.
25. Huang HS, Ma MC, Chen J: Low-vitamin E diet exacerbates calcium oxalate crystal formation via enhanced oxidative stress in rat hyperoxaluric kidney. Am J Physiol Renal Physiol. 2009; 296: F34-45.
26. Thamilselvan S, Menon M: Vitamin E therapy prevents hyperoxaluria-induced calcium oxalate crystal deposition in the kidney by improving renal tissue antioxidant status. BJU Int. 2005; 96: 117-26.
27. Huang HS, Chen J, Chen CF, Ma MC: Vitamin E attenuates crystal formation in rat kidneys: roles of renal tubular cell death and crystallization inhibitors. Kidney Int. 2006; 70: 699-710. Erratum in: Kidney Int. 2007; 71: 712.

Aceito após revisão
em 30 de julho de 2010

Endereço para correspondência:
Dr. Ibrahim Fathi Ghalayini
Associate Professor of Urology
P.O. Box 940165
Amman, 11194, Jordan
Fax: +00 962 6568-7422
E-mail: ibrahimg@just.edu.jo

COMENTÁRIOS

A fitoterapia tem sido utilizada como um tratamento alternativo para cálculos renais em diferentes regiões do mundo há séculos. Na medida em que mergulhamos na era da medicina baseada em evidências, é da maior importância que os efeitos benéficos possam ser demonstrados com técnica e objetividade para esta linha de tratamento, facilitando sua aceitação e utilização prática (1).

Rubus idaeus neste elegante trabalho de Ghalayni e colaboradores mostrou ser capaz de não apenas reduzir a quantidade de constituintes litogênicos na urina dos camundongos (principalmente oxalato) como também eliminar a matriz de cálculo pré-existente mesmo quando os animais foram mantidos com injeções contínuas de glioxilato. O tratamento da hiperoxalúria nem sempre é tão eficaz, pois os paciente lidam com restrições alimentares e não aderem ao tratamento clínico adequado, como a administração de piridoxina (2).

A Rubus idaeus pode ser uma alternativa adequada, pois é encontrada em muitos locais e especialmente se a decocção puder ser feita de forma caseira. Os estudos clínicos podem fornecer respostas juntamente com a determinação da dose ideal para humanos, seu impacto sobre o exame da urina de 24 horas e a presença de quaisquer efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

1. Miyaoka R, Monga M: Use of traditional Chinese medicine in the management of urinary stone disease. Int Braz J Urol. 2009; 35: 396-405.
2. Ortiz-Alvarado O, Miyaoka R, Kriedberg C.: Pyridoxine and dietary counseling for the management of idiopathic hyperoxaluria in stone formers. Urology. 2011 [Epub ahead of print]

Dr. Ricardo Miyaoka
Department of Urologic Surgery
University of Minnesota
1420 Delaware St. SE, (MMC 394)
Minneapolis MN 55455, USA
E-mail: miyao002@umn.edu

Página de Radiologia
International Braz J Urol
Vol 37 (2): 149-150, Março-Abril de 2011

Cistite Enfisematosa Micelial Complicando um Rim Transplantado

Erich K. Lang, Ernest Rudman, Karl Zhang, Daniel Thorner, Amer Hanano

Departamento de Radiologia e Urologia, SUNY Downstate Medical School, Brooklyn, N.Y

RESUMO

Este homem de 44 anos , branco, apresentou febre, calafrios e dor no enxerto renal. Os sintomas intensificaram-se por 3 dias. Na admissão, apresentava febre de 380C, pulso 110/min, PA 185/110, Hb 10,2, Ht 28, Leucócitos totais 16.200 (66% de polimorfonucleares), uréia 140 mg/dL, creatinina 3,8 mg/dL, glicemia 121 mg%.

O paciente apresentava história de hipertensão mal controlada durante 8 anos e havia sido transplantado devido a insuficiência renal crônica há 10 meses. O período pós-operatório foi complicado devido à presença de inúmeros episódios de infecção do trato urinário inferior, que foram tratados com amoxicilina e ciprofloxacin. Dois meses antes da admissão foi tratado devido a rejeição aguda e ainda estava recebendo tratamento imunossupressor. A cateterização com sonda de Foley drenou apenas 100 mL de urina purulenta. A análise da urina revelou 60 leucócitos /campo de grande aumento, bactérias, micélias e debris. A cultura de urina revelou E. Coli e identificou Aspergillus niger.

A tomografia computadorizada mostrou a presença de grande quantidade de gás na bexiga, dissecando a camada submucosa e estendendo-se para o espaço de Retzius. Observavam-se debris dispersos no gás. Uma massa grosseira envolvia a ponta da sonda de Foley. A massa e os debris eram causadas por um miceliatoma (Figura 1). Um corte tomográfico num nível discretamente superior demonstrava a extensão lateral da dissecção pelo gás do espaço pré-vesical. Ele também revelava o local de implante do ureter transplantado, que estava edemaciado (Figura 2). A reconstrução coronal mostrava um ureter extremamente edemaciado, com um pouco de gás dissecando a parede do ureter (Figura 3). Entretanto, observava-se um pouco de realce da fase parenquimatosa do rim transplantado, sugerindo viabilidade.

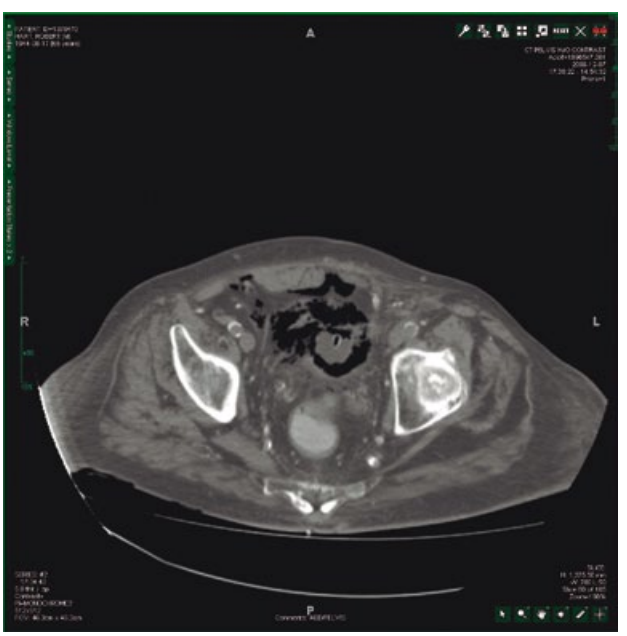


Figura 1: *Gás em grande quantidade na bexiga, dissecando a camada submucosa e estendendo-se para o espaço de Retzius.*

A cirurgia aberta para drenagem do espaço de Retzius foi imediatamente proposta. Utilizou-se tratamento antibiótico agressivo com ciprofloxacin e anfotericina B por via parenteral, assim como por instilação vesical. O ureter transplantado necrosado foi ressecado. O rim transplantado foi drenado por

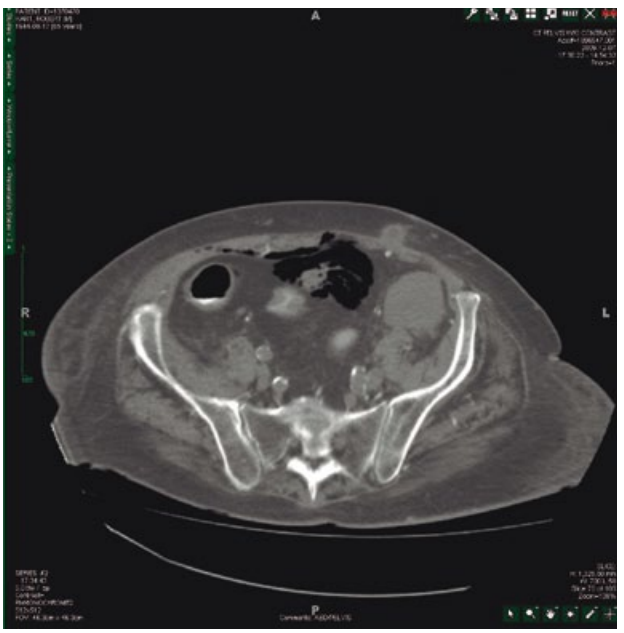


Figura 2: *Extensão lateral da dissecção pelo gás no espaço pré-vesical.*

Figura 3: *Gás dissecando o ureter.*

nefrostomia percutânea. Posteriormente, realizou-se uma ureteropielostomia, utilizando-se o ureter nativo intacto para restabelecer a drenagem para a bexiga.

Somente poucos casos de cistite enfisematosa em rins transplantados foram relatados (1,2). A presença de infecção formadora de gás num paciente submetido a imunossupressão de manutenção aumenta ainda mais o risco de cistite enfisematosa (mortalidade de até 20%), e necessita de dianóstico imediato e tratamento clínico e cirúrgico agressivos (1).

REFERÊNCIAS

1. Sampathkumar, K., Murali, TR, Sooraj, YS, Mahaldar AR: Enphysematous prostatitis in renal transplant. Indian J Urol, 2007;23:476-8.
2. Fujita, S, Watanabe, J, Reed, AI, Hemming AW, Solis D, Netzel Tc et al: Case of emphysematous pyelonephritis in a renal allograft. Clin Transplant. 2005;19:559-62.

Endereço para Correspondencia:
Dr. Erich K. Lang
Departments of Urology and Radiology
SUNY, Downstate Health Science Center
455 Lenox Road
Brooklyn, NY, 11203, USA
E-mail: erich.lang@downstate.edu

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

Ricardo Miyaoka
State University of Campinas
Campinas, SP, Brazil

Manoj Monga
University of Minnesota
Edina, MN, USA

Adilson Prando
Vera Cruz Hospital
Campinas, SP, Brazil

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

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

Vol 37 (2): 152-175, Março-Abril de 2011

CÁLCULO

Ureteroscopia flexível com imagens digitais de banda estreita para detecçao de carcinoma de células transicionais do trato urinário superior: experiência inicial

Traxer O, Geavlete B, de Medina SG, Sibony M, Al-Qahtani SM
Departamento de Urologia, Hospital Universitário Tenon, Universidade Pierre e Marie Curie, Paris, França.

J Endourol. 2011; 25: 19-23

Objetivo: Caracterizar a aparência das lesões normais e malignas do trato urinário superior nas imagens de banda estreita (NBI – "narrow-band imaging") utilizando o novo ureteroscópio flexível URF-V digital (DFU- "digital flexible ureteroscope") e determinar se as NBIs, utilizadas em conjunto com a luz branca (WL – "white light") , podem melhorar a detecção de malignidade.
Pacientes e Métodos: NBI e WL foram realizadas em 27 pacientes em nosso hospital universitário de ensino, 14 em casos conhecidos de carcinoma de células transicionais do trato urinário superior (CCTTUS) para seguimento (grupo A), e em 13 pacientes com suspeita inicial de câncer (grupo B). Inicialmente foi realizado o exame completo do sistema renal coletor sob luz branca, e a seguir com NBI pelo mesmo urologista. Foram realizadas biópsias de todas as lesões detectadas utilizando pinças de biópsia e que foram encaminhadas para exame por um patologista que desconhecia a descrição macroscópica da lesão. As interpretações patológicas foram a seguir comparadas com as imagens correspondentes obtidas com luz branca e NBI. Realizou-se vaporização a laser Holmium para todas as lesões aparentes.
Resultados: Subjetivamente, a NBI melhorou significativamente a visualização endoscópica dos tumores, fornecendo uma descrição detalhada de seus limites e da arquitetura vascular. Objetivamente, foram detectados por NBI 5 tumores adicionais (14,2%) em 4 pacientes, assim como limites estendidos de 3 tumores (8,5%) em 3 pacientes, nos quais os achados por WL foram considerados normais.
Conclusão: Este é um dos primeiros relatórios sobre NBI para CCTTUS. A partir deste estudo, recomendamos esta tecnologia como método diagnóstico valioso, pois aumenta consideravelnente a taxa de detecção do tumor em 22,7%, comparativamente a WL.

