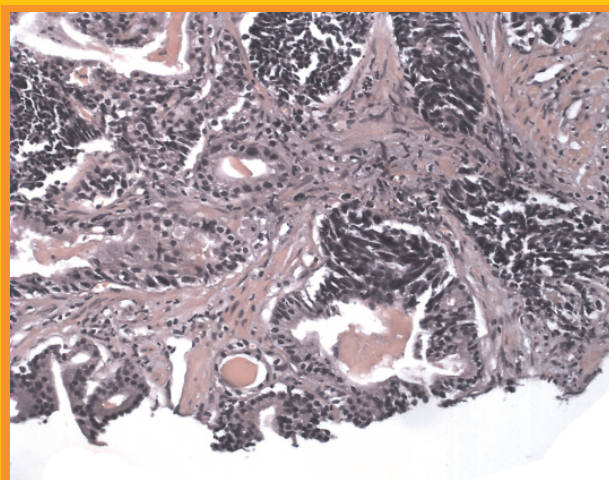




# IBJU

## INTERNATIONAL BRAZ J UROL

**Jornal Oficial da Sociedade Brasileira de Urologia  
Volume 37, Número 5, Setembro - Outubro, 2011**



*Carcinoma neuroendócrino da próstata associado  
a componente acinar. (Pág. 33)*

# 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 Jr.**

State University of São Paulo  
Ribeirão Preto, Brazil

---

## ASSOCIATE EDITORS

**Antonio C. L. Pompeo**  
Brazil

**Mauricio P. Salaza**  
Latin America

---

## 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

---

## 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

**Jeffrey A. Cadeddu**

Univ of Texas Southwestern  
Dallas, Texas, USA

**Ralph V. Clayman**

Univ California Irvine Med Ctr  
Orange, California, USA

**Jens Rassweiler**

University of Heidelberg  
Heilbronn, Germany

**Lisias N. Castilho**

Catholic University  
Campinas, SP, Brazil

**Inderbir S. Gill**

USC Keck Sch of Medicine  
Los Angeles, CA, USA

**Mauricio Rubinstein**

Federal University State RJ  
Rio de Janeiro, RJ, Brazil

**Anuar I. Mitre**

University of Sao Paulo, USP  
Sao Paulo, Brazil

**Stephen Y. Nakada**

University of Wisconsin  
Madison, WI, USA

**M. Tobias-Machado**

ABC Medical School  
Sao Paulo, SP, Brazil

## Endourology & Lithiasis Committee

**Monish Aron**

Cleveland Clinic Foundation  
Los Angeles, CA, USA

**Margaret S. Pearle**

Univ of Texas Southwestern  
Dallas, Texas, USA

**John Denstedt**

University of Western Ontario  
London, ON, Canada

**Evangelos N. Liatsikos**

University of Patras  
Patras, Greece

**Glenn M. Preminger**

Duke University Medical Ctr  
Durham, NC, USA

## Urological Oncology Committee

**Lennart Andersson**

Karolinska Institute & WHO  
Stockholm, Sweden

**Simon Horenblas**

Netherlands Cancer Inst.-Antoni  
Amsterdam, The Netherlands

**Alan M. Nieder**

Columbia University  
Miami Beach, FL, USA

**Joseph L. Chin**

University of Western Ontario  
London, ON, Canada

**Fernand Labrie**

Laval University Med Ctr  
Quebec, Canada

**Antonio A. Ornellas**

National Cancer Institute  
Rio de Janeiro, RJ

**Marcos F. Dall'Oglio**

University of Sao Paulo, USP  
Sao Paulo, Brazil

**Judd W. Moul**

Duke University Med Ctr  
Durham, NC, USA

# International Braz J Urol

---

## Urological Oncology Committee - *continued*

**Leonardo O. Reis**  
State Univ. of Campinas  
Campinas, São Paulo, 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

**Fabio Lorenzetti**  
Clinic Hospital  
Caieiras, São Paulo, Brazil

**Jae-Seung Paick**  
Seoul National Univ Hospital  
Seoul, Korea

## Neurourology & Female Urology Committee

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

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

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

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

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

**Monthira Tanthanuch**  
Prince of Songkla University,  
Haad Yai, Thailand

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

**Jose Carlos Truzzi**  
University of Santo Amaro  
Sao Paulo, SP

## 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

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

**Karl-Dietrich Sievert**  
University of Tuebingen  
Tuebingen, Germany

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

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

# 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

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

**Wolfgang Weidner**  
Justus-Liebig Univ Giessen  
Giessen, Germany

**Fábio Pasqualotto**  
Univ of Caxias do Sul  
RS, Brazil

## General Urology Committee

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

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

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

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

**K. Mutaguchi**  
Hiroshima University Med Sci  
Hiroshima, Japan

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

## 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

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

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

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

## 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)

Miriam Dambros  
(2011 - )

---

## EDITORIAL PRODUCTION

### PRODUCTION EDITOR

Bruno Nogueira  
Anamaria Macedo

### EDITORIAL ASSISTANT

Ricardo de Moraes

---

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

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

Correspondence and Editorial Address:

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

**Tel.: + 55 21 2539-6787; Fax: +55 21 2246-4088; E-mail: [brazjurol@brazjurol.com.br](mailto:brazjurol@brazjurol.com.br)**

Manuscript submission :

**[submission@brazjurol.com.br](mailto: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 Scientific and Technological Development.

---

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

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

---

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

---

## DISCLAIMER

---

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

# International Braz J Urol

Volume 37, número 5

Setembro - outubro de 2011.

## CONTEÚDO

### 01 COMENTÁRIOS DO EDITOR

*M. Dambros*

### ARTIGOS DE REVISÃO

---

#### 03 Técnicas de Recuperação de Espermatozóides para Reprodução Assistida

*Sandro C. Esteves, Ricardo Miyaoka, Ashok Agarwal*

### UROLOGIA CLÍNICA

---

#### 17 Heterogeneidade Significativa do Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma de Células Renais entre um Hospital Privado e um Hospital Público no Brasil

*Marcos F. Dall'Oglio, Rafael Coelho, Roberto Lopes, Alberto A. Antunes, Alexandre Crippa, Cesar Camara, Katia R. M. Leite, Miguel Srougi*

#### 24 Declínio da testosterona relacionado à idade em uma subpopulação de homens militares sadios brasileiros

*Archimedes Nardoza Júnior, Sérgio dos Santos Szelbracikowski, Aguinaldo Cesar Nardi, José Carlos de Almeida*

#### 31 Carcinomas da próstata com diferenciação neuroendócrina diagnosticados por biópsia com agulha fina: estudo morfológico de 7 casos entre 465 biópsias sequenciais realizadas em um centro de câncer terciário

*MVA Lima, C Nogueira, JAA Oliveira, FJ Muniz Neto, M Franco, F Tavora*

#### 39 Extrofia vesical: mulheres reconstruídas que obtiveram gravidez normal e deram a luz a bebês normais

*Amílcar Martins Giron, Carlo Camargo Passerotti, Hiep Nguyen, José Arnaldo Shiomi da Cruz, Miguel Srougi*

#### 45 Citrato alcalino reduz a recidiva e o recrescimento de cálculos após litotripsia por ondas de choque e nefrolitotomia percutânea

*Lojanapiwat B, Tanthanuch M, Pripathanont C, Ratchanon S, Srinualnad S, Taweemonkongsap T, Kanyok S, Lammongkolkul*

#### 52 Inflamação e ativação endotelial em Hiperplasia Prostática Benigna e Câncer da Próstata

*Gianna Pace, Caterina Di Massimo, Daniela De Amicis, Carlo Vicentini, M. Giuliana Tozzi Ciancarelli*

#### 58 Clínica de uma única consulta ("one stop clinic") como padrão de tratamento ambulatorial em um departamento de urologia hospitalar

*Alvaro Páez, Enrique Redondo, Javier Sáenz, Mercedes Marín, Nuria Juárez and Manuel Durán*

# CONTEÚDO

## TÉCNICA CIRÚRGICA

---

**66 Técnica de Vasectomia Combinando Termocauterização e Interposição Fascial**

*Michel Labrecque*

## NEUROUROLOGIA

---

**72 Intervenção percutânea de grandes cálculos vesicais em disfunção miccional neuropática**

*Chad P. Hubsher, Joseph Costa*

**78 Toxina Botulínica A para o tratamento da hiperatividade neurogênica do detrusor em pacientes com esclerose múltipla**

*S. Deffontaines-Rufin, M. Weil, D. Verollet, L. Peyrat, G. Amarenco*

## UROLOGIA BÁSICA E TRANSLACIONAL

---

**85 Estudo comparativo entre trimetazidina e hipotermia por gelo para proteção de lesão por isquemia / reperfusão renal em um modelo porcino**

*Leonardo de Albuquerque dos Santos Abreu, Paulo Roberto Kawano, Hamilto Yamamoto, Ronaldo Damião, Oscar Eduardo Hidetoshi Fugita*

## PÁGINA DE RADIOLOGIA

---

**94 Metástase uretral não diagnosticada de câncer de pênis ou uma segunda doença maligna? Um dilema!**

*Rohit Kathpalia, Apul Goel, Bhupendra Pal Singh*

## PESQUISA UROLÓGICA

---

### CALCULOSE URINÁRIA

**97 Avulsão ureteral durante o tratamento ureteroscópico contemporâneo do cálculo: “a avulsão da bainha”**

*M. Monga*

**98 Estudo global do consultório de pesquisa clínica da sociedade endourológica de nefrolitotomia percutânea sobre NLPC: cálculos coraliformes versus não coraliformes**

*M. Monga*

### ENDOUROLOGIA & LAPAROSCOPIA

**99 Cirurgia laparoendoscópica com um único acesso em Urologia: Análise mundial multi-institucional de 1076 casos**

*F. J. Kim*

# CONTENTS - continuação

## ENDOUROLOGIA & LAPAROSCOPIA - continuação

---

- 101 Tendências contemporâneas na nefrectomia devido a carcinoma de células renais nos Estados Unidos: resultados de uma coorte populacional**  
*F. J. Kim*

## IMAGEM

- 102 Cálculos ureterais distais: seguimento ultrassonográfico**  
*A. Prando*
- 103 Avaliação dos tumores do trato urinário superior pela fase venosa portal da MDCT: um estudo de caso controlado.**  
*A. Prando*

## PATOLOGIA

- 105 Escore 7 de Gleason na biópsia por agulha: relação do padrão primário 3 ou 4 com o estágio patológico e progressão após prostatectomia radical**  
*A. Billis*
- 106 O tecido benigno interposto deve ser incluído na medida do câncer focal descontínuo na biópsia prostática com agulha? Correlação com achados na prostatectomia radical**  
*A. Billis*

## UROLOGIA RECONSTRUTIVA

- 107 Alterações das taxas de fluxo máximo na urofluxometria após cirurgia reconstrutiva uretral como forma de prever recidiva de estenose.**  
*S. P. Elliott*
- 109 Papel central do retalho de bexiga de Boari e nefropexia descendente na reconstrução do ureter superior**  
*S. P. Elliott*

## ONCOLOGIA UROLÓGICA

- 110 As tabelas EORTC superestimam o risco de recidiva e progressão de pacientes com câncer de bexiga sem invasão da camada muscular tratados pelo bacilo Calmette-Guérin: validação externa das tabelas de risco EORTC**  
*A. Bohle*
- 111 Adesão às guias de cuidado para pacientes com câncer de bexiga: Variação do tipo de cuidado**  
*A. Bohle*
- 112 Detecção e resultado clínico do câncer da bexiga através de cistoscopia fluorescente induzida por ácido 5-aminolevulínico: estudo controlado randomizado duplo-cego, utilizando placebo.**  
*A. Bohle*

# CONTENTS - continuação

## NEUROLOGIA & UROLOGIA FEMININA

---

- 113 Colporrafia anterior versus malha transvaginal para prolapso de órgão pélvico**

*R. Miyaoka*

- 115 Solifenacina pode melhorar a qualidade do sono de pacientes com bexiga hiperativa e distúrbios do sono.**

*R. Miyaoka*

## UROLOGIA GERIÁTRICA

- 116 Câncer de próstata de baixo risco em homens com idade  $\geq 70$  anos: tratar ou não tratar**

*L. O. Reis*

- 117 Diminuição da eficácia do bacilo Calmette-Guérin entre pacientes idosos com câncer de bexiga sem invasão da camada muscular**

*L. O. Reis*

## UROLOGIA PEDIÁTRICA

- 118 Melhora da sobrevida do tumor de Wilms através de amostragem de linfonodo**

*M. C. Wallis*

- 119 Os protocolos de cálculos de tomografias computadorizadas são mandatórios para crianças com suspeita de cálculos urinários?**

*M. C. Wallis*

# International Braz J Urol

## COMENTÁRIO EDITORIAL

O número setembro-outubro de 2011 do International Braz J Urol apresenta contribuições interessantes.

O comentário do editor ressalta alguns desses artigos.

O Doutor Esteves et al do Brasil e dos EUA resumem os resultados da literatura atual sobre recuperação de espermatozóides assim como os resultados clínicos da ICSI no cenário clínico de azoospermia obstrutiva e não obstrutiva. Os objetivos da recuperação de espermatozóides incluem a obtenção de espermatozóides da melhor qualidade possível em números adequados para uso imediato e/ou criopreservação potencial, minimizando as lesões do trato reprodutor. A produção de espermatozóides é normal e os gametas podem ser facilmente recuperados no epidídimo ou testículo em casos de azoospermia obstrutiva. Nestes casos, a escolha da técnica de recuperação de espermatozóides e o local da coleta deve se basear nas preferências e experiência, já que não existem evidências de que o acesso percutâneo ou através de microcirurgia tanto do testículo quanto do epidídimo afetam o resultado da recuperação dos espermatozóides e da técnica de reprodução assistida. Ao contrário, a produção de espermatozóides pode estar acentuadamente prejudicada ou ausente em homens com azoospermia não obstrutiva. O potencial reprodutivo dos homens azoospermicos candidatos a recuperação de espermatozóides e ICSI relaciona-se com o tipo de azoospermia. As chances de recuperação de espermatozóides e a obtenção de nascidos vivos através de ICSI estão aumentados em casais cujo parceiro masculino apresente azoospermia obstrutiva ao invés de não-obstrutiva.