Comentário Editorial

As imagens por banda estreita (NBI) utilizam uma tecnologia de reforço da imagem óptica que aumenta o contraste entre os capilares e as superfícies dos tecidos. Este estudo estabelece a superioridade da capacidade destas imagens identificarem lesões e definirem os limites da doença. Outros autores relataram seu valor superior em relação a cistoscopia padrão para a detecção de tumores vesicais. Um dos achados mais importantes do presente estudo foi a de que em 3 pacientes (11%) as imagens tradicionais com luz branca NÃO detectaram câncer, enquanto a NBI forneceu o diagnóstico real. O impacto da detecção aumentada e da melhor definição das margens quanto a recidivas e progressão da doença reforçam a necessidade de investigação a longo prazo.

Dr. Manoj Monga
Diretor, Centro Stevan B. Streem de Endourologia e Doença Litiásica
Instituto Glickman de Urologia e Rim
Clínica Cleveland
Cleveland, Ohio, USA
E-mail: endourol@yahoo.com

Estudo randomizado prospectivo comparando litotripsia por ondas de choque (LECO) numa fase precoce (< 48 horas do início da dor em cólica) e numa fase tardia para cálculos sintomáticos do ureter superior: experiência de um único centro

Kumar A, Mohanty NK, Jain M, Prakash S, Arora RP
Departamento de Urologia
Vardhman Mahaveer Medical College and Safdarjang Hospital, Nova Delhi, India
J Endourol. 2010; 24: 2059-66

Bases e objetivo: O papel da litotripsia por ondas de choque (LECO) de emergência/precoce para o tratamento dos cálculos sintomáticos do ureter superior ainda não foi estabelecido. Realizamos uma comparação randomizada entre o tratamento precoce (<48 horas) vs. tardio (>48 horas) utilizando LECO para cálculos sintomáticos do ureter superior com menos de 1 cm para avaliar a viabilidade, segurança e eficácia da LECO precoce nesses pacientes.
Pacientes e Métodos: Foram incluidos neste estudo 160 pacientes consecutivos com um único cálculo radiopaco localizado no ureter superior <1cm, que apresentaram um episódio de dor lombar em cólica e que foram submetidos a tratamento entre Julho de 2008 e Junho de 2009 em nosso departamento. Os pacientes foram hospitalizados e randomizados em dois grupos: A: a LECO foi realizada nas primeiras 48 horas do início do episódio de dor (LECO precoce) utilizando um litotridor eletromagnético (Dornier Alpha Compact) juntamente com analgésicos e hidratação; grupo B: a LECO foi administrada após 48 horas (LECO tardia) juntamente com analgésicos e hidratação. A análise estatística foi aplicada a ambos os grupos em relação ao perfil demográfico dos pacientes, presença de hidronefrose, tempo de eliminação do cálculo, taxas de sucesso, número de sessões necessárias, procedimentos auxiliares, quociente de eficiência modificado (EQ – "efficiency quotient") e complicações.
Resultados: 80 pacientes foram sorteados para cada grupo. O tamanho médio do cálculo foi de 6,3 mm no grupo A vs. 7,5 mm no grupo B (P=0,52). A taxa de fragmentação do cálculo foi de 88,75% no grupo A vs. 91,2% no grupo B (P=0,35). A taxa de 3 meses livre de cálculos foi de 86,3% (69/80) para o grupo A vs. 76,2% (61/80) para o grupo B (P=0,34). O tempo médio para eliminação dos cálculos foi significativamente inferior no grupo A do que no grupo B (10,2 dias vs. 21,1 dias; P=0,01). O número de sessões necessárias no grupo A foi significativamente inferior do que no grupo B (1,3 vs. 2,7; P=0,01). A taxa de procedimentos auxiliares também foi significativamente inferior no grupo A que no grupo B (16,3% vs. 32,5%; P=0,001). O EQ modificado (em %) foi de 67,2 no grupo A vs. 59,4 no grupo B (P=0,21). A formação de "steinstrasse" e a necessidade de nefrostomia percutânea (NP) foram significativamente inferiores no grupo A (P:0,02 e P:0,01 respectivamente).
Conclusões: a LECO precoce (realizada dentro das 48 horas após o início da dor em cólica) é factível, segura e altamente eficaz no tratamento dos cálculos ureterais proximais sintomáticos < 1 cm, levando a menor número de sessões de LECO, menor tempo para eliminação dos cálculos, menor taxa de procedimentos auxiliares e menos complicações em comparação com a LECO tardia.

Comentário Editorial

Este estudo intrigante apoia a teoria de que o tratamento precoce dos cálculos ureterais obstrutivos deve ser considerado. Na verdade, para um cálculo do ureter proximal de 7 mm, existe apenas a chance de 30% de eliminação espontânea e a LECO in situ de urgência é uma excelente alternativa. A facilidade de agendamento e a autorização pelos convênios médicos parecem ser fatores limitantes para a implementação de tal protocolo. O impacto sobre o tempo de eliminação do cálculo

e o desenvolvimento de "steinstrasse" é evidente. O que não está claro é o impacto sobre as taxas de retratamento – o algoritmo seguido pelos autores quanto a reavaliação por imagem e retratamento a cada 24 horas de um paciente internado diverge da prática atual nos Estados Unidos aonde se utiliza o tratamento ambulatorial e a reavaliação por imagens a cada 2 semanas, permitindo a um maior número de pacientes a oportunidade de eliminação espontânea do cálculo. Do mesmo modo, a adição de alfa-bloqueadores a LECO para promover a expulsão do cálculo poderia alterar os achados deste estudo. Por último, a utilização de tratamento com taxas baixas (<60/min) pode resultar na formação de fragmentos menores e melhores resultados. Apesar destas limitações, o estudo estimulou nossos pensamentos – a intervenção precoce antes do desenvolvimento do edema ureteral e da hiperplasia da mucosa poderia melhorar os resultados.

Dr. Manoj Monga
Diretor, Centro Stevan B. Streem de Endourologia e Doença Litiásica
Instituto Glickman de Urologia e Rim
Clínica Cleveland
Cleveland, Ohio, USA
E-mail: endourol@yahoo.com

ENDOUROLOGIA E LAPAROSCOPIA

Resultados a longo prazo de um estudo prospective randomizado comparando adrenalectomia retroperitoneal endoscópica versus adrenalectomia total para o tratamento de tumores produtores de aldosterona

Fu B, Zhang X, Wang GX, Lang B, Ma X, Li HZ, Wang BJ, Shi TP, Ai X, Zhou HX, Zheng T
Departmento de Urologia, First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, República Popular da China
J Urol. 2011; 185: 1578-82

Objetivo: A indicação de adrenalectomia laparoscópica total ou parcial em pacientes com adenoma adrenal produtor de aldosterona permanece controversa. Comparamos a adrenalectomia laparoscópica retroperitoneal parcial e total para o tratamento de adenomas produtores de aldosterona num estudo multicêntrico prospectivo e randomizado.
Material e Métodos: Pacientes com adenomas adrenais produtores de aldosterona foram randomizados para a realização de adrenalectomia retroperitoneal laparoscópica parcial ou total. As características dos pacientes, os dados cirúrgicos, as complicações e os resultados clínicos pós-operatórios foram analisados estatisticamente.
Resultados: No período de julho de 2000 a março de 2004, 212 pacientes foram admitidos neste estudo, incluindo 108 e 104 pacientes que foram submetidos respectivamente a adrenalectomia total e parcial. Os dois grupos foram comparáveis quanto a idade e gênero dos pacientes, índice de massa corpórea e localização do tumor. A média de seguimento foi de 96 meses para cada grupo. Não foi necessária a conversão para cirurgia aberta em nenhum paciente e não foram registradas complicações maiores. A adrenalectomia parcial utilizou um tempo operatório menor do que a adrenalectomia total, mas não

houve diferença estatisticamente significativa. A perda intra-operatória de sangue na adrenalectomia parcial foi significativamente maior do que a do grupo submetido a adrenalectomia total ($p<0,05$), mas nenhum paciente necessitou de transfusão sanguínea. Todos os pacientes de ambos os grupos apresentaram melhora da hipertensão, e em todos a atividade da renina plasmática e da aldosterona retornaram ao normal após a cirurgia. Nenhum paciente necessitou de suplementação de potássio no período pós-operatorio. Ao final do seguimento, 32 pacientes do grupo da adrenalectomia total (29,6%) e 29 pacientes (27,9%) do grupo da adrenalectomia parcial estavam recebendo doses menores de antihipertensivos ao final do período de seguimento.
Conclusões: A adrenalectomia parcial laparoscópica retroperitoneal é uma técnica segura. Apresenta resultados terapêuticos semelhantes aos da adrenalectomia total em pacientes com aldosteronismo primário devido a aldosteronoma.

Comentário Editorial

Os autores compararam a adrenalectomia laparoscópica retroperitoneal parcial ou total para o tratamento do adenoma produtor de aldosterona num estudo multicêntrico randomizado prospectivo.O aldosteronismo primário apresenta maior taxa de complicações cardiovasculares, lesão de órgão alvo e síndrome metabólica do que a hipertensão essencial. A remoção laparoscópica do adenoma apresenta vantagens e benefícios preferíveis aos do tratamento clínico ou cirurgia aberta dos adenomas funcionantes. Os autores levantam uma questão importante e controversa quanto a adrenalectomia poupadora do órgão em pacientes com aldosteronismo primário devido à aldosteronoma. Ainda mais, questionam o papel da amostragem da veia adrenal como teste diagnóstico padrão-ouro para identificar o lado da secreção de aldosterona versus tomografia computadorizada de alta resolução. Os dados revelaram um total de 212 pacientes admitidos para o estudo, incluindo 108 que foram submetidos a adrenalectomia total e 104 a adrenalectomia parcial. Não houve conversão para cirurgia aberta ou transfusão sanguínea. Não foram observadas complicações maiores intra-operatórias e não houve recidiva tumoral durante o período médio de seguimento de 96 meses. Todos os pacientes de ambos os grupos apresentaram melhora da hipertensão e os níveis plasmáticos de atividade de renina e de aldosterona retornaram ao normal após a cirurgia. Entretanto, 32 dos 108 pacientes (29,6%) submetidos a adrenalectomia total permaneceram hipertensos com níveis normais de aldosterona após a cirurgia. A pressão arterial foi controlada com 20 ou 40 mg de nifedipina retard ao dia. Os pacientes submetidos a adrenalectomia parcial não necessitaram de medicação antihipertensiva após a cirurgia e 29 pacientes (27,9%) receberam uma dose diminuida ou menor de agentes antihipertensivos. Os autores concluiram que a adrenalectomia parcial para o tratamento de adenoma unilateral produtor de aldosterona é benéfico e pode preservar a função adrenal, evitando a necessidade eventual de reposições de esteróides. Ainda mais, a adrenalectomia parcial laparoscópica retroperitoneal é tecnicamente possível com resultados semelhantes aos da adrenalectomia total para pacientes com aldosteronismo primário devido a aldosteronoma.

Dr. Fernando J. Kim
Chefe da Urologia, Centro Médico de Denver.
Professor Associado, Univ. Colorado, Centro de Ciências da Saúde
Director da Oncologia Urológica Minimamente Invasiva, UCHSC Denver, Colorado, USA
E-mail: fernando.kim@dhha.org

O tamanho da próstata não está associado a recuperação da função sexual após prostatectomia radical minimamente invasiva

Ward NT, Parsons JK, Levinson AW, Bagga HS, Mettee LZ, Su LM, Pavlovich CP
Division de Oncologia Urológica, Moores Comprehensive Cancer Center, Universidade da California, San Diego, La Jolla, CA
Urology. 2011; 77: 952-6

Objetivos: Investigar a associação entre o peso da próstata e a recuperação da função sexual após a prostatectomia radical minimamente invasiva.
Métodos: No período entre abril de 2001 e setembro de 2007 , dois cirurgiões realizaram 856 prostatectomias radicais laparoscópicas consecutivas para o tratamento do câncer localizado da próstata. Os pacientes foram extratificados em três grupos de acordo com o peso prostático: <35 g, 35-70 g, e > 70g. Os resultados sexuais e urinários foram avaliados prospectivamente utilizando-se o questionário "Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)". Os pacientes que foram submetidos a técnica de preservação de nervos (unilateral ou bilateral) com dados pré-operatórios completos do EPIC, um escore mínimo pré-operatório de "Sexual Health Inventory for Men" ≥ 21, e um mínimo de 3 meses de dados do EPIC pós-operatório completos foram incluindos nesta análise.
Resultados: Dentre os 856 homens, 324 (38%) apresentavam dados completos e possíveis de serem avaliados e os critérios de inclusão para este estudo. No período pré-operatório, não se observaram diferenças estatísticas significativas entre os pesos da próstata e a função sexual avaliada pelo EPIC ou escores de preocupação ou a proporção de pacientes que praticava relações sexuais. No período pós-operatório, observamos retornos semelhantes do ponto de vista estatístico à função sexual de base do EPIC e escores de preocupação e participação em relações sexuais em todos os grupos subdivididos por peso em todos os momentos de avaliação. Os escores sexuais do EPIC e as proporções de pacientes que praticavam relações sexuais continuaram a aumentar ao longo dos 24 meses de pós-operatório, mas nenhum grupo recuperou a função pré-operatória em qualquer ponto de amostragem determinado.
Conclusões: O tamanho da próstata não está associado à recuperação pós-operatória da função sexual em homens submetidos a prostatectomia radical minimamente invasiva.
Comentário Editorial

Os autores investigaram a associação de peso da próstata com a recuperação da função sexual após prostatectomia radical minimamente invasiva. Dois cirurgiões realizaram consecutivamente 856 prostatectomias radicais laparoscópicas para o tratamento do câncer da próstata clinicamente localizado. Os pacientes foram extratificados de acordo com o peso da próstata. Os resultados urinários e sexuais foram avaliados prospectivamente utilizando-se o questionário "Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)" . Os pacientes que foram submetidos a cirurgia poupadora de nervos (uni ou bilateral) com dados pré-operatórios completos do EPIC foram incluidos no estudo.

Possivelmente, próstatas de maior tamanho podem apresentar maiores desafios técnicos e afetar adversamente os resultados de curto e longo prazo dos questionários sexuais e sobre a qualidade de vida validados após prostatectomia laparoscópica. Entretanto, este estudo demonstrou, em todos os pacientes, padrões semelhantes de recuperação dos escores sexuais e de qualidade de vida, independentemente do tamanho da próstata após a cirurgia, e uma diminuição imediata da

função sexual e um aumento da preocupação sexual seguidos por uma recuperação gradual até os dados de base individuais iniciais. Apesar de todos os pacientes apresentaram um declínio imediato da participação em relações sexuais seguido por um retorno gradual para a situação de base, não houve diferença estatística entre os diferentes grupos de tamanhos da próstata e a recuperação da função sexual, preocupação ou relação sexual. Finalmente, os autores enfatizam a importância dos questionários validados mais abrangentes, tais como EPIC versus IIEF-5.

Dr. Fernando J. Kim
Chefe da Urologia, Centro Médico de Denver.
Professor Associado, Univ. Colorado, Centro de Ciências da Saúde
Director da Oncologia Urológica Minimamente Invasiva, UCHSC Denver, Colorado, USA
E-mail: fernando.kim@dhha.org

IMAGEM

Os coeficientes de difusão aparentes observados nas imagens de ressonância magnética 3-t estão associados aos fatores de risco clínicos para o câncer da próstata?

Turkbey B, Shah VP, Pang Y, Bernardo M, Xu S, Kruecker J, Locklin J, Baccala AA Jr, Rastinehad AR, Merino MJ, Shih JH, Wood BJ, Pinto PA, Choyke PL
Programa de Imagem Molecular, Centro para Oncologia Intervencionista, Instituto Nacional do Câncer, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Radiology. 2011; 258: 488-95

Objetivo: Investigar se os coeficientes de difusão aparentes (ADC – "apparent diffusion coefficients") originados nas imagens de ressonância magnética (RNM) baseadas em difusão 3-T correlacionam-se com o risco clínico de câncer da próstata em pacientes com tumores que são visíveis nas imagens de ressonância, tomando-se como referência biópsias guiadas por imagens de ressonância magnética/ultrassonografia transretal.

Materiais e Métodos: Quarenta e oito pacientes consecutivos (idade média 60 anos, valor mediano do antígeno prostático específico 6,3 ng/mL) submetidos a imagem por difusão durante RNM 3-T com "coil" endoretal foram incluidos nesta revisão institucional retrospectiva, num estudo aprovado, e cada paciente assinou um consentimento informado. Os pacientes foram submetidos a biópsia de próstata guiada por imagens de RNM/ultra-sonografia transretal. As médias dos ADCs dos tumores-alvo cancerígenos foram correlacionadas com os escores de risco clínico de Gleason e D'Amico. A taxa real do grupo de risco e o valor preditivo do ADC médio para classificação do tumor de acordo com seu escore de risco clínico de D'Amico foi determinada utilizando-se análises lineares das características de operação do equipamento.

Resultados: Observou-se uma correlação significativa negativa entre as médias de ADCs dos tumores na zona periférica e seus escores de Gleason (P=0,003; Spearman p= -0,60) e dos escores de

risco clínico de D'Amico (P<0,0001; Spearman p= -0,69). Os ADCs puderam distinguir tumores na zona periférica com risco clínico intermediário a alto daqueles com baixo risco clínico, com uma taxa correta de classificação de 0,73.
Conclusão: Existe uma correlação negativa significativa entre ADCs e os escores de risco clínico Gleason e D'Amico. Deste modo, os ADCs podem ser úteis para a previsão da agressividade do câncer da próstata. Material suplementar:
http://radiology.rsna.org/lookup/suppl/doi:10.1148/radiol.10100667/-/DC1

Comentário Editorial

Os autores demonstraram que as imagens por difusão de ressonância magnética 3T endoretal (D-WMRI = 3T diffusion-weighted MR imaging) e os coeficientes de difusão aparentes (ADCs) podem ser úteis para a avaliação da agressividade do câncer de próstata da zona periférica que são visíveis através de imagens convencionais T2. Observou-se uma correlação negativa significativa entre os coeficientes de difusão aparentes médios (ADCs) dos cânceres da próstata na zona periférica e seus escores de risco clínico Gleason e D'Amico. Como já conhecido, as imagens D-WMRI dependem do movimento Browniano da água nos tecidos biológicos. Como os tecidos cancerígenos prostáticos apresentam maior celularidade e fibrose do que o tecido não-canceroso, observa-se restrição do movimento Browniano da água nos tecidos, que é quantificada pela medida dos valores de ADCs. Neste artigo, observou-se que o ADC médio dos tumores teve uma correlação negativa significativa com os escores de Gleason, sendo observada uma diferença significativa também entre os valores médios de ADCs dos tumores de risco clínico intermediário e alto. Desta forma, os valores de ADCs obtidos de imagens D-WMRI endoretais 3T foram significativamente inferiores nos cânceres da próstata com risco clínico intermediário e alto e escores de Gleason altos. De acordo com seus resultados, pode-se utilizar mapas de ADCs para avaliar a agressividade do câncer da próstata, potencialmente como um adjunto às informações de outras características clínicas (escore de Gleason, PSA, tamanho da lesão, estadio da lesão) para auxiliar a selecionar candidatos para observação e acompanhamento e para eventualmente encaminhar estes pacientes para novas biópsias.

Este estudo apresentou algumas limitações. Inicialmente, avaliaram o papel da D-WMRI apenas em pacientes com câncer da próstata na zona periférica. Pacientes com câncer na zona de transição não foram incluidos. Em segundo lugar, os autores utilizaram um sistema doméstico de quantificação dos valores de ADCs dos cânceres de próstata, fazendo com que a comparação com outros estudos semelhantes, que utilizaram sistemas comerciais de medida de ADCs não fosse possível. Em terceiro lugar, compararam apenas os achados observados nas imagens T2 convencionais e DWI. Foi demonstrado que a avaliação do câncer da próstata por RNM é melhor obtida com a combinação dos resultados de estudos multiparamétricos (imagens convencionais T2, espectroscopia, imagens por difusão e estudos de contraste por perfusão).