O Dr. Nardoza et al do Brasil determinaram o padrão do declínio de concentração da testosterona sanguínea com a idade em uma coorte de 1623 homens militares sadios brasileiros, com idades entre 24 e 87 anos. O nível médio de testosterona foi de 575,5 ng/dL (25,0 a 1308,0 ng/dL). A avaliação das alterações relacionadas a idade nos níveis totais de testosterona revelou uma redução progressiva dos níveis séricos deste hormônio com o aumento da idade. Os níveis de testosterona abaixo de 300 ng/dL foram registrados em 321 participantes, uma prevalência de quase 20% da população estudada. Em concordância com outros achados, observou-se uma redução dos níveis de testosterona total com a idade em homens brasileiros sadios.

O Dr. Deffontaines-Rufin et al da França avaliaram retrospectivamente a resposta urodinâmica e clínica à primeira injeção de BTX-A de pacientes com hiperatividade do detrusor refratária neurogênica (NDO) na esclerose múltipla (MS). 71 pacientes com MS foram submetidos a primeira injeção de BTX-A para NDO refratária. Eles foram avaliados clinicamente e por cistometria urodinâmica antes e 3 meses após a injeção. 77% dos pacientes apresentaram melhora clínica ou sucesso total do tratamento com a redução da urgência e incontinência. Por volta de 46% dos pacientes ficaram no grupo de “sucesso total”, 31% dos pacientes apresentaram uma melhoria parcial e 23% não apresentaram eficácia do tratamento. A duração da MS foi um fator preditivo da insuficiência do tratamento. Os autores concluíram que a injeção deveria ser considerada assim que as drogas anticolinérgicas orais falhassem na redução da NDO.

O Dr. Pace et al da Itália investigaram se marcadores específicos plasmáticos de inflamação e ativação endotelial permitiriam a discriminação de HPB e CaP. 45 pacientes foram estudados; 15 afetados por HPB, 15 por CaP e 15 controles. Foram medidos interleucina-6 (IL-6), CD40 ligante (CD40L), seletina endotelial (E-selectin), selectina plaquetária (P-selectin), molécula 1 de adesão celular vascular (VCAM-1) e molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1). Nas amostras de sangue sistêmico, a IL-6 estava aumentada em pacientes afetados por HPB ( $4,25 \pm 0,24$  pg/mL) e CaP ( $5,08 \pm 0,24$ ) em relação aos controles ( $2,62 \pm 0,34$ ;  $p < 0,05$ ). CD40L estava mais alta em HPB ( $4,25 \pm 0,65$  ng/L;  $p < 0,05$ ) do que nos controles ( $2,31 \pm 0,20$ ) e no grupo CaP ( $2,60 \pm 0,56$ ). E-selectin, P-selectin e VCAM-1 não mostraram qualquer diferença significativa. Níveis mais altos de ICAM-1 foram detectados em pacientes com CaP ( $573,04 \pm 52,23$ ) e HPB ( $564,40 \pm 74,67$ ) do que nos controles ( $215,30 \pm 11,53$  ng/mL;  $p < 0,05$ ). Nas amostras de sangue local, IL-6 estava significativamente aumentada em CaP em comparação com pacientes com HPB; não houve diferença estatística em CD40L, E-selectin, P-selectin, VCAM-1 e ICAM-1. Baseados em seus resultados, os autores concluíram que as alterações dos marcadores de inflamação e ativação endotelial não podem ser considerados como valores discriminadores de HPB e CaP.

O Dr. Lima et al do Brasil apresentaram estudo para avaliar as características clínicas e morfológicas do diagnóstico dos carcinomas neuroendócrinos (NEC) através de biópsias por agulha. O estudo analisa 7 casos diagnosticados por biópsia de agulha num grande centro terciário regional do nordeste brasileiro. Dois patologistas revisaram as amostras retrospectivamente e as características demográficas e morfológicas foram comparadas com 458 tumores acinares diagnosticados no mesmo período. Encontrou-se 5 carcinomas de pequenas células e 2 carcinomas neuroendócrinos de baixo grau (carcinóides). NEC estava associado com um componente acinar em 5/7 casos e o escore de Gleason do componente acinar sempre foi  $> 6$ . O número de cores envolvidos nas próstatas com NEC foi maior (65% comparado com 24% dos tumores acinares,  $p < 0,05$ ). O PSA médio no diagnóstico foi de 417,7 (variação de 5,7-1593, DP 218,3), comparado com 100,5 ( $p = 0,1$ ) dos tumores acinares (variação de 0,3-8545, DP 22,7). Próstatas com NEC tendem a ser maiores e a envolverem um número maior de cores do que os tumores acinares. O PSA no diagnóstico não parece prever a presença de tumores NE na biópsia por agulha.

**Dra. Miriam Dambros**  
Editora Chefe- IBJU

# Técnicas de Recuperação de Espermatozóides para Reprodução Assistida

Sandro C. Esteves, Ricardo Miyaoka, Ashok Agarwal

*ANDROFERT, Clínica de Andrologia e Reprodução Humana (SCE, RM), Campinas, São Paulo, Brasil, e “Center for Reproductive Medicine”, Glickman Urological and Kidney Institute (AA), Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, EUA.*

---

## RESUMO

Diferentes métodos cirúrgicos foram desenvolvidos, como PESA, MESA, TESA, TESE e micro-TESE, para obter espermatozóides tanto dos epidídimos quanto dos testículos de acordo com o tipo de azoospermia, isto é, obstrutiva ou não obstrutiva. São utilizadas técnicas de laboratório para remover contaminantes, debris celulares e hemácias após a coleta do líquido epididimário ou do tecido testicular. Os espermatozóides colhidos através destas técnicas cirúrgicas podem ser utilizados para injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI) e/ou criopreservação. Neste artigo, revisamos os procedimentos cirúrgicos para coleta de espermatozóides tanto dos epidídimos quanto dos testículos e apresentamos detalhes técnicos dos métodos habitualmente utilizados. Apresentamos análise crítica das vantagens e limitações dos métodos cirúrgicos atuais para recuperar espermatozóides de homens com azoospermia obstrutiva e não obstrutiva juntamente com revisão das técnicas laboratoriais rotineiramente empregadas para processar os espermatozóides colhidos cirurgicamente. Por últimos, resumimos os resultados da literatura corrente quanto à recuperação de espermatozóides assim como os resultados clínicos de ICSI frente a casos de azoospermia obstrutiva e não obstrutiva.

*Palavras-chave: infertilidade; homem; azoospermia; recuperação de espermatozóides; técnicas de reprodução assistida; revisão*

---

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, houve duas grandes conquistas na área de infertilidade masculina (1-3). A primeira foi a introdução da injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI – *intracytoplasmic sperm injection*) para o tratamento da infertilidade masculina devido a alterações graves e anormais da qualidade seminal (1). A segunda foi a extensão da ICSI para os homens azoospermicos e a demonstração de que os espermatozóides colhidos tanto dos epidídimos quanto dos testículos eram capazes de produzir fertilização e gravidez normais (2,3). Azoospermia, definida como a ausência completa de espermatozóides no ejaculado após centrifugação, é encontrada em 1-3% da população masculina e em aproximadamente 10% dos homens inférteis. Apesar

da azoospermia estar associada à infertilidade, ela não implica necessariamente em esterilidade porque muitos homens azoospermicos mantêm a produção de espermatozóides em níveis variados dentro dos testículos (4). Deste modo, inúmeros métodos de recuperação foram desenvolvidos para coletar espermatozóides dos epidídimos ou dos testículos em homens azoospermicos. Espermatozóides colhidos cirurgicamente podem ser utilizados para obter gravidez através de técnicas de reprodução assistida (ART – *assisted reproductive techniques*), isto é, fertilização in vitro associada a ICSI (1-7).

Neste artigo, revisamos os métodos de recuperação de espermatozóides epididimários e testiculares e suas taxas de sucesso em diferentes condições clínicas. Apresentamos análise crítica das vantagens e limitações dos métodos cirúrgicos atu-

ais de recuperação de espermatozóides para homens com azoospermia obstrutiva (AO) e não obstrutiva (ANO). Também revisamos o potencial reprodutivo do gameta masculino extraído dos epidídimos ou dos testículos utilizados para concepção assistida.

### **AValiação dos Candidatos AZOOSPÉRMICOS ANTES DA RECUPERAÇÃO DE ESPERMATOZÓIDES**

A escolha da técnica de recuperação de espermatozóides e suas taxas de sucesso dependem do tipo de azoospermia, se obstrutiva ou não obstrutiva. Desta forma, é importante determinar um diagnóstico pré-operatório não somente para definir a melhor estratégia de tratamento mas também para permitir aconselhamento adequado. A história clínica, exame físico e testes laboratoriais para avaliação endocrinológica (dosagem de FSH - hormônio folículo-estimulante - e testosterona) são ferramentas úteis para este fim. Juntos, esses fatores representam chance aproximada de 90% de previsão do tipo de azoospermia (5).

Nos casos de AO, a espermatogênese está intacta mas existe bloqueio mecânico em algum local entre o epidídimo e o ducto ejaculador. AO adquirida inclui vasectomia, falha de reversão de vasectomia, doenças pós-infecciosas, procedimentos cirúrgicos no escroto, nas regiões inguinais, pélvica ou abdominal e trauma (4-6). As causas congênitas de AO incluem fibrose cística, ausência congênita dos canais deferentes (CAVD – *congenital absence of the vas deferens*), cistos prostáticos ou do ducto ejaculatório e síndrome de Young (4-7). A azoospermia não obstrutiva compreende espectro de padrões histológicos testiculares que resultam de inúmeras causas, incluindo toxinas ambientais, medicamentos, alterações genéticas e congênitas, varicocele, trauma, doenças endócrinas e idiopáticas (4-7).

Homens com AO geralmente apresentam testículos de tamanho normal e perfil hormonal normal. Ocasionalmente, os epidídimos ou as vesículas seminais podem estar aumentados ou pode-se palpar um cisto no toque retal. A presença de volume baixo (<1,5 mL), ou pH ácido do ejaculado azoospermico (pH < 7,0), com baixos níveis ou ausência de frutose e espessamento epididimário, associados à não palpação dos canais deferentes, é patognomônica de AO (4,6). Aproximadamente dois terços dos homens com AO e CAVD apresentam mutações para o gene CFTR

(regulador de condutância transmembrana) da fibrose cística. A falha na identificação de alteração do CFTR em homem com CAVD não descarta a presença de uma mutação, já que algumas são indetectáveis pelos métodos de exame de rotina. Deve-se oferecer à parceira o teste para fibrose cística antes da realização de tratamentos que utilizem os espermatozóides devido ao alto risco da mulher ser portadora de fibrose cística (FC). Caso se identifique uma mutação do gene CFTR (~4% das mulheres são portadoras), recomenda-se aconselhamento antes da realização da recuperação de espermatozóides e ICSI devido ao risco de transmissão de fibrose cística para a prole (4,6-9).

Homens azoospermicos com obstrução idiopática e homens com a tríade clínica de sinusite crônica, bronquiectasias e azoospermia obstrutiva (síndrome de Young) também podem ter alto risco de apresentar mutações do gene da FC. Em tais casos, também é aconselhável a realização dos testes para mutações de FC e aconselhamento.

Homens com níveis de FSH, tamanho do testículo e volume ejaculado normais podem apresentar tanto AO quanto ANO (4,6-9). Em tais casos, pode ser necessária biópsia testicular para obtenção do diagnóstico definitivo. A avaliação histopatológica das amostras testiculares indica a presença de espermatogênese normal em casos de AO, enquanto casos de hipoespermatogênese ou parada de maturação ou “*Sertoli cell-only*” (SCO) (síndrome da presença de apenas células de Sertoli) são observados em homens com ANO. Pode-se dispensar a biópsia testicular em casos de FSH elevado e testículos diminuídos, já que esta associação é indicativa de ANO (4,7). Entretanto, pode-se considerar a realização de biópsia para determinar as chances da possibilidade de recuperação de espermatozóides em candidatos a ICSI com ANO. A presença de espermatozóides em preparações úmidas ou hipoespermatogênese na histopatologia testicular são altamente precursoras de recuperação com sucesso de espermatozóides em futuras tentativas cirúrgicas de recuperação (8,10). Ao contrário, a ausência de espermatozóides numa biópsia não exclui em absoluto as chances de encontrar espermatozóides em outros locais dentro do testículo devido à distribuição heterogênea de espermatogênese em homens com ANO (5,8,10).

Aos homens com ANO de origem desconhecida deve-se oferecer a realização de cariótipo e

pesquisa de microdeleções do cromossomo Y. As alterações cariotípicas afetam 10-15% dos homens com ANO, e a síndrome de Klinefelter (SK) contribui com aproximadamente dois terços dos casos (8,11). Observa-se infertilidade do cromossomo Y em 7-15% dos homens com ANO. Os testes genéticos podem fornecer informações prognósticas para recuperação de espermatozóides (5-8). Os pacientes azoospermicos com microdeleções do cromossomo Y restritas à região AZFc podem abrigar espermatozóides viáveis nos testículos, enquanto que as chances de encontrar espermatozóides em homens com deleções completas AZFa ou AZFb são virtualmente nulas (12,13).

### QUAIS SÃO AS TÉCNICAS DISPONÍVEIS DE RECUPERAÇÃO DE ESPERMATOZÓIDES?

Na Tabela 1 resumimos os métodos comumente utilizados para recuperação de espermatozóides, e suas indicações.

#### Métodos Percutâneos de Recuperação de Espermatozóides

Craft e Shrivastav, em 1994, descreveram pela primeira vez o uso de abordagem percutânea para recuperar espermatozóides nos epidídimos (14). Dois anos após, Lewin et al relataram o uso de aspiração testicular usando agulha fina para recuperar espermatozóides nos testículos (15). As técnicas percutâneas geralmente são realizadas somente sob anestesia local ou associadamente com sedação endovenosa. A recuperação percutânea de espermatozóides pode ser diagnóstica ou terapêutica. No primeiro caso, é utili-

zada para confirmar a presença de espermatozóides viáveis antes da ICSI. No segundo caso, é realizada no mesmo dia da coleta de oócitos ou num dia antes.