Dr. Adilson Prando
Chefe do Departamento de Radiologia e do Diagnóstico por Imagem
Hospital Vera Cruz
Campinas, São Paulo, brasil
E-mail: adilson.prando@gmail.com

Papel do US intra-operatório na decisão entre nefrectomia parcial ou radical

Secil M, Elibol C, Aslan G, Kefi A, Obuz F, Tuna B, Yorukoglu K
Departmento de Radiologia, Dokuz Eylul University, Faculdade de Medicina, Izmir, Turkey

Radiology. 2011; 258: 283-90

Objetivo: Investigar o efeito dos achados da ultra-sonografia intra-operatória (US) sobre a decisão do tipo de nefrectomia a ser realizada em pacientes com tumores renais que foram previamente avaliados por ressonância magnética (RNM), utilizando-se os resultados patológicos como padrão de referência.
Materiais e Métodos: O comitê de revisão institucional aprovou o protocolo de estudo e foram obtidos consentimentos informados. No período entre junho de 2008 e setembro de 2009, 44 pacientes (25 homens, 19 mulheres, com idade média 56,5 anos, variando de 28-76 anos) com 46 tumores renais foram avaliados prospectivamente, utilizando-se ultrassonografia intra-operatória para demonstrar a relação do tumor com o parênquima não tumoral intacto. Os achados da RNM pré-operatória foram retrospectivamente avaliados por dois radiologistas para determinar que tipo de cirurgia seria recomendada. O padrão de referência foram os resultados da revisão do patologista da macroscopia e dos relatórios pós-operatórios. Os observadores categorizaram suas decisões como se segue: grupo 1, deveriam ser (ou deveriam ter sido) submetidos a nefrectomia radical; grupo 2, poderia se tentar nefrectomia parcial (ou poderia ter sido tentada), e grupo 3, deveria ser realizada (ou deveria ter sido realizada) nefrectomia parcial.
Resultados: Foi realizada nefrectomia radical em 36 lesões. Em todos os casos, o observador intraoperatório ultra-sonografista e o patologista concordaram quanto a decisão de realizar (ou de ter sido realizada) nefrectomia radical ao invés de nefrectomia parcial. Os observadores 1 e 2 das RNMs consideraram excessiva a recomendação de nefrectomia em sete e quatro casos, respectivamente. Ao se comparar com os resultados de anatomia patológica, a correlação global do US intra-operatório foi de 0,991, e a correlação do observador RNM 1 foi de 0,786 e do observador 2 foi de 0,731.
Conclusão: US intra-operatório pode ser sugerido como um método valioso de exame para pacientes com tumores numa localização central, com suspeita de extensão para o seio renal, demonstrada por imagens de RNM. A íntima colaboração entre o urologista e o radiologista na avaliação do tumor renal pode reduzir a realização de nefrectomias radicais desnecessárias.

Comentário Editorial

Os autores revisaram sua experiência em 44 pacientes com tumores renais e compararam como as recomendações de diferentes radiologistas que avaliaram as imagens de RNM pré-operatórias e os estudos de US intra-operatórios impactaram na decisão do cirurgião entre realizar nefrectomia radical ou parcial. Os achados das RNM pré-operatórias e dos US intra-operatórios foram comparados com os exames macroscópicos dos patologistas e com os relatórios pós-operatórios.

Estudos anteriores demonstraram a utilidade da associação de estudos de TC pré-operatória e US intra-operatório. A correlação destes métodos é util para a localização de tumores centrais não-palpáveis, particularmente daqueles com extensão profunda. Neste estudo original, os autores compararam os resultados da RNM pré-operatória com o ultra-som intra-operatório em pacientes que foram submetidos a cirurgia renal aberta. Conforme mencionado pelos autores, a cirurgia aberta facilita o uso de probes convexos de US grandes, permitindo desta forma a visualização de todo o rim e de sua vasculatura. Transdutores menores, com menor campo de visão, seriam necessários, por exemplo, para

cirurgias laparoscópicas poupadoras de néfrons. Os autores demonstraram elegantemente que, quando as imagens de RNM pré-operatória demonstrarem suspeita de tumor central invadindo a gordura do seio renal, o uso de US intra-operatório é muito útil. Neste estudo, a precisão diagnóstica do US intra-operatório e da RNM para detecção de extensão do tumor para o seio renal foi de 98% e 70%, respectivamente. Concordamos com os autores de que a mesma superioridade do US intra-operatório também é observada quando são utilizadas imagens de TC no período pré-operatório. Do mesmo modo que em outros estudos, os autores ressaltam a importância da colaboração íntima entre o urologista e o radiologista para a obtenção de melhores resultados cirúrgicos, evitando, por exemplo, a realização de nefrectomia radical desnecessária.

O US intra-operatório para tumores renais também pode ser utilizado para identificar lesões satélites, avaliar a vasculatura peri-tumoral, determinar a invasão da veia renal e também para demonstrar a extensão cranial do trombo tumoral para dentro da veia cava inferior. A ablação por radiofrequência e a crioablação também podem ser controladas por ultra-som intra-operatório.

Dr. Adilson Prando
Chefe do Departamento de Radiologia e do Diagnóstico por Imagem
Hospital Vera Cruz
Campinas, São Paulo, brasil
E-mail: adilson.prando@gmail.com

PATOLOGIA

Programa de vigilância ativa para o câncer da próstata: atualização da experiência da Universidade de John Hopkins

Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, Walsh PC, Carter HB
The Johns Hopkins University School of Medicine, The James Buchanan Brady Urological Institute, and Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD
J Clin Oncol. 2011; 4. [Epub ahead of print]

Objetivo: Avaliação dos resultados de homens com câncer da próstata submetidos a vigilância ativa.
Pacientes e Métodos: Desde 1995, 769 pacientes com diagnóstico de câncer da próstata foram seguidos prospectivamente (mediana de seguimento 2,7 anos; variação de 0,01 a 15,0 anos) por vigilância ativa. Os critérios de inclusão foram tumores de risco muito baixo, definidos pelo estadio clínico (T1c), densidade do antígeno prostático específico < 0,15 ng/mL e achados de biópsia prostática (escore de Gleason ≤ 6, duas ou menos biópsias com câncer, e ≤ 50% de envolvimento por câncer de qualquer ponto). Recomendou-se intervenção curativa e reclassificação da doença com base nos critérios de biópsia. O resultado primário foi o de sobrevida livre de intervenção, e os resultados secundários incluiram taxas de reclassificação da doença e exclusão do programa. Os resultados foram comparados entre homens que apresentavam e que não apresentavam os critérios de risco muito baixo.
Resultados: A média de sobrevida livre de intervenção foi de 6,5 anos (variando de 0,0 a 15,0 anos) após o diagnóstico, e a proporção de homens que permaneceu livre de intervenções após 2, 5 e 10 anos

de seguimento foi de 81%, 59% e 41%, respectivamente. No geral, 255 homens (33,2%) foram submetidos a intervenção após 2,2 anos em média (variando de 0,6 a 10,2 anos) após a reclassificação pela biópsia. A proporção de homens que foram submetidos a intervenção curativa (P=0,026) ou que foram reclassificados por biópsia (P<0,001) foi significativamente inferior em homens que apresentaram os critérios de inclusão do que daqueles que não enquadraram-se para o estudo. Não houveram mortes por câncer da próstata.

Conclusão: A vigilância ativa com intenção curativa para homens cuidadosamente selecionados parece ser uma alternativa segura como atitude imediata. A limitação da vigilância para pacientes com risco muito baixo reduz a frequência de resultados ruins.

Comentário Editorial

Os autores estudaram os resultados de homens com câncer da próstata admitidos num programa de vigilância ativa que apresentavam ou não critérios de risco muito baixo. O risco muito baixo foi definido de acordo com as análises contemporâneas de Bastian et al de critérios de Epstein de câncer insignificante das biópsias por agulha: estadio clínico T1c, densidade do antígeno prostático específico < 0,15 ng/mL, escore de Gleason ≤ 6, duas ou menos biópsias com câncer, e ≤ 50% de envolvimento de cada biópsia.

Durante o período de seguimento, as proporções de homens que foram submetidos a intervenção curativa (p=0,026) ou reclassificação por biópsia (p<0,001) foram significativamente mais baixas em homens que enquadravam-se nos critérios de risco muito baixo. Não houveram também mortes por câncer da próstata neste grupo de pacientes.

Os autores concluem que a vigilância ativa para homens cuidadosamente selecionados, limitada a pacientes com tumores de risco muito baixo de acordo com os critérios de Epstein para câncer insignificante, podem reduzir significativamente a frequência de resultados ruins.

Referência

1. 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, Brazil
E-mail: athanase@fcm.unicamp.br

Vasculite Testicular: uma série de 19 casos

Brimo F, Lachapelle J, Epstein JI
Departamento de Patologia, McGill University Health Center, Montreal, Canada

Urology. 2011; 16. [Epub ahead of print]

Objetivos: Tendo em vista o reduzido número de casos relatados, desconhece-se o quando frequentemente a vasculite testicular apresenta-se de forma isolada ou como doença sistêmica.

Métodos: Relatamos 19 casos (15 ambulatoriais e 4 internados) de infarto testicular localizado com vasculite associada, num período de 24 anos.
Resultados: Todos foram oriundos de espécimes de orquiectomia; em 16 casos dispunha-se de informações clínicas detalhadas. A idade média foi de 38 anos. A apresentação clínica foi o de dor testicular em 13 e massa em 3 pacientes. A impressão pré-operatória foi a de câncer do testículo em 13 casos. Em todos os pacientes, observou-se infarto localizado do testículo associado a vasculite e não se identificou tumor em nenhum. A maioria dos casos (n=14) revelou características semelhantes a poliarterite nodosa (PAN) com inflamação necrotizante transmural de artérias pequenas e médias. Em 4 casos, a vasculite foi granulomatosa (2 necrotizantes, 2 não-necrotizantes) e em 1 caso foi linfocítica. Excluiu-se a etiologia infecciosa clinicamente e por colorações especiais. Em 4 pacientes subsequentemente confirmou-se vasculite sistêmica: um com PAN, um com vasculite de Wegener, um com vasculite não especificada e um com vasculite sistêmica subclínica. Dois dos 4 pacientes apresentaram vasculite tipo-PAN e 2 vasculite granulomatosa.
Conclusão: A vasculite testicular pode causar infarto localizado de imita clinicamente o câncer. Apesar da vasculite testicular ser um achado isolado na maioria dos pacientes, a associação com vasculite sistêmica não é rara (4/16, ou 25%), especialmente se a vasculite for granulomatosa (50% neste série). Todos os pacientes devem ser investigados clinicamente quanto a presença de doenças sistêmicas.

Comentário Editorial

Esta é uma grande série sobre uma condição rara no testículo. A vasculite testicular pode causar infarto localizado que clinicamente imita o câncer (1). A vasculite testicular pode ser um achado isolado; entretanto, na maioria dos pacientes, está associada a vasculite sistêmica. Todos os pacientes deveriam ser clinicamente investigados quanto a presença de doença sistêmica. Nesta série de 19 casos, a idade média foi de 38 anos e a maioria dos casos (n=14) apresentou características semelhantes a poliarterite nodosa com inflamação necrotizante transmural de pequenas e médias artérias (2). O patologista deve estar atento a esta condições e procurar por vasculite sempre que um paciente apresentar infarto do testículo sem história de torção ou trauma.

Referências

1. Atis G, Memis OF, Güngör HS, Arikan O, Saglican Y, Caskurlu T: Testicular polyarteritis nodosa mimicking testicular neoplasm. ScientificWorldJournal. 2010; 10: 1915-8.
2. Meeuwissen J, Maertens J, Verbeken E, Blockmans D: Case reports: testicular pain as a manifestation of polyarteritis nodosa. Clin Rheumatol. 2008; 27: 1463-6.

Dr. Athanase Billis
Professor Titular de Patologia
Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP
Campinas, São Paulo, Brasil
E-mail: athanase@fcm.unicamp.br

ONCOLOGIA UROLÓGICA

Dissecção de linfonodos no momento da nefrectomia radical para o tratamento de carcinoma de células renais de células claras de alto risco: indicações e recomendações para condutas cirúrgicas

Crispen PL, Breau RH, Allmer C, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, Blute ML
Departamento de Urologia, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.