#### PESA: *Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration* – Aspiração Percutânea de Espermatozóides do Epidídimo

Para a realização de PESA, utiliza-se uma agulha fina (p.e., 26 gauge) acoplada a uma seringa de 1mL de tuberculina, que é inserida através da pele escrotal até o epidídimo (Figura 1A). Cria-se uma pressão negativa puxando o êmbolo da seringa, enquanto a ponta da agulha é movida delicadamente para dentro e para fora do epidídimo até que se observe a saída de líquido claro para a seringa. A quantidade de líquido aspirado geralmente é mínima (~0,1 mL), exceto nos casos de CAVD, aonde pode-se obter 0,3 a 1,0 mL. O aspirado é passado para um tubo contendo meio de cultura aquecido, adequado para espermatozóides. O tubo contendo o aspirado epididimário é levado ao laboratório para exame microscópico imediato (Figura 1C). Repete-se a PESA num local diferente (da cauda até a cabeça do epidídimo) até que se obtenha número adequado de espermatozóides móveis. Caso a PESA não consiga recuperar espermatozóides móveis, pode-se tentar a recuperação nos testículos no mesmo ato cirúrgico.

#### TESA – *Testicular Sperm Aspiration* – Aspiração Testicular de Espermatozóides

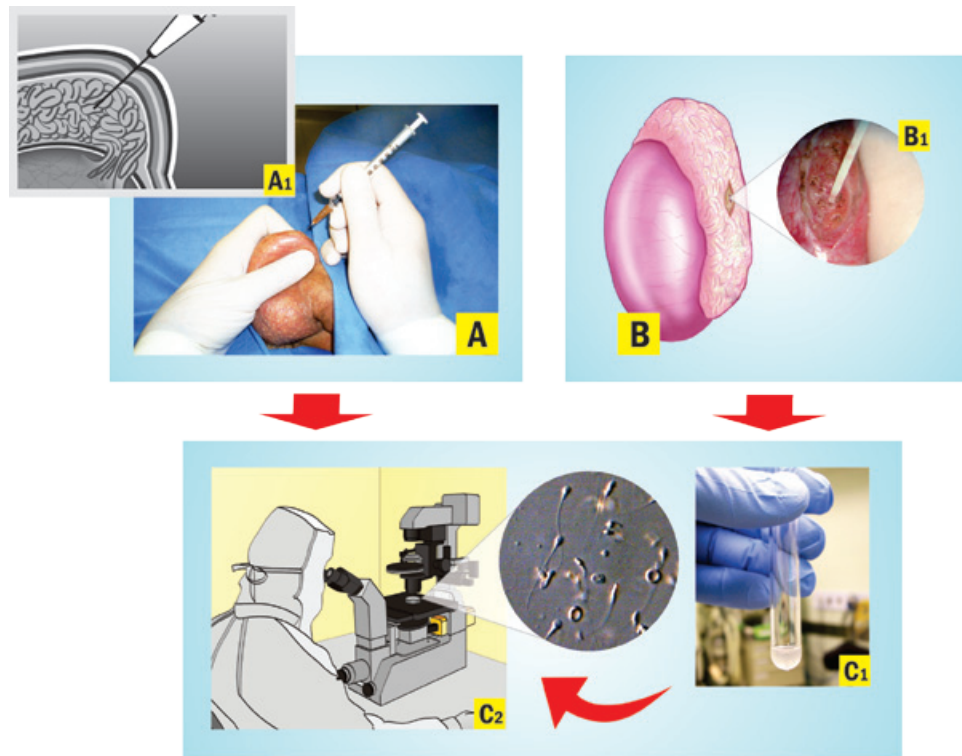
Apesar de variações técnicas mínimas, o princípio comum de todos os métodos descritos para TESA envolve a inserção de uma agulha no testículo

**Tabela 1:** Técnicas de Recuperação de Espermatozóides e suas Indicações para Reprodução Assistida

Técnica	Acrônimo	Indicações
Aspiração percutânea de espermatozóides nos epidídimos	PESA	Somente casos de AO
Aspiração microcirúrgica de epidídimos	MESA	Somente casos de AO
Aspiração testicular de espermatozóides	TESA; TEFNA <sup>1</sup>	Falha de PESA em AO Agenesia de epidídimos em CAVD Histopatologia testicular favorável <sup>2</sup> em ANO TESA anterior com sucesso em caso de ANO
Extração testicular de espermatozóides (biópsia única ou múltipla)	TESE	Falha de PESA ou TESA em AO Casos de ANO
Extração microcirúrgica de espermatozóides testiculares	Micro-TESE	Somente casos de ANO

AO: azoospermia obstrutiva; ANO: azoospermia não obstrutiva

1 – A aspiração testicular com agulha fina (TEFNA) é uma variante técnica da TESA; 2 – Hipoespermatogênese



ANDROFERT 2011

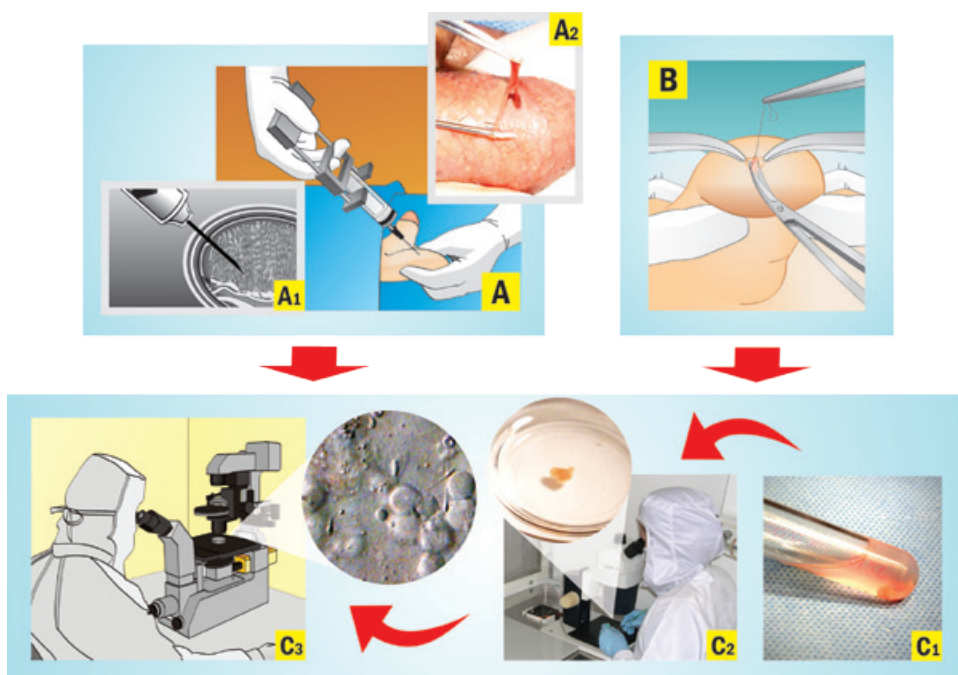
**Figure 1** - Técnicas de Recuperação de Espermatozóides Epididimários. A) PESA: Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration – *Aspiração Percutânea de Espermatozóides no Epidídimo*. O epidídimo é estabilizado entre o dedo indicador, o polegar e o 3º. dedo. Uma agulha acoplada a uma seringa de tuberculina é inserida no epidídimo através da pele escrotal (A1), e o líquido é aspirado. B) MESA: Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration – *Aspiração Microcirúrgica de Espermatozóides Epididimários*. Após a exposição do epidídimo, um túbulo epididimário dilatado é microdissecado e aberto. O líquido contido no túbulo é aspirado utilizando-se cateter venoso acoplado a seringa de tuberculina (B1). C) *Manuseio dos Espermatozóides no Laboratório*. Os aspirados são transferidos para um tubo contendo meio para espermatozóides tamponado com HEPES e enviado ao laboratório para exame microscópico (C1). Espalham-se alíquotas de aspirados em uma placa de Petri que são examinadas microscopicamente para confirmar a presença de espermatozóides móveis (C2).

através da pele do escroto. A seguir, aspira-se o parênquima testicular utilizando uma agulha fina (p.e., 22 gauge) ou de diâmetro largo (pe., 18 gauge). A agulha em geral é inserida na porção anteromedial ou anterolateral do polo superior do testículo, num ângulo oblíquo em direção aos polos médio e inferior. Estas áreas têm menor chance de conter ramos maiores da artéria testicular correndo superficialmente sob a albugínea. Pode-se utilizar magnificação com lupa para evitar pequenos vasos observados através da pele. Cria-se pressão negativa puxando o êmbolo da seringa enquanto a ponta da agulha é movida para dentro e para fora do testículo num plano oblíquo para

romper os túbulos seminíferos e para amostrar áreas diferentes (Figura 2A). A amostra é transferida para um tubo contendo meio aquecido para espermatozóides que é imediatamente levado ao laboratório para exame microscópico (Figura 2C). TESA ou TESE pode ser realizada no testículo contralateral caso não se obtenha número suficiente ou não se obtenha espermatozóides.

#### **Técnicas Microcirúrgicas de Recuperação de Espermatozóides**

Pode-se recuperar espermatozóides por microcirurgia tanto sob anestesia local associada a se-



ANDROFERT 2011

**Figura 2.** Técnicas de Recuperação de Espermatozóides Testiculares. A) TESA – Percutaneous Testicular Sperm Aspiration – Aspiração Percutânea de Espermatozóides Testiculares. Uma agulha acoplada a seringa é inserida no testículo por via percutânea. Cria-se pressão negativa e a ponta da agulha é movida dentro do testículo para romper os túbulos seminíferos e colher amostras em áreas diferentes (A1). Aspira-se uma porção de tecido testicular, e utiliza-se uma pinça para remover os túbulos seminíferos que se exteriorizam da pele escrotal (A2). B) TESE – Conventional Testicular Sperm Extraction – Extração Convencional de Espermatozóides Testiculares. Realiza-se uma incisão de 1-2 cm na pele do escroto permitindo a abertura das camadas escrotais até a albugínea. O testículo não é exteriorizado no escroto. Realiza-se pequena incisão numa área avascular da albugínea para expor o parênquima testicular. Excisa-se um fragmento de aproximadamente 5x5 mm. Pode-se obter fragmentos adicionais na mesma incisão ou de diferentes polos testiculares utilizando incisões múltiplas. C) Manuseio dos Espermatozóides no Laboratório. As amostras testiculares são transferidas para um tubo contendo meio de espermatozóides (C1), e o tubo é levado ao laboratório para processamento do tecido. Os fragmentos testiculares são lavados para remoção de coágulos sanguíneos e os túbulos seminíferos são dispersos mecanicamente utilizando seringas de tuberculina com agulhas até que não se observem mais túbulos intactos (C2). Os homogenatos testiculares são examinados microscopicamente para confirmar a presença de espermatozóides (C3).

dação endovenosa quanto sob anestesia epidural. O microscópio cirúrgico e as técnicas microcirúrgicas são empregadas nestas técnicas.

**MESA: Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration – Aspiração Microcirúrgica de Espermatozóides no Epidídimo**

MESA foi descrita inicialmente por Temple-Smith et al em 1985 (16). A técnica cirúrgica envolve a exteriorização do testículo através incisão transversa de 2 a 3 cm no escroto. A túnica epidí-

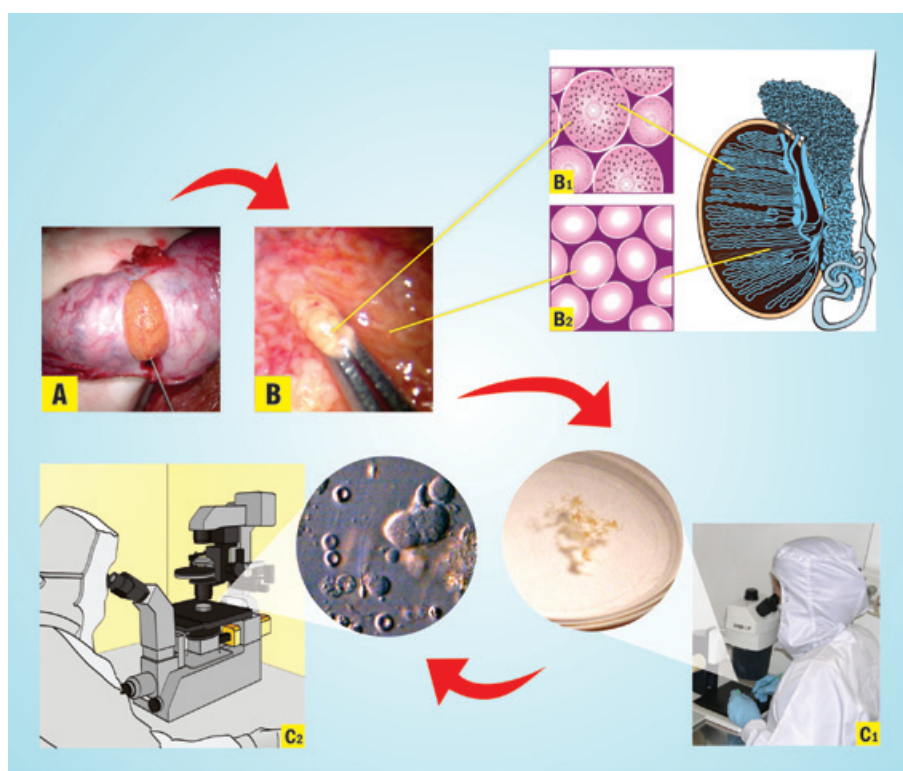
dimária é incisada e a seguir um túbulo dilatado é dissecado e aberto com uma tesoura microcirúrgica. O líquido que sai do túbulo é aspirado com o auxílio de um tubo de silicone ou de agulha romba acoplada a seringa de tuberculina (Figura 1B). O aspirado é transferido para um tubo contendo meio de cultura para espermatozóides, aquecido, que é levado ao laboratório para exame (Figura 1C). Repete-se a MESA num local diferente do mesmo epidídimo (da cauda até a cabeça) e/ou no epidídimo contralateral até que se obtenha número adequado de espermato-

zóides móveis. Caso a MESA não consiga recuperar espermatozóides móveis, pode-se realizar TESA ou TESE no mesmo ato cirúrgico.

**Micro-TESE – *Microsurgical Testicular Sperm Extraction* – Extração Microcirúrgica de Espermatozóides Testiculares**

A extração guiada microcirúrgica testicular de espermatozóides foi originalmente descrita por Schlegel em 1999 (17). A exposição do testículo é

realizada do mesmo modo descrito para MESA. A seguir, realiza-se incisão única e ampla na porção média, numa área avascular da túnica albugínea sob magnificação de 6-8x, expondo-se amplamente o parênquima testicular (Figura 3). Realiza-se a dissecação do parênquima testicular sob aumento de 16-25x à procura de ilhas de túbulos seminíferos dilatados (que mais provavelmente contêm células germinativas e eventualmente produção normal de espermatozóides). As regiões testiculares superficial



ANDROFERT 2011

**Figura 3:** *Micro-TESE – Microsurgical Testicular Sperm Extraction – Extração Microcirúrgica de Espermatozóides Testiculares.* Para este procedimento, utiliza-se o microscópio cirúrgico e a técnica microcirúrgica. Após a exteriorização do testículo, realiza-se incisão única ampla numa área avascular da albugínea para expor o parênquima testicular (A). Realiza-se a microdissecção dos túbulos seminíferos para identificar e remover os túbulos dilatados que mais provavelmente contêm células germinativas e espermatogênese ativa. A fotografia obtida com aumento de 40X indica a presença de túbulos seminíferos dilatados e não dilatados (B). Os túbulos dilatados podem conter espermatogênese ativa, conforme ilustrado no corte transversal de uma amostra histopatológica (B1). Os túbulos não dilatados provavelmente não apresentam espermatogênese ativa (B2). As amostras testiculares excisadas são enviadas ao laboratório para processamento e exame. Os túbulos seminíferos são mecanicamente dispersos utilizando agulhas e seringas de tuberculina (C1). Os homogenatos testiculares são examinados microcirurgicamente para confirmar a presença de espermatozóides (C2).

e profunda são examinadas, se necessário, realizando-se biópsias testiculares guiadas por microcirurgia, removendo-se cuidadosamente os túbulos dilatados com o auxílio de pinças microcirúrgicas. Caso não se observe túbulos dilatados, excisa-se qualquer túbulo diferente dos demais em tamanho. Se todos os túbulos forem semelhantes, realizam-se micro-biópsias aleatórias em cada polo testicular. As amostras de tecido testicular removido são colocadas em uma placa de Petri contendo meio para espermatozóides. As amostras são abundantemente lavadas para remover coágulos sanguíneos e enviadas para o laboratório para processamento e recuperação de espermatozóides (Figura 3). As camadas albugínea e escrotal são fechadas com suturas não absorvíveis e absorvíveis, respectivamente.

#### **TESE – *Conventional Testicular Sperm Extraction* – Extração Convencional de Espermatozóides Testiculares**

A extração de parênquima testicular para a busca de espermatozóides e seu uso em associação a ICSI foi inicialmente descrita por Devroey et al em 1995 (3). Para a TESE convencional, utiliza-se técnica padrão de biópsia cirúrgica aberta para recuperar espermatozóides, sem o auxílio de magnificação óptica. Pode-se realizar TESE sob anestesia local com ou sem sedação endovenosa ou anestesia epidural, e geralmente é realizada utilizando-se a técnica de “janela”. Em resumo, realiza-se incisão transversa de 2 cm através da pele anterior do escroto, dartos e túnica vaginalis. Coloca-se um pequeno afastador auto-fixante para melhorar a exposição da túnica albugínea, já que o testículo não é exteriorizado. Incisa-se a albugínea por aproximadamente 1 cm. Aplica-se uma pressão suave no testículo para extrusão do parênquima testicular. Excisa-se um pequeno fragmento (aproximadamente 5x5 mm) com tesoura afiada, que é imediatamente colocado em meio de cultura para espermatozóides (Figura 2B). Pode-se extrair um ou mais fragmentos de uma mesma incisão. Alternativamente, pode-se realizar incisões individuais na albugínea dos polos testiculares superior, médio e inferior para extrair múltiplas biópsias. As amostras testiculares são enviadas para o laboratório para processamento e exame microscópico imediato (Figura 2C). Fecha-se a albugínea com suturas não absorvíveis.

#### **Cuidados Pós-Operatórios e Complicações Após a Recuperação de Espermatozóides**

Em geral, técnicas de recuperação percutâneas ou abertas (microcirúrgicas ou convencionais) são utilizadas ambulatorialmente. Os pacientes em geral retornam às suas atividades normais no dia seguinte após os procedimentos percutâneos e, nas cirurgias abertas, após 2-3 dias. Recomenda-se a utilização de bolsas de gelo sobre o escroto assim como suspensório escrotal para diminuir o edema local e melhorar a dor. Aconselha-se aos pacientes evitar ejaculação e atividade física extenuante por aproximadamente 7-10 dias. Geralmente são prescritos analgésicos e antiinflamatórios por via oral devido à dor e inchaço escrotal, que podem ser mínimos a moderados. A incidência de complicações após a recuperação de espermatozóides varia de 0-70% e inclui dor persistente, inchaço, infecção, hidrocele e hematoma (18-21). As taxas de complicações variam de acordo com a técnica de recuperação de espermatozóides e, numa extensão menor, de acordo com o tipo de azoospermia.

As complicações de PESA geralmente têm morbidade mínima, apesar de se observar frequentemente fibrose no local de aspiração (6). Em ultrasonografias realizadas após a cirurgia observou-se hematoma intratesticular na maioria dos pacientes submetidos a TESE com biópsia única ou múltiplas. Geralmente, esses hematomas regridem espontaneamente sem comprometer a função testicular (20). Entretanto, relatou-se que a TESE convencional de grande volume está associada a maior risco de diminuição transitória ou permanente dos níveis séricos de testosterona devido a desvascularização testicular (19,22). A incidência de complicações após micro-TESE é menor do que a de TESE convencional (17,19,21,23). Ao se realizar micro-TESE, os vasos testiculares são identificados sob a túnica albugínea antes da incisão do testículo. O uso da magnificação óptica e das técnicas microcirúrgicas permite a preservação do suprimento sanguíneo intratesticular, assim como a identificação dos túbulos que mais provavelmente apresentam produção de espermatozóides (19). Entretanto, documentou-se redução dos níveis séricos de testosterona após micro-TESE em homens com produção já comprometida de andrógenos, como os pacientes com SK (18). Apesar

disso, os níveis de testosterona voltaram aos valores normais pré-cirúrgicos na maioria dos indivíduos após seguimento de 12 meses. Recomenda-se que as recuperações de espermatozóides sejam realizadas por cirurgiões treinados devido ao risco potencial de complicações pós-operatórias (22).

### **PROCESSAMENTO LABORATORIAL DOS ESPERMATOZÓIDES COLHIDOS CIRURGICAMENTE**

Em geral, os espermatozóides recuperados cirurgicamente estão comprometidos quanto à qualidade, em especial nos casos de ANO após congelamento e descongelamento (24). Deste modo, deve-se manter o maior cuidado durante o processamento de tais amostras. A este respeito, o laboratório desempenha papel crucial não somente para facilitar a busca de espermatozóides e seleção dos de melhor qualidade para ICSI mas também para manter a melhor capacidade fertilizante (25). Para obter esses objetivos, o pessoal do laboratório deve: i) receber a amostra cirúrgica contendo a melhor qualidade possível, sem contaminantes ou com nível mínimo de contaminação, p.e., de hemácias e microorganismos nocivos; ii) durante o processamento espermático minimizar a lesão celular iatrogênica através do domínio das habilidades técnicas e fatores de controle, tais como a força centrífuga e duração, exposição à luz ultravioleta e variação de temperatura, condições de qualidade do ar do laboratório, etapas de diluição e lavagem, qualidade dos reagentes, meios de cultura e materiais descartáveis e iii) melhorar o potencial fertilizante dos espermatozóides, se possível, utilizando estimulantes (26) ou selecionando espermatozóides viáveis para ICSI quando somente se dispõe de espermatozóides imóveis (27).

As amostras testiculares são processadas tanto por dissecação/maceração de todo o tecido ou por digestão enzimática. O objetivo do processamento tissular é o de facilitar a busca por espermatozóides e ambas as técnicas, mecânica e enzimática, apresentam resultados semelhantes (28,29). Após o processamento, os espermatozóides epididimários ou testiculares podem ser usados para ICSI ou criopreservados. As amostras criopreservadas são descongeladas e processadas utilizando-se princípios já descritos (30). Atualmente dispõe-se de métodos para seleção de espermatozóides viáveis para ICSI nos casos de

obtenção de somente espermatozóides imóveis após processamento (27,31).

### **TAXAS DE SUCESSO DE RECUPERAÇÃO DE ESPERMATOZÓIDES E RESULTADOS DA INJEÇÃO INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZÓIDES**

A melhor técnica de recuperação de espermatozóides para homens com AO ou ANO ainda está por ser determinada. Faltam estudos randomizados e controlados para comparar a eficiência dos métodos disponíveis e as recomendações atuais baseiam-se em evidências cumulativas fornecidas por estudos descritivos, observacionais e controlados (7,9,22,23,32). As vantagens e limitações das técnicas de recuperação de espermatozóides estão descritas na Tabela 2.

#### **Azoospermia Obstrutiva**

Tanto os métodos percutâneos quanto os microcirúrgicos apresentam altas taxas de sucesso, variando entre 90-100% quanto à obtenção de espermatozóides em casos de AO (6,9,33). Recomenda-se iniciar a aspiração pelo corpo do epidídimo, e caminhar para a cabeça, se necessário, já que a aspiração da cauda em geral é rica em espermatozóides de má qualidade e senescentes, debris e macrófagos (6). A recuperação epididimária de espermatozóides pode falhar em certos casos de fibrose causada por múltiplas tentativas prévias de coleta ou após infecção. Em tais casos, pode-se tentar a recuperação de espermatozóides no epidídimo contralateral ou no testículo (6). Numa série recente de 142 homens com AO, a taxa cumulativa satisfatória de recuperação após aspiração percutânea foi de 97,9% (33). A recuperação foi satisfatória em aproximadamente 86% dos casos utilizando apenas PESA, enquanto foram necessárias múltiplas punções epididimárias em quase metade dos procedimentos. TESA de salvamento teve taxa aproximada de sucesso de 90% nos casos em que a PESA falhou (33). No estudo mencionado, as taxas de sucesso de recuperação de espermatozóides utilizando técnicas percutâneas foram semelhantes, independente da causa da obstrução (vasectomia, CBAVD e após infecção).

A escolha da recuperação de espermatozóides tanto percutânea quanto por cirurgia aberta,

**Tabela 2 – Vantagens e Desvantagens das Técnicas de Recuperação de Espermatozóides para Reprodução Assistida.**

	Vantagens	Desvantagens
<b>PESA</b>	Rápida e de baixo custo Morbidade mínima, pode ser repetida Sem necessidade de experiência microcirúrgica Poucos instrumentos e materiais Sem exploração cirúrgica	Poucos espermatozóides recuperados Criopreservação limitada Fibrose e obstrução no local da aspiração Risco de hematoma/espermatocele
<b>MESA</b>	Grande número de espermatozóides recuperados Chance excelente de criopreservação de espermatozóides Risco reduzido de hematoma Possível reconstrução <sup>1</sup>	Necessidade de exploração cirúrgica Custo alto e demorada Necessidade de instrumentos microcirúrgicos e de experiência Desconforto pós-operatório
<b>TESA</b>	Rápida e de custo baixo Pode ser repetida Sem necessidade de experiência microcirúrgica Poucos materiais e instrumentos Sem necessidade de exploração cirúrgica Desconforto pós-operatório leve ou moderado	Taxa de sucesso relativamente baixa em casos de ANO Recuperação de poucos espermatozóides em ANO Criopreservação limitada Risco de hematoma/atrofia testicular
<b>TESE</b>	Sem necessidade de experiência microcirúrgica Rápida e pode ser repetida	Sucesso relativamente baixo em ANO Relativamente poucos espermatozóides recuperados em ANO Risco de atrofia testicular (com biópsias múltiplas) Desconforto pós-operatório
<b>Micro-TESE</b>	Altas taxas de sucesso em ANO <sup>2</sup> Grande número de espermatozóides recuperados <sup>2</sup> Chance relativamente maior de criopreservação de espermatozóides <sup>2</sup> Baixo risco de complicações	Necessidade de exploração cirúrgica Custo elevado e demorada Necessidade de instrumentos microcirúrgicos e experiência Desconforto pós-operatório

*PESA: percutaneous epididymal sperm aspiration (aspiração percutânea de espermatozóides epididimários); MESA: microsurgical epididymal sperm aspiration (aspiração microcirúrgica de espermatozóides epididimários); TESA: percutaneous testicular sperm aspiration (aspiração testicular percutânea de espermatozóides); TESE: conventional testicular sperm extraction (extração convencional de espermatozóides testiculares); micro-TESE: microsurgical testicular sperm extraction (extração microcirúrgica de espermatozóides testiculares).*

*1 – Em casos de vasectomia; 2 – Comparado a TESA e TESE em ANO*

do testículo ou do epidídimo, deve ser baseada nas preferências e experiência locais, já que não existem evidências de qual local ou método de recuperação é melhor para o resultado da ICSI para pacientes com AO (6,9,24,32). Ainda, a causa da obstrução ou o uso de espermatozóides a fresco ou congelados/descongelados não parecem ter qualquer efeito significativo sobre a taxa de sucesso da técnica de reprodução assistida, em termos de fertilização, gravidez ou taxa de aborto (33-35). ICSI apresenta taxas de fertilização de 45-75% por oócito injetado ao se utilizar espermatozóides testiculares ou epididimários de homens com AO.