Eur Urol 2011;59:18-23.

Fundamentos: Estudos observacionais sugerem que uma proporção de pacientes com metástases ganglionares beneficiar-se-á da dissecção de linfonodos (LD) no momento da nefrectomia para o tratamento de carcinoma de células renais de células claras (CCR).

Objetivo: Nosso intuito foi o de relatar a performance de cinco características patológicas identificadas previamente de alto risco avaliadas através do exame intra-operatório para prever a ocorrência de metástases ganglionares e propor um esquema de tratamento de LD baseado nas localizações dos linfonodos envolvidos.

Desenho, Local e Participantes: O estudo incluiu uma coorte histórica de pacientes consecutivos oriundos de uma única instituição que foram submetidos a LD em conjunto com a nefrectomia para o tratamento do CCR de células claras de alto risco entre 2002 e 2006.

Intervenções: Todos os pacientes foram submetidos a nefrectomia e LD.

Registros: Os pacientes foram considerados de alto risco para metástases ganglionares se duas ou mais características fossem identificadas durante a avaliação patológica intra-operatória do tumor primário: grau nuclear 3 ou 4, componente sarcomatóide, tamanho do tumor ≥ 10 cm, estadio tumoral pT3 ou pT4, ou necrose tumoral de coagulação. Baseados nestas características, a LD foi realizada na época da nefrectomia, e os números e locais das metástases ganglionares regionais foram registrados para cada paciente.

Resultados e Limitações: Dos 169 pacientes de alto risco, 64 (38%) apresentaram metástases ganglionares. Todos os pacientes com metástases ganglionares apresentaram envolvimento ganglionar dentro dos locais linfáticos primários de cada rim antes do envolvimento dos gânglios que recobriam o grande vaso contralateral. Um fator limitante do estudo é a falta de padronização da LD realizada ao longo do período de estudo.

Conclusões: As características patológicas dos tumores renais estão associadas com o risco de metástases ganglionares regionais e outras que parecem progredir ao longo da drenagem primária de cada rim. Baseados nesses achados, recomendamos que ao se realizar LD os linfonodos do vaso maior ipsilateral e da região interaortocava sejam removidos desde o diafragma até a artéria ilíaca comum.

Comentário Editorial

A zona de envolvimento das metástases ganglionares e a extensão da dissecção ganglionar no câncer renal não são muito bem definidas. Os autores relatam uma coorte histórica de pacientes com câncer renal de alto risco e demonstram a extensão das metástases ganglionares. Diversas conclusões clínicas importantes poder ser tomadas a partir destes dados. Em primeiro lugar, em 66% dos pacientes com metástases ósseas, em cerca de um terço das metástases ganglionares não houve suspeita dessa metástase. Fica claro então que a LD deve ser realizada em todos os pacientes com alto risco. Mas em que extensão? De modo interessante, 45% dos pacientes com metástases

não apresentaram envolvimento dos linfonodos perihilares. Ainda, nenhum paciente com tumor do lado direito apresentou metástases peri-aórticas sem outro envolvimento retroperitoneal, e nenhum paciente com tumor do lado esquerdo apresentou envolvimento da cava sem envolvimento dos linfonodos para-aórticos ou interaortocavais.

Deste modo, a recomendação cirúrgica para os tumores de alto risco em pacientes com tumores do lado direito é a de remoção de todos os gânglios para-cavais e interaortocavais. Para os tumores do lado esquedo, deve-se remover os gânglios para-aórticos e interaortocavais.

Dr. Andreas Bohle
Professor de Urologia
HELIOS Agnes Karll Hospital
Bad Schwartay, Alemanha
E mail: boehle@urologie-bad-schwartau.de

Quimioimunoterapia intravesical sequencial com mitomicina C e bacilo Calmette-Guérin e com bacilo Calmette-Guérin isolado em pacientes com carcinoma in situ da bexiga: resultados do estudo fase 2 randomizado do grupo geniturinário EORTC (30993)

Oosterlinck W, Kirkali Z, Sylvester R, Silva FC, Busch C, Algaba F, Collette S, Bono A
Departamento de Urologia, Ghent University Hospital, Ghent, Bélgica
Eur Urol 2011; 59:438-46.

Fundamentos: O bacilo Calmette-Guérin (BCG) é o tratamento intravesical de escolha para o carcinoma in situ (CIS).
Objetivo: Nosso propósito foi o de investigar se o uso sequencial de mitomicina C (MMC) associada a BCG após a ressecção transuretral (RTU) vale a pena ser mais estudado para o tratamento de pacientes com câncer vesical não invasivo da camada muscular com CIS.
Desenho, Local e Participantes: Num estudo fase 2 não comparativo, 96 pacientes com CIS primário/secundário/associado da bexiga foram randomizados para tratamento sequencial com MMC + BCG ou BCG isolado após RTU.
Intervenção: Os pacientes receberam 6 instilações semanais de MMC seguidas por 6 instilações semanais de BCG ou 6 instilações semanais de BCG, 3 semanas de descanso, e 3 outras semanas de instilações com BCG. Os pacientes que responderam completamente receberam 3 instilações semanais de manutenção aos 6, 12, 18, 24 , 30 e 36 meses de acordo com a randomização inicial.
Registros: Os pontos finais do tratamento foram a taxa de resposta completa (RC) na primeira cistoscopia de controle realizada 16-18 meses após o início do tratamento, o intervalo livre de doença, a sobrevida geral e os efeitos colaterais.
Resultados e Limitações: 96 pacientes foram randomizados, 48 em cada grupo de tratamento. 10 pacientes foram inelegíveis, e 3 não iniciaram o tratamento. Em todos os pacientes randomizados, as taxas de RC com MMC + BCG e BCG isolado foram de 70,8% e 66,7% respectivamente. Em 83 pacientes elegíveis que iniciaram o tratamento, as taxas de RC foram de 75,6% e 73,8% respectivamente. Baseados num seguimento médio de 4,7 anos, 25 pacientes (52,1%) que receberam MMC + BCG e 22 pacientes (45,8%) que receberam BCG isolado estavam livres de doença. 12 pacientes

suspenderam o tratamento devido a toxicidade: 3 durante a indução (2 com MMC+BCG e 1 com BCG isolado) e 9 durante o período de manutenção (3 MMC+BCG e 6 BCG isolado).
Conclusões: No tratamento de pacientes com CIC, quimioimunoterapia sequencial com MMC + BCG apresentou toxicidade aceitável. As taxas de RC e livre de doença foram semelhantes aquelas do grupo que recebeu BCG isolado e de outras publicações prévias sobre quimoimunoterapia sequencial.
Registro do Estudo: Este estudo foi registrado na base de dados dos estudos clínicos do "US National Cancer Institute" (protocolo ID: EORTC-30993).
http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspc?cdrid=68869&version=HealthProfessional&protocolsearchid=7920643.

Comentário Editorial

O carcinoma in situ da bexiga é relativamente raro, porém é uma doença agressiva e com poucas opções de tratamento. O uso do BCG intravesical provou-se melhor do que a quimioterapia em diversos estudos. Os autores procuraram esclarecer se a combinação de ambos melhoraria o resultado. De forma interessante, utilizaram um método estatístico não usual e afirmaram que seu estudo era não comparativo de fase 2, no qual a randomização não foi realizada com o propósito de comparar tratamentos, mas sim o de fornecer uma avaliação simultânea dos dois tratamentos. Desta forma, não foram atribuidos valores de p para os pontos finais.

As diferenças entre ambos os braços de tratamento foram pequenas, se é que houveram. Os efeitos colaterais foram principalmente locais e não foram graves. 48,6% dos pacientes apresentaram recidiva após 5 anos com o uso de BCG+MMC versus 56,4% com BCG isolado.

Os autores concluem corretamente que o presente estudo e os dados da literatura não apoiam o uso de quimioterapia intravesical sequencial e BCG para o tratamento de CIS.

Ainda, este desenho e condução do estudo mostram que existem alternativas interessantes para uso em grande escala de estudos randomizados, desde que aplicadas cuidadosamente.

Dr. Andreas Bohle
Professor de Urologia
HELIOS Agnes Karll Hospital
Bad Schwartau, Alemanha
E mail: boehle@urologie-bad-schwartau.de

Efeito da dutasterida nas taxas de biópsia da próstata e no diagnóstico do câncer da próstata em homens com sintomas do trato urinário inferior e próstatas aumentadas no estudo combinado de avodart e tamsulosina

Roehrborn CG, Andriole GL, Wilson TH, Castro R, Rottmaster RS
Departamento de Urologia, UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA
Eur Urol 2011;59:244-9.
Fundamentos: Demonstrou-se uma redução do risco relativo de 23% (RR) do câncer de próstata (CaP) em homens que estavam recebendo dutasterida no estudo de 4 anos "Redução dos Casos de

Câncer da Próstata pela Dutasterida", nos quais as biópsias dependeram de protocolos.
Objetivo: Nosso propósito foi o de explorar a redução do risco de CaP em homens com hiperplasia benigna da próstata (HBP) no estudo "Combinação de Avodart e Tamsulosina (CombAT)", no qual as biópsias foram realizadas para confirmação dos casos.
Desenho, Local e Participantes: CombAt foi um estudo paralelo randomizado duplo-cego de 4 anos de 4844 homens ≥ 50 anos com HPB clinicamente diagnosticada moderada a grave, IPSS ("International Prostate Symptom Score") ≥12, volume da próstata ≥ 30 mL, e antígeno prostático específico sérico (PSA) de 1,5 a 10 ng/mL. Os homens foram submetidos a dosagens anuais de PSA e toque retal, e as biópsias foram realizadas para confirmação.
Intervenção: Todos os pacientes receberam tamsulosina 0,4 mg/dL, dutasterida 0,5 mg/d ou uma combinação de ambos.
Registros: O ponto final primário era a incidência de CaP. Os pontos finais secundários foram as taxas de biópsia prostática e os escores de Gleason na neoplasia.
Resultados e Limitações: A dutasterida (isolada ou em combinação com a tamsulosina) foi associada à redução do diagnóstico de 40% RR de CaP em comparação com a monoterapia com tamsulosina (95% intervalo de confiança, 16-57%; p=0,002) e redução de 40% nas chances de biópsia. Reduções semelhantes foram observadas para neoplasias com escore de Gleason de baixo ou de alto grau. A taxa de biópsias nos grupos que receberam dutasterida tenderam a uma maior eficácia diagnóstica (combinação: 29%, dutasterida: 28%, tamsulosina: 24%). Uma limitação foi a falta de padronização da abordagem diagnóstica e estadiamento do CaP.
Conclusões: A dutasterida, isolada ou em combinação com a tamsulosina, reduziu significativamente o risco relativo do diagnóstico de CaP em homens com HPB que estavam sendo submetidos a controle anual com PSA e toque retal. De forma consistente com a utilidade crescente do PSA para detecção do CaP, os homens que estavam recebendo dutasterida apresentaram uma taxa numericamente inferior de biópsias e uma maior eficácia para detecção de CaP.
Registro do Estudo: Clinicaltrials.gov identifier: NCT00090103
(http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00090103).

Comentário Editorial

Este relato de um grande estudo de dutasterida e/ou tamsulosina (CombAT) focaliza a coorte de homens nos quais a biópsia foi realizada para confirmação (suspeita de câncer da próstata, CaP).

Os homens receberam dutasterida, tamsulosina ou ambas as drogas. Assim, os resultados do grupo que recebeu tamsulosina podem ser tomados como grupo controle quanto ao efeito da dutasterida. CaP foi detectado em 2,3% no grupo combinado, em 2,6% no grupo da dutasterida e em 3,9% no grupo da tamsulosina. Estes achados podem não ser impactantes mas, no braço da dutasterida, houve redução absoluta de 1,5% e de 40% do risco relativo. Ainda mais interessante, a soma dos escores de Gleason não foram estatisticamente diferentes entre os grupos (os escores médios de Gleason foram de 6,3 no grupo combinado; 6,8 no grupo da dutasterida e 6,7 no grupo da tamsulosina; p=0,12). Em conclusão, estes dados ressaltam a utilidade clínica da dutasterida e um passo importante para a redução do risco de câncer da próstata.

Dr. Andreas Bohle
Professor de Urologia
HELIOS Agnes Karll Hospital
Bad Schwartau, Alemanha
E mail: boehle@urologie-bad-schwartau.de

A enucleação simples é equivalente à nefrectomia parcial tradicional no tratamento do carcinoma de células renais: resultados de um estudo comparativo, retrospectivo, não randomizado

Minervini A, Ficarra V, Rocco F, Antonelli A, Bertini R, Carmignani G, Cosciani Cunico S, Fontana D, Longo N, Martorana G, Mirone V, Morgia G, Novara G, Roscigno M, Schiavina R, Serni S, Simeone C, Simonato A, Siracusano S, Volpe A, Zattoni F, Zucchi A, Carini M
Membros do Projeto SATURN – LUNA Foundation. Universidade de Florença, Florença, Itália.
J Urol 2011; 185:1604-10.

Objetivo: A excisão do tumor renal com substancial margem de parênquima saudável é considerada hoje em dia o técnica padrão-ouro para a nefrectomia parcial. Entretanto, a enucleação simples mostrou resultados excelentes em algumas séries retrospectivas. Comparamos os resultados oncológicos após nefretomia parcial padrão e enucleação simples.
Materiais e Métodos: Analisamos retrospectivamente 982 pacientes submetidos a nefrectomia parcial padrão e 537 a enucleação simples para o tratamento de carcinoma de células renais localizado em 16 centros acadêmicos entre 1997 e 2007. Os principais objetivos deste estudo foram a recidiva local e as taxas de sobrevida livre da doença específica e específica do câncer. Utilizou-se o método Kaplan--Meier para calcular as funções de sobrevida e as diferenças foram avaliadas pelo modelo estatístico de log rank. Os modelos de regressão univariável e multivariável de Cox analisaram a sobrevida livre de progressão e a câncer-específica.
Resultados: As médias de seguimento dos pacientes submetidos a nefrectomia parcial tradicional e enucleação simples foram de 51 ± 37,8 e 54,4 ± 36 meses respectivamente (p= 0,08). As estimativas de progressão livre da doença aos 5 e 10 anos foram de 88,9% e 82% após a nefrectomia parcial tradicional, e 91,4% e 90,8% após enucleação simples (p=0,09). As estimativas de sobrevida câncer-específica aos 5 e 10 anos foram de 93.9% e 91,6% após nefrectomia parcial padrão, e 94,3% e 93,2% após enucleação simples (p=0,94). Sob uma análise multivariada, o uso da técnica poupadora de néfrons não foi um fator de previsão independente para sobrevida livre de progressão (HR 0,8, p=0,55) e câncer específica (HR 0,7, p= 0,53), quando ajustada para o efeito das outras co-variáveis.
Conclusões: Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo comparativo multicêntrico que revela equivalência oncológica entre a nefrectomia parcial tradicional e a enucleação simples.

Comentário Editorial

Neste estudo pioneiro, é fundamental enfatizar a importância da informação em relação aos limites da enucleação simples do tumor – essa poderia ser a mensagem para os leitores meticulosos com um visão menos otimista.

O principal ponto diz respeito ao significado clínico duvidoso da enucleação simples em termos de menor morbidade em relação aos custos de CSS mais grave para doenças com grau 4 de Fuhrman, mesmo se o grupo de enucleação tendeu a tratar menos doenças de alto grau neste estudo, claramente

revelando que uma margem adicional de parênquima renal sadio peritumoral é necessária para a obtenção de melhores resultados num seguimento curto no tratamento de tumores de alto grau.

Dadas as limitações das biópsias renais, que apesar de tudo têm melhorado progressivamente (1), seria essencial melhorar nossa capacidade de identificar pacientes com doença de alto grau e os com alto risco de mau resultado antes de se recomendar as enucleações de forma segura e universal.

Apesar deste estudo e de outros (que mostram uma pequena proporção de recidiva clínica de margem positiva (2)) encorajarem os urologistas a realizar cirurgia poupadora de néfrons, mesmo se a margem de ressecção proposta ficar perto ou tangenciar o sistema coletor ou o hilo renal, é necessário um seguimento rigoroso intenso e de longo prazo, em tais situações especiais, para evitar medidas de resgate de custo significativo e com muitos estudos de imagem seriados.

Ainda, podem ser necessários muitos anos para que as células neoplásicas residuais tornem-se clinicamente aparentes, já que a média anual de crescimento de massas visíveis radiograficamente pode ser de 0,13 cm/ano ou menos (3), com metástases raras mas com potencialidade real, recomendando o uso de seguimento mais prolongado.

Tendo em vista os benefícios cada vez mais claros da cirurgia poupadora de néfrons em termos de prevenção de doença renal crônica e sua morbidade cardiovascular associada e mortalidade potencial (4,5), desvios de seleção, variações na técnica e tamanho e localização do tumor podem dificultar a comparação da nefrectomia parcial tradicional e da enucleação.

Adicionalmente, é bem reconhecido o fenômeno de que, apesar do aumento da taxa de detecção e de tratamento de tumores pequenos, a mortalidade devido ao carcinoma de células renais não diminuiu (6), sugerindo um desvio nocivo do tempo, que agrupa o câncer de rim e da próstata; a maioria dos pacientes vai provavelmente morrer com o seu câncer do que devido a ele.

Mais estudos prospectivos randomizados, sem desvios de seleção e com técnicas padronizadas são necessários, assim como os avanços para identificação de tumores clinicamente significativos, para determinar quais massas renais necessitam de tratamento assim como a escolha correta em cada caso. Para o futuro, a pergunta a ser respondida seria: quando a enucleação é necessária e segura?

Referências

1. Remzi M, Marberger M: Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom, and how? Eur Urol. 2009; 55: 359-67.
2. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, Thuret R, Montorsi F, Karakiewicz PI, wt al.: Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. Eur Urol. 2010; 57: 466-71.
3. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al.: Active Surveillance of Small Renal Masses: Progression Patterns of Early Stage Kidney Cancer. Eur Urol. 2011; 1. [Epub ahead of print]
4. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al.: Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2006; 7: 735-40.
5. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P: Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovas-

cular outcomes? J Urol. 2009; 181: 55-61; discussion 61-2.
6. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK: Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst. 2006; 98: 1331-4.

Dr. Leonardo Oliveira Reis
Professor Assistente de Urologia
Universidade de Campinas, UNICAMP
Campinas, São Paulo, Brasil
E mail: reisleo@unicamp.br

Associação de hematúria microscópica e risco de câncer do trato urinário
Jung H, Gleason JM, Loo RK, Patel HS, Slezak JM, Jacobsen SJ
Departamento de Urologia, Kaiser Permanente Southern California, Los Angeles, California
J Urol 2011; 185:1698-703.

Objetivo: Em pacientes com hematúria, determinamos a incidência de câncer do trato urinário estratificado de acordo com a idade, gênero e grau de hematúria, e examinamos as principais recomendações atuais.
Materiais e Métodos: Realizamos um grande estudo retrospectivo baseado em uma subpopulação de pacientes submetidos a exame microscópico de urina entre 2004 e 2005 em uma grande organização de cuidados médicos. Os pacientes foram seguidos por 3 anos quanto à presença de câncer do trato urinário.
Resultados: Identificamos 772.002 pacientes submetidos a exame de urina durante o período do estudo. Após a exclusão dos casos de hematúria prévia, idade inferior a 18 anos, gravidez, infecção do trato urinário, pacientes internados e presença prévia de câncer do trato urinário, 309.402 pacientes foram encaminhados para análise, dos quais 156.691 apresentavam hematúria. A incidência global de 3 anos de câncer do trato urinário nos pacientes com hematúria foi de 0,68%. Idade mais elevada (superior a 40 anos OR 17,0, 95%CI 11,2-25,7), maior grau de hematúria (maior do que 25 hemácias por campo de grande aumento OR 4,0, 95% CI 3,5-4,5) e o gênero masculino (OR 4,8, 95% CI 4,2-5,6) foram associados ao maior risco de câncer. A definição de microhematúria da "American Urological Association" apresentou uma sensibilidade de 50%, especificidade de 84% e valor preditivo positivo de 1,3%.
Conclusões: A incidência de câncer do trato urinário é baixa mesmo entre indivíduos com microhematúria. Desta forma, as recomendações atuais não são adequadas. Já que a maior idade, o gênero masculino e a maior taxa de hematúria estão associados com um risco aumentado de câncer, estudos futuros poderiam avaliar estratégias que fosse dirigidas para estas populações.

Comentário Editorial

Apesar de ainda estar sob revisão, as últimas Recomendações para Melhor Prática da AUA ("AUA Best Practice Policy Recommendations") sugerem a avaliação dos pacientes que tenham apresentado pelo menos 2 exames de urina com 3 ou mais hemácias/campo de grande aumento num período de 12 meses, assim como daqueles com hematúria macroscópica (1). Os autores propuseram

a avaliação de pacientes com mais de 40 anos, com pelo menos 1 exame de urina com mais de 25 hemácias/campo de grande aumento.

Em comparação com o método da AUA, esta estratégia alternativa teria poupado 25.917 avaliações e detectado 6 mais casos de câncer do trato urinário. Comparativamente à abordagem da CUA (AUA restrita para pacientes > 40 anos) ela teria poupado 11.584 avaliações e detectado 16 mais casos.

A maior idade, a maior hematúria e o gênero masculino foram fatores previsores de câncer do trato urinário, de acordo com um protocolo mais restritivo baseado em exame doméstico de fita para identificar hematúria em um espectro limitado de idade (> 50 anos), que incluiu somente homens com um impacto comprovado benéfico sobre os casos positivos de câncer da bexiga (2).

Entretanto, estudos futuros serão muito melhorados se incluirem fatores de risco conhecidos como história de tabagismo, exposição ocupacional a químicos ou corantes, hematúria macroscópica, doença urológica, sintomas miccionais irritativos, infecção do trato urinário, abuso de analgésicos e irradiação pélvica, de forma randomizada da população em geral.