Em tais casos, as taxas relatadas de gravidez clínica e de nascimentos vivos na literatura recente variam de 26-57% e 18-55%, respectivamente (24,35-38) (Tabela 3).

#### **Azoospermia Não Obstrutiva**

Séries recentes de casos de ANO relatam taxa global de sucesso de recuperação entre 30 e 50%. Foram obtidos espermatozóides testiculares em todas as categorias de etiologia, incluindo criptorquidismo, orquite, causa genética, radio-quimioterapia e idiopática (5,6,10,17,18,21,23). A eficiência da

**Tabela 3** – Taxas de Sucesso de Recuperação de Espermatozóides (RE) e de Resultados de Injeção de Espermatozóides Intracitoplasmática (ICSI) Utilizando Espermatozóides Recuperados Cirurgicamente em Homens com Azoospermia Obstrutiva e Não Obstrutiva.

	Azoospermia obstrutiva	Azoospermia não obstrutiva
Taxas de Sucesso (RE) de acordo com o Método; Média (variação)		
Percutâneas	90% (80-100%)	35% (10-100%)
Microcirúrgicas	90% (80-100%)	50% (20-100%)
Resultados de ICSI; Média (variação)		
Taxa de Fertilização com 2PN	60% (45-75%)	50% (20-65%)
Taxa de Gravidez Clínica	50% (26-57%)	30% (10-45%)
Taxa de Nascidos Vivos	35% (18-55%)	20% (8-35%)

recuperação de espermatozóides em ANO varia de acordo com o método de coleta. A recuperação através de TESA é satisfatória em 10 a 30% (22,23,39-41), exceto nos casos favoráveis de TESA anterior com sucesso ou histopatologia testicular mostrando hipoespermatozôgenese. Em tais casos, a taxa de sucesso da TESA varia de 70 a 100% (6,10). Numa revisão sistemática recente, a média relatada de sucesso para TESE foi de 49,5% (23). TESE com biopsias múltiplas resultou numa taxa maior de recuperação do que a aspiração com agulha fina (TEFNA: *fine needle aspiration*), uma variação da TESA, especialmente em casos de “Sertoli cells only” (SCO) e parada de maturação (23). Taxas de recuperação entre 35 a 77% foram relatadas para micro-TESE (17-19,21,23,42,43).

As evidências atuais sugerem que a micro-TESE tem melhores resultados do que a TESE ou TESA convencionais nos casos de parada de maturação e SCO, aonde os túbulos contendo focos ativos de espermatogênese podem ser identificados (6,10,42). Ainda, a remoção de tecido na micro-TESE geralmente é 50 a 70 vezes menor do que na TESE convencional (17,43), e esta pequena quantidade de tecido extraído facilita o processamento espermático.

Os fatores previsivos pré-operatórios para recuperação de espermatozóides em ANO incluem histopatologia testicular, níveis séricos de FSH e resultados dos exames genéticos (6,12,13,44). Apesar

de não absoluta, a histopatologia testicular ainda é considerada o melhor fator preditivo para o sucesso da recuperação de espermatozóides em ANO. São obtidas taxas aproximadas de 85% de sucesso de recuperação em homens com hipoespermatozôgenese, enquanto que os espermatozóides testiculares podem ser coletados em apenas 6 a 25% dos homens com histopatologia desfavorável sugestiva de aplasia germinativa (6,10,42,44). Os níveis de hormônio folículo-estimulante também têm sido utilizados como marcadores da reserva testicular, mas recentemente demonstrou-se que os níveis de FSH em homens com ANO não são preditivos de sucesso de recuperação (45,46). Apesar do nível de FSH refletir a função global de espermatogênese, o controle de feedback das células germinativas e das células de Sertoli em geral está intacto em casos de parada difusa de maturação, apesar da ausência de produção de espermatozóides (45).

Em casos de ANO relacionada a fatores genéticos, tais como infertilidade do cromossomo Y e síndrome de Klinefelter (SK), pode-se obter gestações através de ICSI em homens com espermatozóides recuperados nos testículos (13,18). Pode-se encontrar espermatozóides testiculares em aproximadamente 70% dos homens com deleção parcial ou completa do AZFc. Em contraste, a chance de encontrar espermatozóides em homens azoospermicos com deleções completas de AZFa ou AZFb é míni-

ma (8,12,13). No caso de uma gravidez com sucesso obtida em homens com azoospermia relacionada ao cromossoma Y, a prole do sexo masculino também apresentará a mesma deleção de seu pai, com alto risco de infertilidade masculina. Em homens com ANO e SK, encontram-se espermatozóides em aproximadamente 50% dos casos de exploração testicular e taxas de gravidez com ICSI variando entre 30 e 50% (18). Foi demonstrado que as crianças assim concebidas apresentam cariótipo normal, porque as células germinativas dos homens com SK são euplóides, 46 XY, e portanto podem formar gametas normais, haplóides (47).

A importância do tratamento clínico e cirúrgico anterior à recuperação de espermatozóides em homens com ANO foi recentemente enfatizada. Sugeriu-se que o tratamento de varicoceles clínicas antes da recuperação cirúrgica de espermatozóides aumentou significativamente as chances de coleta de espermatozóides testiculares através de micro-TESE em homens com ANO e varicoceles clínicas (48). Nesse estudo, as taxas de recuperação foram de 53% e 30% nos homens tratados e não tratados, respectivamente (odds ratio (OR): 2,63; intervalo de confiança (CI) 95% de 1,05-6,60,  $p = 0,03$ ). O tratamento clínico (inibidores de aromatase, clomifeno ou gonadotropina coriônica humana) antes da micro-TESE também mostrou melhoria das taxas de recuperação de espermatozóides em homens com síndrome de Klinefelter que responderam à medicação, mostrando aumento do nível sérico de testosterona superior a 100 ng/dL em relação ao valor basal (49).

A recuperação de espermatozóides pode ser realizada no dia anterior ou no próprio dia da coleta de oócitos. Prefere-se o uso de espermatozóides a fresco para ICSI, pois o processo de congelamento-descongelamento dos espermatozóides colhidos cirurgicamente de homens com ANO apresentam capacidade reprodutiva significativamente reduzida (50,51). De acordo com os poucos dados atualmente disponíveis, sugeriu-se que a técnica de recuperação de espermatozóides por si só não tem impacto nas taxas de sucesso de ICSI em ANO (23). Entretanto, ao se utilizar espermatozóides testiculares colhidos em homens com ANO, as taxas de ICSI apresentam menor taxa de fertilização por oócito injetado, assim como menor taxa de gravidez e de parto, em

comparação com espermatozóides ejaculados ou colhidos em epidídimos ou testículos de homens com AO (24,38,52) (Tabela 3). Tais diferenças podem ser explicadas pelo fato dos espermatozóides testiculares de homens com espermatogênese gravemente prejudicada têm maior tendência de apresentar deficiências relacionadas aos centríolos e ao material genético, que no final afetam a capacidade do gameta masculino em ativar o óvulo e provocar a formação e desenvolvimento de um zigoto normal e de um embrião viável (53).

É ainda pouco conhecido o risco de malformações congênitas, infertilidade e outras doenças em crianças concebidas em ICSI através de espermatozóides coletados cirurgicamente. As técnicas de reprodução assistida (FIV ou ICSI), como um todo, estão associadas a gestação múltipla e risco elevado de alterações congênitas, em relação à taxa de malformações de crianças concebidas naturalmente (taxa de 1-4%) (54). ICSI, em especial, apresenta maior risco de alterações endócrinas assim como de defeitos epigenéticos (54,55). Apesar do risco absoluto de qualquer uma destas condições ser baixo (54,56), os dados atuais são limitados e portanto recomenda-se o seguimento rigoroso dos grupos bem definidos de crianças nascidas através de ICSI e espermatozóides ejaculados, ICSI e espermatozóides epididimários e ICSI e espermatozóides testiculares, assim como de um grupo controle de crianças naturalmente concebidas.

## CONCLUSÕES

Os objetivos da recuperação dos espermatozóides são o de obter espermatozóides da melhor qualidade possível e em número adequado para uso imediato e/ou criopreservação em potencial, minimizando as lesões ao trato reprodutivo. A produção de espermatozóides é normal e os gametas podem ser facilmente recuperados nos epidídimos e testículos em casos de azoospermia obstrutiva.

Na AO, a escolha do método de recuperação e local de coleta deve ser baseada nas preferências e experiência pessoal, já que não existem evidências que apoiem uma ou outra técnica percutânea ou microcirúrgica, no testículo ou no epidídimo, em termos de resultados da recuperação e das técnicas de reprodução assistida. Ao contrário, a produção de espermatozóides pode estar gravemente prejudicada

ou ausente em homens com azoospermia não obstrutiva. Em tais casos, recomenda-se a coleta de espermatozóides testiculares através de cirurgia abertas com ou sem magnificação microscópica, para otimizar as chances de encontro de espermatozóides.

O método de recuperação de espermatozóides não tem impacto sobre o resultado de reprodução assistida em pacientes com ANO. Entretanto, o potencial reprodutivo de homens azoospermicos candidatos à recuperação de espermatozóides e ICSI está relacionado ao tipo de azoospermia. As chances de recuperação de espermatozóides e obtenção de um nascido vivo através de ICSI são maiores em casais cujo parceiro masculino apresenta azoospermia obstrutiva, ao invés de não obstrutiva. As crianças que nasceram utilizando espermatozóides coletados em homens com AO e ANO devem ser seguidas, porque ainda não está claro se existe um maior risco de defeitos congênitos ao se realizar ICSI com espermatozóides não ejaculados.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum.

#### REFERÊNCIAS

- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC: Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992; 340: 17-8.
- Silber SJ, Nagy ZP, Liu J, Godoy H, Devroey P, Van Steirteghem AC: Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration. *Hum Reprod*. 1994; 9: 1705-9.
- Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, et al.: Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*. 1995; 10: 1457-60.
- Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A: An update on the clinical assessment of the infertile male. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66: 691-700.
- Schlegel PN: Causes of azoospermia and their management. *Reprod Fertil Dev*. 2004; 16: 561-72.
- Esteves SC, Agarwal A. Sperm retrieval techniques. In: Gardner DK, Rizk BRMB, Falcone T. *Human assisted reproductive technology: future trends in laboratory and clinical practice*. Cambridge: Cambridge University Press, 2011, pp. 41-53.
- Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on evaluation of the azoospermic male. *Fertil Steril*. 2006; 86(Suppl 1): S210-5.
- Esteves SC, Agarwal A: Novel concepts in male infertility. *Int Braz J Urol*. 2011; 37: 5-15.
- American Urological Association Education and Research, Inc. The management of obstructive azoospermia: AUA best practice statement. Linthicum (MD): American Urological Association Education and Research, Inc.; 2010. pp. 22 [cited May 19th, 2011]. Available at <http://www.auanet.org/content/media/obstructiveazoospermial2010.pdf>
- Esteves SC, Verza S, Prudencio C, Seol B: Sperm retrieval rates (SRR) in nonobstructive azoospermia (NOA) are related to testicular histopathology results but not to the etiology of azoospermia. *Fertil Steril*. 2010; 94 (Suppl): S132.
- De Braekeleer M, Dao TN: Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod*. 1991; 6: 245-50.
- Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, Ye Z, Veeck LL, Palermo GD, et al.: AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod*. 1998; 13: 2812-5.
- 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.
- Craft I, Shrivastav P: Treatment of male infertility. *Lancet*. 1994; 344: 191-2.
- Lewin A, Weiss DB, Friedler S, Ben-Shachar I, Porat-Katz A, Meirow D, et al.: Delivery following intracytoplasmic injection of mature sperm cells recovered by testicular fine needle aspiration in a case of hypergonadotropic azoospermia due to maturation arrest. *Hum Reprod*. 1996; 11: 769-71.
- Temple-Smith PD, Southwick GJ, Yates CA, Trounson AO, de Kretser DM: Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. *J In Vitro Fert Embryo Transf*. 1985; 2: 119-22.
- Schlegel PN: Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod*. 1999; 14: 131-5.
- Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN: Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 6263-7. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4027.

19. Ramasamy R, Yagan N, Schlegel PN: Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology*. 2005; 65: 1190-4.
20. Carpi A, Menchini Fabris FG, Palego P, Di Coscio G, Romani R, et al.: Fine-needle and large-needle percutaneous aspiration biopsy of testicles in men with non-obstructive azoospermia: safety and diagnostic performance. *Fertil Steril*. 2005; 83: 1029-33.
21. Turunc T, Gul U, Haydardedeoglu B, Bal N, Kuzgunbay B, Peskircioglu L, et al.: Conventional testicular sperm extraction combined with the microdissection technique in nonobstructive azoospermic patients: a prospective comparative study. *Fertil Steril*. 2010; 94: 2157-60.
22. Carpi A, Sabanegh E, Mechanick J: Controversies in the management of nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2009; 91: 963-70.
23. Donoso P, Tournaye H, Devroey P: Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007; 13: 539-49.
24. Verza S Jr, Esteves SC: Sperm defect severity rather than sperm source is associated with lower fertilization rates after intracytoplasmic sperm injection. *Int Braz J Urol*. 2008; 34: 49-56.
25. Rhoden EL, Soares JB, Esteves SC: O que o laboratório pode fazer pelo espermatozóide. II Consenso Brasileiro de Infertilidade Masculina. *Int Braz J Urol*. 2003 (Suppl); 29: 50-5.
26. Kovacic B, Vlasisavljevic V, Reljic M: Clinical use of pentoxifylline for activation of immotile testicular sperm before ICSI in patients with azoospermia. *J Androl*. 2006; 27: 45-52.
27. Esteves SC, Sharma RK, Thomas AJ Jr, Agarwal A: Suitability of the hypo-osmotic swelling test for assessing the viability of cryopreserved sperm. *Fertil Steril*. 1996; 66: 798-804.
28. Verheyen G, De Croo I, Tournaye H, Pletinckx I, Devroey P, van Steirteghem AC: Comparison of four mechanical methods to retrieve spermatozoa from testicular tissue. *Hum Reprod*. 1995; 10: 2956-9.
29. Baukloh V; German Society for Human Reproductive Biology: Retrospective multicentre study on mechanical and enzymatic preparation of fresh and cryopreserved testicular biopsies. *Hum Reprod*. 2002; 17: 1788-94.
30. Verza Jr S, Feijo CM, Esteves SC: Resistance of human spermatozoa to cryoinjury in repeated cycles of thaw-refreezing. *Int Braz J Urol*. 2009; 35: 581-90; discussion 591.
31. Soares JB, Glina S, Antunes N Jr, Wonchockier R, Galuppo AG, Mizrahi FE: Sperm tail flexibility test: a simple test for selecting viable spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection from semen samples without motile spermatozoa. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2003; 58: 250-3.
32. Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, Philipson G: Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: CD002807. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD002807.
33. Esteves SC, Verza S, Prudencio C, Seol B: Success of percutaneous sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in obstructive azoospermic (OA) men according to the cause of obstruction. *Fertil Steril*. 2010; 94 (Suppl): S233.
34. Kamal A, Fahmy I, Mansour R, Serour G, Aboulghar M, Ramos L, et al.: Does the outcome of ICSI in cases of obstructive azoospermia depend on the origin of the retrieved spermatozoa or the cause of obstruction? A comparative analysis. *Fertil Steril*. 2010; 94: 2135-40.
35. Nagy Z, Liu J, Cecile J, Silber S, Devroey P, Van Steirteghem A: Using ejaculated, fresh, and frozen-thawed epididymal and testicular spermatozoa gives rise to comparable results after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 1995; 63: 808-15.
36. Tournaye H, Merdad T, Silber S, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al.: No differences in outcome after intracytoplasmic sperm injection with fresh or with frozen-thawed epididymal spermatozoa. *Hum Reprod*. 1999; 14: 90-5.
37. Habermann H, Seo R, Cieslak J, Niederberger C, Prins GS, Ross L: In vitro fertilization outcomes after intracytoplasmic sperm injection with fresh or frozen-thawed testicular spermatozoa. *Fertil Steril*. 2000; 73: 955-60.
38. Nicopoullos JD, Gilling-Smith C, Almeida PA, Norman-Taylor J, Grace I, Ramsay JW: Use of surgical sperm retrieval in azoospermic men: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2004; 82: 691-701.
39. Hauser R, Yogev L, Paz G, Yavetz H, Azem F, Lessing JB, et al.: Comparison of efficacy of two techniques for testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia: multifocal testicular sperm extraction versus multifocal testicular sperm aspiration. *J Androl*. 2006; 27: 28-33.
40. Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Soffer Y, Komarovsky D, Ron-El R: Testicular sperm retrieval by percutaneous fine needle sperm aspiration compared with testicular sperm extraction by open biopsy in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*. 1997; 12: 1488-93.

41. Ezeh UI, Moore HD, Cooke ID: A prospective study of multiple needle biopsies versus a single open biopsy for testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 1998; 13: 3075-80.
42. Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, Hara I, Fujisawa M, Arakawa S, et al.: Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2002; 168: 1063-7.
43. Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W: Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod.* 2000; 15: 653-6.
44. Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, et al.: Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod.* 1997; 12: 80-6.
45. Hung AJ, King P, Schlegel PN: Uniform testicular maturation arrest: a unique subset of men with nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2007; 178: 608-12; discussion 612.
46. Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN: High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril.* 2009; 92: 590-3.
47. Sciarano RB, Luna Hisano CV, Rahn MI, Brugo Olmedo S, Rey Valzacchi G, Coco R, et al.: Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients. *Hum Reprod.* 2009; 24: 2353-60.
48. Inci K, Hascicek M, Kara O, Dikmen AV, Gürkan T, Ergen A: Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection in men with nonobstructive azoospermia, and treated and untreated varicocele. *J Urol.* 2009; 182: 1500-5.
49. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN: Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol.* 2009; 182: 1108-13.
50. Fischer R, Baukloh V, Naether OG, Schulze W, Salzbrunn A, Benson DM: Pregnancy after intracytoplasmic sperm injection of spermatozoa extracted from frozen-thawed testicular biopsy. *Hum Reprod.* 1996; 11: 2197-9.
51. Schlegel PN, Liotta D, Hariprashad J, Veeck LL: Fresh testicular sperm from men with nonobstructive azoospermia works best for ICSI. *Urology.* 2004; 64: 1069-71.
52. Prudencio C, Seol B, Esteves SC: Reproductive potential of azoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection is dependent on the type of azoospermia. *Fertil Steril.* 2010; 94 (Suppl): S232-3.
53. Tesarik J: Paternal effects on cell division in the human preimplantation embryo. *Reprod Biomed Online.* 2005; 10: 370-5.
54. Alukal JP, Lamb DJ: Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)--what are the risks? *Urol Clin North Am.* 2008; 35: 277-88.
55. Knoester M, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S, et al.: Cognitive development of singletons born after intracytoplasmic sperm injection compared with in vitro fertilization and natural conception. *Fertil Steril.* 2008; 90: 289-96.
56. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ: Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects--a systematic review. *Hum Reprod.* 2005; 20: 328-38.

---

*Submetido para publicação:  
22 de junho de 2010.*

---

*Aceito para publicação após revisão:  
15 de julho de 2011.*

---

**Correspondence address:**

Dr. Sandro Esteves  
ANDROFERT  
Av. Dr. Heitor Penteadó, 1464  
Campinas, São Paulo, 13075-460, Brazil  
FAX: +55 19 3294-6992  
E-mail: s.esteves@androfert.com.br

# Heterogeneidade Significativa do Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma de Células Renais entre um Hospital Privado e um Hospital Público no Brasil

Marcos F. Dall'Oglio, Rafael Coelho, Roberto Lopes, Alberto A. Antunes, Alexandre Crippa, Cesar Camara, Katia R. M. Leite, Miguel Srougi

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

## RESUMO

**Objetivo:** Atualmente grande número de pequenas lesões renais são detectadas. Nos dias atuais, a nefrectomia parcial é adotada com maior frequência para o tratamento cirúrgico dos estádios iniciais. Estudos anteriores associaram paciente, instituição e sistema de saúde com o tipo de cirurgia. O objetivo deste estudo foi comparar o diagnóstico e tratamento do carcinoma de células renais (CCR) de acordo com o tipo de hospital, público vs privado, em nosso país.

**Materiais e Métodos:** Avaliamos prospectivamente 183 pacientes com CCR submetidos à nefrectomia radical ou cirurgia conservadora de néfrons, entre 2003 e 2007, em dois hospitais – privado e público. Foram analisadas características demográficas, clínicas, cirúrgicas e patológicas.

**Resultados:** A taxa de nefrectomia radical foi maior no hospital público do que no hospital privado (75% vs 57%,  $p=0,008$ ). No total, os pacientes do hospital público apresentavam tumores maiores do que os pacientes da clínica privada. Além disso, pequenas massas renais foram significativamente mais prevalentes no tratamento privado (57,8% vs 28,3%). Os pacientes no hospital público mostraram maior incidência de invasão capsular ( $p=0,008$ ), invasão de gordura perirrenal ( $p<0,01$ ), envolvimento de linfonodos ( $p<0,001$ ) e menor incidência de tumores iniciais. Tumores pT1 foram descritos em 41% dos pacientes em hospital público e em 72% nos hospital privado ( $p<0,001$ ).

**Conclusão:** Pacientes com CCR tratados no nosso hospital público de referência mostraram um estágio mais avançado do que os CCR tratados em instituição privada.

**Palavras-chave:** Nefrectomia; carcinoma; células renais; estadiamento de neoplasia; prognóstico  
*Int Braz J Urol. 2011; 37: 17-590*

## INTRODUÇÃO

Aproximadamente 200.000 novos casos de câncer de células renais (CCR) são diagnosticados a cada ano em todo o mundo, constituindo o terceiro câncer geniturinário mais comum, seguindo o de bexiga e o de próstata (1). Na verdade, CCR é um dos tumores urológicos mais letais; acredita-se que 40% dos pacientes com diagnóstico de CCR morrem em decorrência da doença, com aproximadamente 100.000 mortes por ano em todo o mundo (2).

Além disso, a incidência anual de CCR aumentou 2,5%, o que é atribuído pelo menos em parte à utilização não específica de exames de imagem abdominal (3,4). As casuísticas atuais de CCR na literatura mostram que 60-70% dos pacientes são assintomáticos na ocasião do diagnóstico (5). Esta alteração na apresentação incidental de massas renais dobrou a prevalência de doença localizada, entre 1975 e 1995 (6,7). Paradoxalmente, apesar do diagnóstico e tratamento mais precoces, houve aumento da mortalidade específica total doença nos

últimos 20 anos, de acordo com a base de dados do SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results Program*) (8). Apesar disto, existem grupos com pequenos tumores não agressivos que podem ser tratados por tratamento conservador ou com vigilância.

No Brasil, não há dados coletados sobre o perfil epidemiológico de CCR. Desta forma, a incidência atual de tumores incidentais e sintomáticos e seus respectivos estadiamentos e tratamentos não é conhecida. O objetivo deste estudo foi avaliar os sintomas na ocasião do diagnóstico (incidental e sintomático), o tamanho do tumor, o tipo de cirurgia realizada (radical ou conservadora), o estágio TNM e características anatomopatológicas dos CCR esporádicos que foram tratados em dois hospitais terciários, um público e outro privado.

### MATERIAIS E MÉTODOS

Realizamos estudo retrospectivo onde revisamos prospectivamente dados coletados de 183 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico de CCR entre Julho de 2003 e Dezembro de 2007 em dois hospitais terciários no Brasil. Noventa e três pacientes foram tratados em um hospital público (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo) e noventa pacientes em um Hospital privado (Sociedade Beneficiente de Senhoras Hospital Sírio Libanês).

Os dados avaliados incluíram a apresentação clínica na ocasião do diagnóstico (incidental ou sintomático), o tipo de cirurgia realizada (conservadora ou radical) e características anatomopatológicas (tipo histológico, presença de diferenciação sarcomatosa, sistema nuclear

de gradação de Furhman, presença de invasão microvascular, tamanho do tumor e estágio TNM). Estas características foram analisadas comparativamente entre os pacientes do hospital público e do privado.

O seguimento pós-operatório incluiu tomografia computadorizada de abdome e/ou ultrassonografia e exames hematológicos a cada 4 meses, durante os dois primeiros anos e a cada seis meses, do terceiro ao quinto ano. Quando a última consulta tinha ocorrido há mais de três meses, houve confirmação por telefone sobre a condição atual de saúde do paciente.

Para análise estatística foram utilizados o test Student T e chi-quadrado. Resultados com valor de p inferior a 5% ( $p < 0,05$ ) foram considerados significativos. Os comitês de revisão de ambas as instituições aprovaram o estudo antes de incluir os pacientes e o consentimento informado foi assinado por todos os participantes.

### RESULTADOS

A idade média foi equivalente em ambos os grupos (56 vs 60 anos;  $p = 0,204$ ). Houve predomínio de tumores sintomáticos no hospital público (90% vs. 61. 3%;  $p < 0.001$ ) (Tabela -1).

No hospital privado, observou-se taxa mais elevada de pacientes com hematúria, enquanto no hospital público houve taxa mais alta de pacientes com apresentação da tríade clássica (hematúria/dor/massa palpável) (47,3% vs 33,3%) (Tabela -2).

Também deve ser observado que mais pacientes apresentaram doença metastática na ocasião do diagnóstico no hospital público, quando comparados aos do hospital privado (Tabela -3).

**Tabela 1 – Dados demográficos.**

	Hospital		Valor de p
	Privado (n = 90)	Público (n = 93)	
<b>Sexo</b>			< 0.001
Mulher	9 (10.0%)	36 (38.7%)	
Homem	81 (90.0%)	57 (61.3%)	
<b>Idade</b>			0.204
Media (Q1-Q3)	56 (49 - 67)	60 (53 - 67)	
Min – Max	23 - 87	20 - 91	

**Tabela 2 – Apresentação clínica de CCR e tipo de cirurgia realizada.**

	Hospital		Valor de p
	Privado (n = 90)	Público (n = 93)	
<b>Apresentação Clínica</b>			0.059
Incidental	60 (66.7%)	47 (52.8%)	
Simptomático	30 (33.3%)	42 (47.3%)	
<b>Cirurgia Realizada</b>			0.008
Parcial	39 (43.3%)	23 (24.7%)	
Radical	51 (56.7%)	70 (75.3%)	

**Table 3 – Sintomas por ocasião do diagnóstico.**

Sintomas	Hospital	
	Privado	Público
Hematúria	8 (8.6%)	47 (52.2%)
Dor	10 (10.7%)	28 (31.1%)
Perda de Peso	-	6 (6.6%)
Metástases	4 (4.4%)	7 (7.5%)
Massa Palpável	5 (5.5%)	8 (8.6%)
Hematúria / Dor / Massa Palpável	9 (10%)	13 (13.9%)
Outros	7 (7.7%)	-

A proporção de cirurgia conservadora praticamente foi o dobro no hospital privado ( $p=0,008$ ) (Tabela -2). O tamanho médio do tumor foi significativamente diferente em ambos os hospitais (Tabela-4): o tamanho médio foi menor do que 4 cm no hospital privado e maior do que 6 cm no hospital público ( $p<0,001$ ). Outro achado notável foi que 58% dos tumores no hospital privado eram menores de 4cm, contra apenas 28% no hospital público ( $p<0,001$ ).

As características patológicas do CCR em ambos os hospitais são apresentadas na Tabela -4. Os pacientes do hospital público apresentaram tumores mais avançados localmente, com maior porcentagem de invasão capsular ( $p=0,008$ ), invasão da gordura perirrenal ( $p=0,01$ ) e presença de metástases em linfonodos ( $p<0,001$ ). A porcentagem de tumores pT1 foi mais alta no hospital privado do que no público (72% vs 41%; $p<0,001$ ).