Ainda, contextos clínicos que podem confundir, como por exemplo menstruação, exercício intenso e casos de instrumentação recente do trato urinário devem ser excluídos, sendo também necessária a realização de citologia urinária, estudos de imagem do trato superior e cistoscopia para todos os pacientes, de forma a reunir as melhores evidências para uma atualização segura das recomendações propostas há 10 anos.

Referências

1. Grossfeld GD, Wolf JS Jr, Litwan MS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al.: Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. Am Fam Physician. 2001; 63: 1145-54.
2. Madeb R, Messing EM: Long-term outcome of home dipstick testing for hematuria. World J Urol. 2008; 26: 19-24.

Dr. Leonardo Oliveira Reis
Professor Assistente de Urologia
Universidade de Campinas, UNICAMP
Campinas, São Paulo, Brasil
E mail: reisleo@unicamp.br

NEUROUROLOGIA & UROLOGIA FEMININA

Efeito do tratamento com testosterona sobre os achados urodinâmicos e histopatomorfologia dos músculos do assoalho pélvico de ratas com incontinência urinária de esforço induzida experimentalmente

Mammadov R, Simsir A, Tuglu I, Evren V, Gurer E, Ozyyurt C.
Departamento de Urologia, Ege University School of Medicine, Izmir, Turquia
Int Urol Nephrol 2011;29. (Epud ahead of print)

Objetivo: Observou-se em estudos recentes que os receptores androgênicos estão localizados em grande quantidade nos músculos do assoalho pélvico. Nosso objetivo foi o de investigar o efeito da testosterona sobre os achados urodinâmicos e histopatomorfologia dos músculos do assoalho pélvico de ratas com incontinência urinária de esforço (IUE) induzida experimentalmente.
Materiais e Métodos: Vinte e oito fêmeas de ratas adultas foram randomizadas em quatro grupos: Grupo 1: ratas com IUE induzida e que receberam dose única de testosterona 30 dias após; Grupo 2: ratas com IUE induzida e que receberam uma única dose de testosterona na mesma sessão; Grupo 3: ratas com IUE induzida e que receberam uma injeção de soro fisiológico por via intramuscular 30 dias após, e Grupo 4: "sham group" (grupo manuseado, porém que não recebeu nenhuma medicação). Realizou-se o estudo urodinâmico e a avaliação histopatomorfológica dos músculos elevadores do ânus para demonstrar objetivamente o papel curativo e preventivo da testosterona no modelo experimental de IUE.
Resultados: Foram detectadas áreas miofibrosas nos grupos 1 e 2 significativamente maiores do que as do grupo controle ($p<0,001$). Um outro parâmetro foi o valor do ponto de pressão de perda na urodinâmica (PPP). Os valores do PPP nos grupos 1,2 e 4 foram significativamente mais altos do que aqueles do grupo 3 ($p<0,001$). As comparações dos resultados entre os grupos 1,2 e 4 não mostraram significância ($p>0,05$), o que indica que a testosterona fornece continência de modo semelhante ao grupo no qual não se realizou a secção do nervo ciático.
Conclusões: No presente estudo, demonstrou-se que a testosterona tem efeito preventivo e curativo nas ratas com IUE experimental.

Comentário Editorial

Os autores apresentam um estudo muito elegante que prova que o uso da testosterona exógena por via intramuscular eleva o nível de testosterona livre sérica e que restaura parcialmente a atrofia das fibras dos músculos estriados secundária a lesão do nervo ciático em ratas. Ainda, do ponto de vista clínico prospectivo, o estudo urodinâmico mostrou melhora do ponto de pressão de perda (PPP) das ratas tratadas, apesar da técnica de leitura lembrar mais um ponto de perda de pressão do detrusor do que um PPP real por Valsalva.

Este estudo reforça a idéia de que o efeito anabólico da testosterona pode ser útil para o tratamento não cirúrgico da IUE. Também podem estar implicados outros aspectos que não a hipertrofia muscular como, por exemplo, as alterações neurológicas e do tecido conjuntivo. Entretanto, deve-se observar que são necessários estudos clínicos para determinar a forma ideal de administração e formulação da testosterona, efeitos colaterais associados como distúrbios do humor e virilização, dose ideal e duração do tratamento.

Dr. Ricardo Miyaoka
Universidade Estadual de Campinas
Campinas, SP, Brasil
E mail: rmiyaoka@uol.com.br

Disfunção vesical hiperreativa e hiporreativa relacionam-se com alterações do ATP urotelial e da liberação de NO

Munoz A, Smith CP, Boone TB, Somogyi GT
Laboratório de Neurourologia, Scott Department of Urology, Baylor College of Medicine, One Baylor Plaza, Houston, TX 77030, USA
Neurochem Int 2011; 58:295-300.

ATP e NO são liberados do urotélio na bexiga. A hiperatividade do detrusor (HD) após lesão medular espinhal leva a níveis elevados de ATP e diminuidos de NO liberados pelo urotélio vesical. Nosso objetivo foi o de estudar a relação entre a liberação de ATP e NO em 1) bexigas de recém-diabéticos, um modelo vesical hiperreativo; e 2) bexigas "diuréticas", um modelo vesical hiporreativo. Para induzir diabetes mellitus, ratas receberam 65 mg/kg de estreptozocina EV. Para induzir ratas com diurese crônica, as mesmas foram alimentadas com sacarose 5%. Após 28 dias realizou-se cistometria aberta in vivo. O lavado vesical foi coletado para analisar a quantidade de ATP e NO liberados para a luz vesical. Para a análise in vitro de liberação de ATP e NO, utilizou-se uma câmara Ussing sendo perfundido Krebs hipoosmótico no lado urotelial da câmara. O ATP foi analisado com luminometria ou fluorometria-HPLC e o NO foi dosado com um analisador –NO Sievers. A liberação in vivo de ATP estava aumentada em bexigas diabéticas e não alterada em bexigas diuréticas. A liberação in vitro do urotélio seguiu o mesmo padrão. A liberação de NO não se alterou tanto in vivo quando in vitro nas bexigas hiperreativas, enquanto estava aumentada em bexigas hiporreativas. Observamos que a relação ATP/NO, que representava a transmissão sensitiva da bexiga, está alta na bexiga hiperreativa e baixa na bexiga hiporreativa. Em resumo, a liberação de ATP tem correlação positiva enquanto a liberação de NO apresenta correlação negativa com a frequência das contrações vesicais. A relação urinária ATP/NO pode ser um biomarcador clinicamente relevante para caracterizar a extensão da disfunção vesical.

Comentário Editorial

Munoz e colaboradores relataram a importância da relação urinária de ATP/NO como biomarcador da disfunção vesical. O óxido nítrico tem ganho importância nos últimos anos, já que se demonstrou que ele desempenha importante papel da atividade relaxante de diferentes tecidos musculares não estriados, incluindo bexiga, corpo cavernoso e paredes de vasos. O produto final da via nitroenergética é a ativação dos canais de cálcio, mas um passo antes desse, é o AMP cíclico, um elemento gatilho.

A compreensão dos mecanismos que envolvem a contração e o relaxamento vesicais a nível molecular abre novos horizontes para agentes terapêuticos e tratamentos farmacológicos. Não somente os doadores de NO podem ser armas promissoas para promover o relaxamento vesical, como também os estimuladores da guanilato ciclase NO-independentes podem tornar-se parte deste armamentário.

Referências

1. Stasch JP, Becker EM, Alonso-Alija C, Apeler H, Dembowsky K, Feurer A, et al.: NO-independent regulatory site on soluble guanylate cyclase. Nature. 2001; 410: 212-5.

2. Báu FR, Mónica FZ, Priviero FB, Baldissera L Jr, de Nucci G, Antunes E: Evaluation of the relaxant effect of the nitric oxide-independent soluble guanylyl cyclase stimulator BAY 41-2272 in isolated detrusor smooth muscle. Eur J Pharmacol. 2010; 637: 171-7.

Dr. Ricardo Miyaoka
Universidade Estadual de Campinas
Campinas, SP, brasil
E mail: rmiyaoka@uol.com.br

UROLOGIA PEDIÁTRICA

Fatores de risco de progressão de progressão para doença renal em estadio final de crianças com válvulas de uretra posterior

Ansari MS, Gulia A, Srivastava A, Kapoor R
Departamento de Urologia e Transplante Renal, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India

J Pediatr Urol. 2010; 6: 261-4

Objetivo: Identificar as variáveis que afetam o resultado renal a longo prazo de crianças com válvulas de uretra posterior (VUP).
Materiais e Métodos: Análise retrospectiva de 260 crianças com VUP que foram submetidas a ablação das valvas no período de 1992-2008 em nosso centro de cuidados terciário. Os seguintes fatores de risco para progressão para insuficiência renal crônica (doença renal em estadio final - IRC) foram analisados: valor basal de creatinina sérica maior que 1,0 mg/dL, grau bilateral 3 ou superior da VUP ao diagnóstico, infecções do trato urinário com febre recorrente, e disfunção miccional grave. Os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles que desenvolveram IRC (grupo 1) e aqueles que não desenvolveram (grupo 2).
Resultados: Quarenta pacientes (17,62%) apresentaram valor basal de creatinina > 1,0 mg/dL. Na época da apresentação inicial, observou-se refluxo vesico-ureteral de alto grau em 63,1% e 33,5% dos grupos 1 e 2, respectivamente (P=0,002). No geral, 77 (34%) meninos desenvolveram infecções do trato urinário: 37,03% e 33,5% nos grupos 1 e 2, respectivamente (P=1). Cinquenta e nove pacientes (26%) apresentavam disfunção vesical grave: 77,8% e 19% nos grupos 1 e 2, respectivamente (P<0,0001). Vinte e sete pacientes (11,89%) apresentaram progressão para IRC, numa média de idade de 11,21 anos (5-16). Através de análise univariada, as variáveis preditoras de risco foram: o valor basal de creatinina sérica superior a 1 mg/dL (P<0,0001), refluxo vesico-ureteral de alto grau (P=0,002) e disfunção vesical grave (P<0,0001). Através de análise multivariada de regressão logística, o valor basal de creatinina sérica superior a 1 mg/dL (OR 23,79;CI8,20-69,05) e a disfunção vesical grave (OR 5,67; CI 1,90-16,93) foram fatores de risco preditivo independentes para progressão para IRC.
Conclusões: O valor basal sérico de creatinina e a disfunção vesical são os principais fatores que afetam o resultado renal a longo prazo de casos com VUP. A identificação e o tratamento precoces da

disfunção vesical desta forma pode ser benéfico.