## DISCUSSÃO

Foram observadas diferenças importantes na apresentação clínica, tipo de cirurgia realizada e achados histológicos dos CCR tratados nos hospitais em relação ao hospital privado no Brasil. O tamanho médio do CCR detectado nos hospitais privados foi 2,4 cm menor do que os do hospital público. A cirurgia conservadora de néfrons foi realizada na metade dos pacientes no hospital público, comparado ao privado. Além disso, enquanto aproximadamente 60% dos pacientes operados no hospital privado tinham tumor menor do que 4 cm, mais de 70% dos pacientes do hospital público apresentavam tumores maiores do que 4 cm. Tumores pT1 CCR ocorreram em 72% dos pacientes do hospital privado e em apenas 40% dos pacientes do hospital público. Desta maneira, o fato do hospital público ser um ambiente de ensino acadêmico, enquanto o hospital privado ser basicamente um

Heterogeneidade do carcinoma de células renais

Tabela 4 - Características Patológicas.

	Hospital		Valor de p
	Privado (n = 90)	Público (n = 93)	
<b>Caráter</b>			0.997
Único	83 (92.2%)	71 (92.2%)	
Múltiplo	7 (7.8%)	6 (7.8%)	
<b>Tipo Histológico</b>			< 0.001
Células claras	62 (68.9%)	69 (86.3%)	
Ducto Bellini	-	1 (1.3%)	
Papilar	20 (22.2%)	-	
Cromóforo	6 (6.7%)	8 (10.0%)	
Degeneração Sarcomatosa	7 (7.8%)	4 (4.4%)	
<b>Grau de Fuhrman</b>			0.627
Baixo(I and II)	58 (65.2%)	48 (61.5%)	
Alto (III and IV)	31 (34.8%)	30 (38.5%)	
<b>Invasão da Gordura</b>			0.011
Não	79 (87.8%)	54 (72.0%)	
Sim	11 (12.2%)	21 (28.0%)	
<b>Invasão Microvascular</b>			0.469
Não	64 (71.1%)	42 (65.6%)	
Sim	26 (28.9%)	22 (34.4%)	
<b>Invasão Capsular</b>			0.008
Não	71 (78.9%)	54 (60.7%)	
Sim	19 (21.1%)	35 (39.3%)	
<b>Linfonodo Positivo</b>			< 0.001
Não	89 (98.9%)	19 (63.3%)	
Sim	1 (1.1%)	11 (36.7%)	
<b>Invasão de Seio Renal</b>			0.331
Não	24 (63.2%)	18 (75.0%)	
Sim	14 (36.8%)	6 (25.0%)	
<b>Estadio</b>			< 0.001
T1	64 (71.9%)	38 (40.9%)	
T1a	52 (58,3%)	26 (28,1%)	
T1b	12 (13,6%)	12 (12,8%)	
T2	3 (3.4%)	21 (22.6%)	
T3	19 (21.3%)	28 (30.1%)	
T4	3 (3.4%)	6 (6.4%)	
<b>Tamanho do tumor (cm)</b>			< 0.001
Média (Q1-Q3)	3.9 (2.6 - 5.5)	6.3 (4.0 - 10.8)	
Min - Max	1.2 - 14.5	0.8 - 24.0	
≤ 4 cm	52 (57.8%)	26 (28.3%)	< 0.001
> 4 cm	38 (42.2%)	66 (71.7%)	

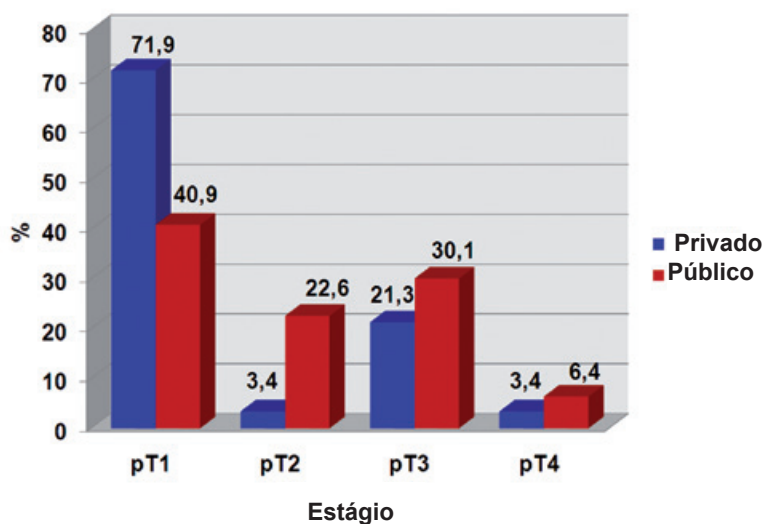


Figura 1 -Estadiamento patológico CCR de acordo com o hospital de origem.

hospital de prática privada, provavelmente não exerceu um papel importante na determinação da abordagem cirúrgica em nosso estudo, assim como o estadiamento do tumor.

As diferenças na histologia dos CCR entre os grupos descritos no presente estudo podem ser associadas às diferenças dos tamanhos médios dos tumores. Os pacientes com massas renais pequenas (MRP) provavelmente com menor frequência são encaminhados ao hospital público, pois este é uma instituição de referência terciária.

A nefrectomia radical foi uma opção bastante comum no hospital público, compreendendo 75% das cirurgias renais, enquanto no hospital particular, a nefrectomia radical foi realizada em 57% dos casos. Os resultados funcionais a longo prazo de pacientes submetidos à nefrectomia radical ou conservadora são muito diferentes. Lan e et al (9) relataram que a progressão para insuficiência renal (creatinina > 2mg/dL) dez anos após a cirurgia ocorreu em 22,4% dos pacientes submetidos à nefrectomia radical, versus 11,6% após nefrectomia parcial.

O CCR é classicamente um tumor agressivo; em casuísticas de países desenvolvidos 1/3 dos pacientes apresentam metástases na ocasião do diagnóstico (10). Na verdade, mais de 40% dos pacientes com CCR morrem devido a esta doença

(11). O risco de morte causada por CCR pode ser maior em países em desenvolvimento como o Brasil, especialmente em hospitais públicos. Em nosso estudo, os tumores sintomáticos e com metástases compreenderam 47% e 15% dos tumores tratados no hospital público e 33% a 4% dos tumores tratados no hospital privado. Nos EUA 25-30% dos pacientes apresentam inicialmente um CCR com metástases.

Mais de 60% dos casos de CCR são detectados incidentalmente hoje em dia nos países desenvolvidos (8,12-16). Mesmo assim, no estudo atual, o diagnóstico incidental ocorreu em 67% dos pacientes do hospital privado e em 53% dos pacientes do hospital público. Como o sistema de saúde público brasileiro é baseado na cobertura universal para aproximadamente 203 milhões de pessoas e 68% deles não têm seguro de saúde privado, as consultas médicas e exames são retardados devido às longas filas de espera (17).

A TNM de 2002 apresentou uma nova proposta para estadiamento de CCR, especialmente em tumores T1 (menores do que 7 cm, restritos ao rim) (14). O CCR estágio T1 inclui tumores com resultados diferentes. Por exemplo, a probabilidade de morte em 10 anos para um paciente com CCR de 5 cm de baixo grau é inferior a 3%; entretanto, um CCR de 5-7 cm de alto grau tem probabilidade

de morte de 40% em dez anos (18). Nos hospitais públicos e privados do Brasil, aproximadamente 72% e 41% dos pacientes apresentam tumores de estágio pT1, respectivamente. Considerando que a expectativa de vida para tumores T1 é muito maior, podemos esperar maior mortalidade por CCR nos hospitais públicos do Brasil do que nos privados, uma característica bastante peculiar de nosso país. No hospital público, a tríade clássica (hematúria, dor/massa palpável) – identificada em 28% dos pacientes do hospital público e em 8% dos hospital privado, respectivamente – ainda pode ser encontrada.

Uma limitação importante é que os dois serviços de Patologia são distintos e a experiência do cirurgião do hospital privado é maior. Provavelmente os dados do hospital público sobre o diagnóstico de doença metastática são subestimados; possivelmente, os dados são mais elevados.

Atualmente as massas renais são detectadas incidentalmente, com tamanhos menores, constituindo casos ideais para cirurgias conservadoras (19,20). Entretanto, casuística recente de países desenvolvidos mostrou que a cirurgia conservadora de rim tem sido subutilizada; apenas 9,6% das cirurgias realizadas devido a CCR são conservadoras (21). Neste contexto, nosso estudo mostrou que a cirurgia conservadora de néfrons foi realizada em 43% e 24 % dos indivíduos no hospital privado e público, respectivamente. Apesar de não serem amplamente representativos, estes dois hospitais podem refletir indiretamente o padrão de tratamento no sistema privado e público no Brasil. Não obstante, uma validação externa destes achados é necessária para confirmar esta discrepância.

## CONCLUSÕES

Pacientes com CCR operados em um hospital terciário público no Brasil apresentaram avaliação histopatológica tecnicamente mais avançada do que os tratados em instituição privada, refletindo os diferentes padrões de tratamento a que são submetidos os pacientes de acordo com seu nível sócio econômico.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum.

## REFERENCES

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. Wotkowicz C, Libertino JA: Renal cell cancer: radical nephrectomy. *BJU Int.* 2007; 99: 1231-8.
3. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr: Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA.* 1999; 281: 1628-31.
4. Lam JS, Belldegrun AS, Pantuck AJ: Long-term outcomes of the surgical management of renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2006; 24: 255-66.
5. Parsons JK, Schoenberg MS, Carter HB: Incidental renal tumors: casting doubt on the efficacy of early intervention. *Urology.* 2001;57: 1013-5.
6. Hock LM, Lynch J, Balaji KC: Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *J Urol.* 2002; 167: 57-60.
7. Jayson M, Sanders H: Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology.* 1998; 51: 203-5.
8. 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.
9. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H: Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75: 1236-42.
10. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS: Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol.* 2005; 173: 1853-62.
11. Srinivasan R, Armstrong AJ, Dahut W, George DJ: Anti-angiogenic therapy in renal cell cancer. *BJU Int.* 2007; 99: 1296-300.
12. Crispin PL, Uzzo RG: The natural history of untreated renal masses. *BJU Int.* 2007; 99: 1203-7.
13. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS: Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am.* 2003; 30: 843-52.
14. Sobin LH, Wittekind Ch: TNM classification of malignant tumors. 6th ed. New York, Wiley-Liss. 2002; pp. 193-5.

15. Knight DA, Stadler WM: Prognostic factors in localized renal cell cancer. *BJU Int.* 2007; 99: 1212-6.
16. Coll DM, Smith RC: Update on radiological imaging of renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2007; 99: 1217-22.
17. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Um panorama da saúde no Brasil: acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde 2008. Brasília, DF: Ministério da Saúde; Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão; 2008. Available from: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/panorama\\_saude\\_brasil\\_2003\\_2008/default.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/panorama_saude_brasil_2003_2008/default.shtm). [cited 2010 Set 12]
18. Lau WK, Cheville JC, Blute ML, Weaver AL, Zincke H: Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology.* 2002; 59: 532-7.
19. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H: Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol.* 2003; 170: 2217-20.
20. Patard JJ, Dorey FJ, Cindolo L, Ficarra V, De La Taille A, Tostain J, et al.: Symptoms as well as tumor size provide prognostic information on patients with localized renal tumors. *J Urol.* 2004; 172: 2167-71.
21. Hollenbeck BK, Taub DA, Miller DC, Dunn RL, Wei JT: National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a case of underutilization? *Urology.* 2006; 67: 254-9.

---

*Submetido para publicação:*

*25 de maio de 2010.*

---

*Aceito para publicação após revisão:*

*11 de Abril de 2011.*

---

**Correspondence address:**

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

## Declínio da testosterona relacionado à idade em uma subpopulação de homens militares sadios brasileiros

Archimedes Nardoza Júnior, Sérgio dos Santos Szelbracikowski, Aguinaldo Cesar Nardi, José Carlos de Almeida

Universidade Federal de São Paulo (ANJr), São Paulo, SP, Brasil, Escola de Saúde do Exército (SS), Rio de Janeiro, RJ, Brasil e Sociedade Brasileira de Urologia (ACN, JCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

---

### RESUMO

*Introdução:* Com o envelhecimento masculino, o declínio de andrógenos tem se tornado um tópico mundial de relevância clínica, já que a redução dos níveis de testosterona tem sido associada à perda de massa muscular, acúmulo de adiposidade central, prejuízo da mobilidade e aumento do risco de fraturas ósseas. Apesar de bem estabelecido em estudos conduzidos em países desenvolvidos, a redução progressiva dos níveis séricos de testosterona com a idade foi pouco investigada no Brasil.

*Objetivo:* Determinar o padrão do declínio das concentrações sanguíneas de testosterona com a idade em uma subpopulação de homens militares brasileiros sadios.

*Materiais e Métodos:* Revisamos retrospectivamente os dados de dosagens de testosterona sérica obtidos em indivíduos sadios submetidos a check-up de rotina no Instituto de Biologia do Exército. Foram obtidas amostras logo pela manhã, e a concentração de testosterona total foi determinada utilizando imunoensaio quimoluminescente comercial. Os valores médios foram analisados em cinco grupos etários:  $\leq 40$ , 41 a 50, 51 a 60, 61 a 70 e  $>70$  anos.

*Principal medida de resultado:* Níveis médios de testosterona total.

*Resultados:* 1.623 indivíduos foram incluídos na análise; a idade média foi de 57 anos (24 a 87) e o nível médio de testosterona foi de 575,5 ng/dL (25,0 a 1308,0 ng/dL). A avaliação das alterações dos níveis totais de testosterona, relacionadas à idade, revelou progressiva redução dos níveis séricos deste hormônio conforme o aumento da idade. Os níveis de testosterona abaixo de 300 ng/dL foram registrados em 321 participantes, uma prevalência de quase 20% na população estudada.

*Conclusão:* De acordo com outros relatos, observou-se redução dos níveis de testosterona total com a idade em homens brasileiros sadios.

**Palavras-chave:** testosterona; homem; deficiência; estudos epidemiológicos; estudos de subpopulação

---

### INTRODUÇÃO

Ao longo das últimas décadas, observou-se em todo o mundo um aumento da expectativa de vida (1). Paralelamente, as projeções populacionais indicam que a população mundial apresentará aumento acentuado da proporção de indivíduos com mais de 65 anos. De acordo com as Nações Unidas, espera-se que a porcentagem da população mun-

dial com mais de 60 anos dobre entre 2005 e 2050 (2). Neste contexto, as projeções para a população brasileira estimam aumento do número de homens, com mais de 60 anos, de 9 milhões (representando 9% da população de todo o país) para 30 milhões (13%) entre 2010 e 2020 (3). Apesar do fato dos homens viverem menos do que as mulheres, a saúde dos homens idosos foi muito menos estudada do que a das mulheres após a menopausa. Deste modo,

tem sido dada maior atenção às doenças da saúde de homens idosos.