Comentário Editorial

Este artigo analisou uma grande série de crianças com válvula de uretra posterior para identificar os fatores de risco para doença renal em estadio final (IRC). Os pacientes foram seguidos por uma média de 7,2 anos. Um total de 227 pacientes foram eleitos para inclusão nesta revisão. Os autores avaliaram a idade na apresentação, o valor basal de creatinina sérica, a presença de refluxo de alto grau, a presença de infecções febris recorrentes do trato urinário, e a disfunção vesical como variáveis. 30% dos pacientes desenvolveram insuficiência renal e 12% progrediram para doença renal em estadio final (IRC). Na análise univariada, os fatores de risco encontrados foram creatinina sérica basal superior a 1 mg/dL, refluxo bilateral de alto grau e disfunção vesical grave. Entretanto, na análise multivariada, somente a creatinina sérica basal superior a 1 mg/dL e a disfunção vesical grave foram fatores preditivos de progressão para doença renal em estadio final.

A força deste estudo reside no grande número de pacientes acompanhados em uma única institutição. Certamente o seguimento a longo prazo provavelmente mostraria um maior número de pacientes que progrediriam para doença renal em estadio final. Os achados são concordantes com outras grandes séries recentemente publicadas, que também mostraram que a disfunção vesical e a creatinina basal são os únicos fatores de risco independentes para progressão para doença renal em estadio final utilizando análise multivariada (1). Enquanto o nível basal de creatinina sérica não é um fator de risco modificável, a disfunção vesical certamente pode ser agressivamente tratada nestes pacientes de risco. Ainda resta avaliar se o tratamento agressivo precoce da disfunção vesical impacta no resultado final.

Referência

1. DeFoor W, Clark C, Jackson E, Reddy P, Minevich E, Sheldon C: Risk factors for end stage renal disease in children with posterior urethral valves. J Urol. 2008; 180(4 Suppl): 1705-8; discussion 1708.

Dr. M. Chad Wallis
Divisão de Urologia Pediátrica
University of Utah Salt Lake City, Utah, USA
E-mail: chad.wallis@hsc.utah.edu

Segurança da litotripsia extracorpórea por ondas de choque para o tratamento da urolitíse em pacientes pediátricos: experiência de 20 anos

Griffin SJ, Margaryan M, Archambaud F, Sergent-Alaoui A, Lottmann HB
Serviço de Cirurgia Pediátrica, Necker Hospital for Sick Children, Paris, France
J Urol. 2010; 183: 2332-6

Objetivo: Este estudo retrospectivo foi proposto para avaliar o impacto da litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO) sobre rins pediátricos utilizando cintilografias renais pré e pós-operatórias com (99)tecnécio ácido dimercato-succínico (DMSA).
Materiais e Métodos: 182 pacientes variando entre 5 meses e 19,8 anos de idade (média 5,3 anos) foram tratados devido a cálculos renais através de LECO durante um período de 20 anos. A avaliação pré-operatória incluiu avaliação clínica, cultura de urina, ultrassom renal e radiografia simples do abdome com ou sem urografia excretora. Cintilografia renal com ácido dimercapto-succínico (DMSA) foi realizada antes e 6 meses após o término do tratamento em 94 pacientes (52%).
Resultados: Os pacientes foram submetidos a 1 a 4 sessões de LECO por rim com pelo menos um intervalo de 1 mês entre os tratamentos. O número médio de choques aplicados por sessão foi de 3.000 (IQR 2.601 a 3.005). Não foram observadas novas escaras em qualquer cintilografia pós-operatória com DMSA. Em relação a função renal, os pacientes foram agrupados em 4 grupos. O grupo 1 (66 pacientes, 70%), apresentavam função renal normal na cintilografia com DMSA antes e após o tratamento; o grupo 2 (18,19%) apresentou diminuição da função renal no rim afetado na cintiligrafia pré-operatória sem alteração após o tratamento; o grupo 3 (2,2%) apresentou função renal prejudicada do rim tratado, que foi transitória (1) ou permanente (1) e o grupo 4 (7,7%) apresentou melhora da função renal do rim tratado.
Conclusões: A litotripsia extracorpórea por ondas de choque é um tratamento eficaz para cálculos renais em crianças. O trauma do parênquima renal associado a LECO não parece causar alterações a longo prazo na função renal ou no desenvolvimento de escaras renais permanentes em crianças.

Comentário Editorial

Este estudo retrospectivo avaliou 182 pacientes pediátricos que foram submetidos a tratamento de cálculos renais durante 20 anos usando LECO. Foram observadas poucas complicações: "steinstrasse" em 2 pacientes e pielonefrite em outros 2 pacientes. Parte de sua avaliação pré-operatória compreendeu a realização de cintilografia com DMSA. O fato mais importante deste estudo é o de que os autores foram capazes de realizar DMSA após o tratamento em 94 pacientes seis meses após a LECO. Não se observaram novas escaras no parênquima renal no seguimento com cintilografia por DMSA. Ainda, 89% dos pacientes não mostraram alterações da função renal. Na verdade, 7 pacientes apresentaram melhora da função relativa do rim afetado e 3 pacientes apresentaram uma diminuição superior a 5% da função. Somente 1 destes pacientes apresentou deterioração permanente da função, que foi na opinião dos autores causada mais pela obstrução do que pela LECO.

Sempre houve preocupação quanto a lesão colateral do parênquima devido a LECO em pacientes pediátricos. Os dados deste artigo indicam que qualquer lesão apresentada é temporária e que tipicamente desaparece após 6 meses do tratamento.

Dr. M. Chad Wallis
Divisão de Urologia Pediátrica
University of Utah Salt Lake City, Utah, USA
E-mail: chad.wallis@hsc.utah.edu

International Braz J Urol Vol. 37 (2): 176-177, Março-Abril 2011

Simpatectomia Lombar Bilateral Retroperitoneoscópica através de um Acesso Unilateral

Anibal W. Branco, Alcides J. Branco Filho, William Kondo, Luciano C. Stunitz, Paulo Douat Jr, Marlos Coelho

Departamento de Urologia e Cirurgia Geral, Hospital Cruz Vermelha, Curitiba , Paraná, Brasil

RESUMO

Objetivo: A hiperidrose é uma condição caracterizada pela hiperatividade das glândulas exócrinas causando suor incontrolável e excessivo, especialmente nas mãos, plantas dos pés e virilhas, que pode ser confundida com incontinência urinária. O tratamento padrão para a hiperidrose plantar é a simpatectomia lombar laparoscópica e os urologistas são os cirurgiões mais treinados para realizar este procedimento por estarem familiarizados com a anatomia retroperitoneal. O objetivo deste video é o de mostrar nossa técnica própria de simpatectomia lombar bilateral através de um acesso unilateral para hiperidrose plantar.

Métodos: A amostra consistiu de 10 mulheres que apresentavam hiperidrose plantar e foram submetidas à simpatectomia lombar bilateral retroperitoneoscópica através da técnica de acesso unilateral. Todas as pacientes já haviam sido submetidas previamente à simpatectomia torácica prévia sem melhora da hiperidrose plantar.

Resultados: Foram realizados 10 procedimentos com esta técnica. Em somente 1 caso foi necessário o acesso retroperitoneal bilateral devido a dificuldade em localizar o nervo direito. O tempo operatório médio e a perda de sangue média estimada foram de 68 minutos e 54 cc, respetivamente. Não ocorreram complicações intra-operatórias e as pacientes tiveram alta após 19,6 horas da cirurgia. Observou-se aquecimento imediato dos pés ao término de todos os procedimentos. Durante as consultas de seguimento, todas as pacientes referiam resolução completa da hiperidrose plantar. Somente uma paciente desenvolveu hiperidrose compensatória nas costas.

Conclusões: A simpatectomia lombar retroperitoneoscópica através de acesso unilateral é método factível nas mãos de um cirurgião experiente em laparoscoppia avançada. São necessárias grandes séries para comparar os acessos unilateral e bilateral para estabelecer os reais benefícios e desvantagens potenciais desta nova técnica.

Int Braz J Urol 2011; 37 (Video #3):292_3.
Disponível em: www.brazjurol.com.br/videos/march_april 2011/Kondo 292_293video.htm

Endereço para correspondência:
Dr. William Kondo
Av. Getulio Vargas, 3163/21
Curitiba, PR, 80240-41, brasil
E mail: williamkondo@yahoo.com

COMENTÁRIO EDITORIAL

Neste vídeo realizado pelo Dr. Branco e colaboradores, descreve-se elegantemente uma nova técnica de simpatectomia lombar utilizando um acesso unilateral para o tratamento da hiperidrose plantar. Somente um dos casos necessitou de acesso bilateral para controlar a cadeia simpática contralateral. Conforme descrevem no vídeo, este é um procedimento cirúrgico infrequente para os urologistas; entretanto, estamos muito familiarizados com a anatomia retroperitoneal, tornando-nos os mais aptos para conduzir tal cirurgia. Um detalhe adicional que poderia ser muito útil seria o de conhecer o seguimento das pacientes após a cirurgia, para determinar a taxa de hiperidrose refratária assim como de "sudorese compensatória", que permanecem sendo as duas principais preocupações relatadas em outras séries. De modo semelhante, seria muito pertinente a informação histológica a respeito dos segmentos neurológicos ressecados, já que alguns relatos anteriores propuseram que uma das causas da hiperidrose refratária seria a ressecção de gânglios nervosos (isto é, somente o nervo) (1,2). Como esta é uma técnica nova, seria útil determinar a dor pós-operatória assim como a neuralgia pós-simpatectomia, que geralmente são temporárias e compará-la com outras técnicas que apresentam resultados a longo prazo.

Uma consideração essencial a ser enfatizada é a de que este procedimento deveria ser realizado por cirúrgiões treinados em cirurgias minimamente invasivas, já que as cadeias simpáticas correm ao longo dos principais vasos retroperitoneais, com complicações potenciais devastadoras para aqueles que não estão familiarizados com esta anatomia cirúrgica regional.

REFERÊNCIAS

1. Rieger R, Pedevilla S, Pöchlauer S: Endoscopic lumbar sympathectomy for plantar hyperhidrosis. Br J Surg. 2009; 96: 1422-8.
2. Rieger R, Pedevilla S: Retroperitoneoscopic lumbar sympathectomy for the treatment of plantar hyperhidrosis: technique and preliminary findings. Surg Endosc. 2007; 21: 129-35.

Dr. José Jaime Correa
Departamento de Oncologia Urológica
Hospital Pablo Tobon Uribe
Medellin, Colombia
E mail: jocorrea@uces.edu.co

UM CAPÍTULO ESPECIAL NA HISTÓRIA DA SBU

Olhar para o futuro sem esquecer o passado. A Sociedade Brasileira de Urologia comemora 85 anos revisitando sua história. Dificuldades existiram, mas trabalho não faltou para superá-las. A dedicação daqueles que estiveram à frente da SBU foi o marco principal para o reconhecimento que a instituição tem hoje em todo o país. Hoje, a SBU é reconhecida pela eficácia em sua administração, por levar qualificação constante aos seus associados e por promover a Urologia de norte a sul do Brasil. Este é apenas mais um capítulo diante de um futuro grandioso que está pela frente.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA
SBU

PARABÉNS UROLOGISTAS BRASILEIROS.

85 anos
SBU
1926 – 2011
Desenvolvimento e organização:
DOC
EDITORA
Patrocínios:
AstraZeneca
APSEN

Otimize seu atendimento aproveitando as ferramentas disponíveis em nosso Portal.

Acesse:
www.sbu.org.br