O envelhecimento em homens está associado a prejuízo da mobilidade, acúmulo de adiposidade central, diminuição da massa corporal, da massa muscular, força e densidade mineral óssea, assim como aumento da gordura corporal (4), alterações que também estão presentes em homens hipogonádicos não idosos. Ao contrário de mulheres, que apresentam uma alteração dramática do perfil de hormônios sexuais durante a menopausa (5), as alterações dos hormônios reprodutivos relacionadas à idade ocorrem gradualmente ao longo dos anos da vida em homens (6,7). Como as alterações do estado hormonal são sutis, a caracterização do perfil endócrino normal para a idade é particularmente difícil em homens.

Está bem estabelecido que, após a quarta ou quinta década de vida, os homens sofrem alteração gradual dos níveis de importantes hormônios sexuais, com elevação do hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) e globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), em contraste com o declínio de testosterona e dehidroepiandrosterona (DHEA) (8-11). Estimou-se que a partir dos 19 anos, a testosterona circulante diminui numa taxa média de 1% ao ano de vida, ou 100 ng/dL (4,7,8).

Diversos fenômenos relacionados a idade, tais como diminuição da força e massa muscular, declínio da virilidade e atividade sexual, e alteração do metabolismo de glicose foram associados à redução da função testicular em homens idosos (12). A extensão na qual o declínio dos níveis de testosterona pode influenciar a deterioração relacionada à idade não está completamente definida. Ainda, a deficiência de andrógenos em homens idosos (*ADAM – androgen deficiency in aging male*) é caracterizada pela presença de um grupo de sinais e sintomas e declínio significativo da produção de hormônios, mais importante da testosterona.

A diminuição dos níveis de testosterona relacionada à idade foi demonstrada em inúmeros estudos de corte e longitudinais conduzidos em países desenvolvidos (4,11). Entretanto, os dados do perfil androgênico dos homens idosos são escassos no Brasil.

## Objetivo

O principal objetivo do presente estudo foi o de investigar o declínio relacionado a idade dos níveis de testosterona séricos em homens brasileiros saudáveis em atividade militar.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Desenho do Estudo

Neste estudo retrospectivo, foram revisados os dados dos níveis de testosterona de homens militares saudáveis. Foram coletadas amostras de sangue de Janeiro de 2009 a Setembro de 2009 no Instituto de Biologia do Exército – IBEX), localizado no Rio de Janeiro, Brasil, como parte de um check-up de rotina, mandatário para todos os indivíduos militares em atividade ou aposentados na época. O estudo foi desenhado para coletar os parâmetros demográficos e laboratoriais de homens saudáveis, com 18 anos ou mais, em atividade no serviço militar ou aposentados. Todos os indivíduos com dosagens hormonais disponíveis foram incluídos.

Os pacientes não estavam recebendo reposição de testosterona. Não estavam tomando medicações que afetam o nível de testosterona, como clomifeno ou injeções de HCG, nem antiandrogênicos como cimetidina, espirolactona, etc. Não haviam sido submetidos a cirurgia prévia, p.e., orquiectomia, ou receberam quimioterapia ou radioterapia no testículo. Não apresentavam doença hepática crônica ou insuficiência hepática, nem haviam sofrido obesidade mórbida, DM ou doença crônica.

### Dosagens Laboratoriais e Análise Estatística

As amostras sanguíneas foram coletadas logo cedo pela manhã, entre 7:00 e 9:30 hs, e analisadas no laboratório do IBEX. O soro foi imediatamente separado após a coleta do sangue e as amostras foram armazenadas a -80 °C. O nível de testosterona total foi medido utilizando-se um imunoensaio comercial de quimioluminescência, com sensibilidade analítica de 300 a 1000 ng/dL. Os dados coletados de cada indivíduo incluíram idade e nível total de testosterona sérica. Os níveis laboratoriais de testosterona compatíveis com hipogonadismo foram definidos

## Declínio da testosterona em homens militares

como < 300 ng/dL, baseados nas orientações para ADAM da Sociedade Brasileira de Urologia.

Os níveis de testosterona total dos participantes foram utilizados para análise, e os valores médios foram analisados de acordo com grupos etários. Para este propósito, os sujeitos foram divididos nos seguintes grupos etários: ≤40, 41 a 50, 51 a 60, 61 a 70, e > 70 anos.

### RESULTADOS

#### Características das Amostras

1623 indivíduos sadios foram avaliados no presente estudo. Os dados demográficos e laboratoriais de todos os indivíduos incluídos na análise estão resumidos na Tabela 1. A idade média foi de 57 anos, variando de 24 a 87 anos. O nível médio de testosterona total foi de 575,5 ng/dL, variando de 25,0 a 1308,0 ng/dL. Em relação à distribuição dos indivíduos de acordo com a faixa etária, 13,6 % tinham ≤ 40 anos, enquanto a maioria dos sujeitos tinham mais de 50 anos, conforme mostra a Tabela 2.

#### Dosagem de testosterona de acordo com a idade

Para a avaliação das alterações dos níveis de testosterona total relacionadas à idade, a concentração

deste hormônio foi analisada em diferentes grupos etários, conforme mostra a Figura 1. Quanto a este aspecto, observou-se redução progressiva dos níveis de testosterona séricos ao longo dos grupos etários, sendo o nível de testosterona médio dos homens mais jovens (821,1 ng/dL; faixa etária ≤ 40 anos) quase o dobro dos níveis observados para os homens com mais idade (436,6 ng/dL; grupo etário > 70 anos).

A figura 2 mostra a distribuição dos participantes de acordo com os grupos de nível médio de testosterona. Apesar da amostra em estudo consistir de homens aparentemente sadios, 0,8% dos indivíduos apresentaram níveis de testosterona ≤ 100 ng/dL, 3,6% níveis médios entre 101 e 200 ng/dL e 15,9% dos participantes apresentavam concentração média deste hormônio na faixa de 201 a 300 ng/dL. Os níveis de testosterona abaixo de 300 ng/dL, compatíveis com hipogonadismo, foram detectados em 321 participantes, representando prevalência de 19,8%.

### DISCUSSÃO

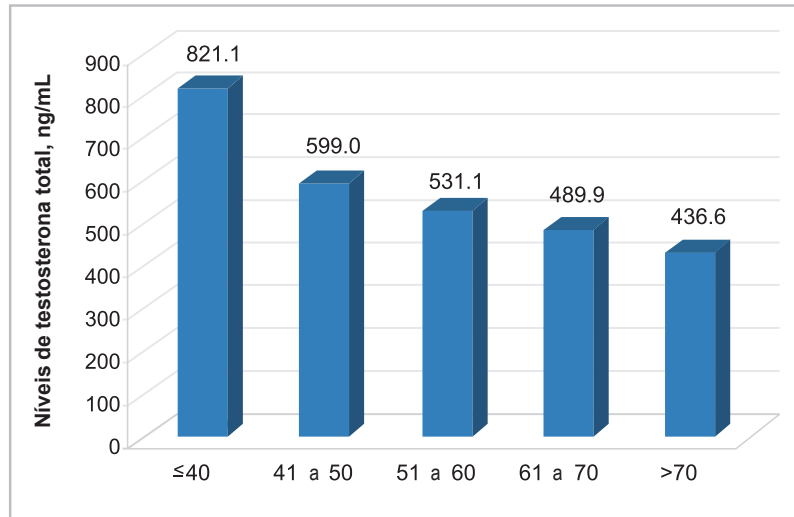
Neste estudo, foi investigado o perfil hormonal da coorte de homens brasileiros sadios em atividade militar. Encontramos, em concordância com

**Tabela 1 - Características dos 1623 participantes incluídos na análise.**

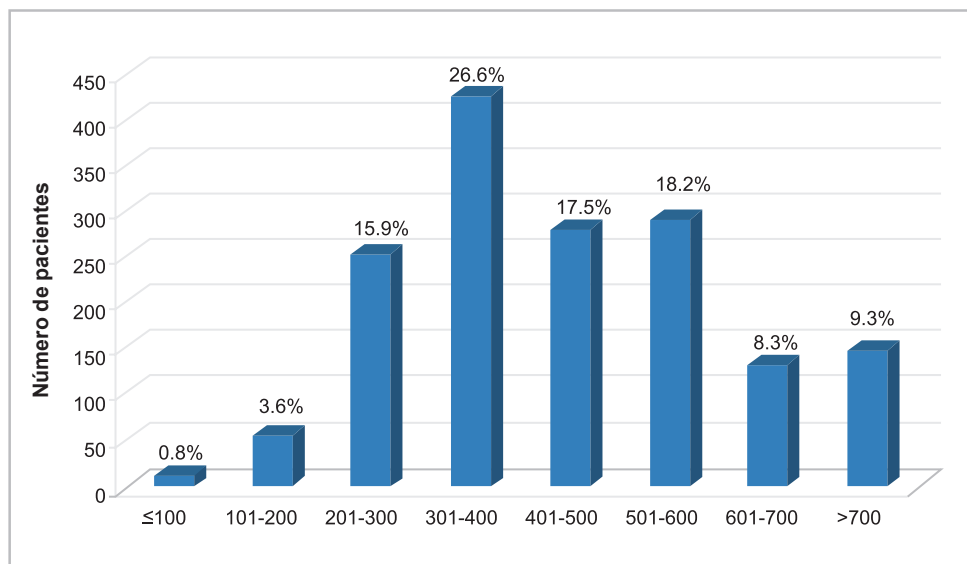
Características	Valor
<b>Idade (anos)</b>	
Média	57.0
Variação	24 a 87
<b>Níveis de testosterona total (ng/dL)</b>	
Média	575.5
Variação	25.0 a 1308.0

**Tabela 2 - Distribuição dos indivíduos de acordo com os grupos etários.**

Grupo etário (anos)	Número de indivíduos (%)
≤ 40	221 (13.6)
41 a 50	312 (19.2)
51 a 60	448 (27.6)
61 a 70	512 (31.6)
> 70	130 (8.0)
<b>Total</b>	<b>1623</b>



*Figura 1 – Grupos etários*



*Figura 2 – Grupos de nível de testosterona*

a literatura atual, diminuição do nível de testosterona total associado ao envelhecimento masculino.

A testosterona apresenta-se em grande parte ligada a proteínas plasmáticas, estando somente 1-2% livre, 40-50% ligada a albumina e o restante fortemente ligada a SHBG (12). As concentrações plasmáticas deste androgênio mostram variações circadianas sendo os maiores valores observados pela manhã, e a testosterona livre e a ligada a albumina representam as frações prontamente disponíveis para ação biológica (13). Como a testosterona

desempenha amplo papel na fisiologia masculina, controlando a função gonadal e alterando o libido, humor, comportamento agressivo, função hepática, massa muscular, formação óssea, metabolismo lipídico, eritropoese e sistema imunológico, seu declínio é muito preocupante no tratamento da saúde masculina (14).

Em homens, a diminuição progressiva dos níveis de testosterona com a idade foi sugerido em diversos estudos longitudinais e de corte, com uma taxa média de declínio de 1% a 2% ao ano após

os 40 anos de idade. Ainda, os dados indicam que porcentagem significativa de homens (20%) com mais de 60 anos apresentam níveis séricos abaixo dos limites inferiores de homens jovens. Um outro dado é o de que, aos 75 anos de idade, a concentração média de testosterona total é de cerca de dois terços dos níveis aos 25 anos, enquanto os valores médios de testosterona sérica livre e biodisponível somam apenas 50% daqueles dos homens mais jovens, como demonstrado em diferentes estudos (4,8,15,16). Juntamente com as alterações da testosterona total, demonstrou-se diminuição da testosterona livre e biodisponível em estudos de corte.

Morley et al demonstraram, em um estudo longitudinal realizado em homens idosos saudáveis (61 a 87 anos na admissão), que os níveis de testosterona diminuem com a idade com taxa média de diminuição de 110 ng/dL para cada década de vida. Ainda, observou-se que os níveis de LH e FSH aumentam em homens idosos (7). Estudos recentes sobre os hormônios androgênicos também relataram alterações longitudinais. Quanto a este aspecto, ao se utilizar dados longitudinais do *Massachusetts Male Aging Study (MMAS)*, que incluiu no início um grande número de homens com 40 a 70 anos de idade, Feldman et al relataram taxa de declínio da testosterona total com a idade de 0,8% ao ano, e taxa de diminuição de 2,0% ao ano da testosterona livre e da ligada à albumina. Neste estudo, é interessante observar que a taxa de declínio foi semelhante em homens aparentemente saudáveis e naqueles com obesidade, doença crônica, alcoolismo, problemas de próstata ou sob uso de medicamentos (8).

Em outro estudo longitudinal, Liu et al observaram que a diminuição da testosterona sérica e o aumento da SHBG com a idade eram comparáveis entre duas populações australianas regionais (11). A influência da idade nos níveis de testosterona foi confirmada por Clapauch et al em estudo realizado numa coorte de 216 homens brasileiros com 52 a 84 anos de idade (17). Nesse estudo, observou-se diferença significativa do nível de testosterona total entre pacientes < 60 anos versus aqueles com 70 anos ou mais. Além da testosterona total, também observou-se diferença significativa dos níveis de testosterona livre entre esses dois grupos etários (17).

Em pacientes jovens, sintomas típicos de deficiência grave de testosterona (170 a 230 ng/dL) incluem diversos sintomas familiares, enquanto que os sintomas de homens mais velhos são inespecíficos e geralmente apresentados também por outras doenças. Nos homens mais velhos, o nível de testosterona abaixo do qual surgem sintomas de deficiência de andrógenos permanece incerto (18,19).

O hipogonadismo em adultos pode ser causado por alterações do eixo hipotálamo-hipófise-testicular a nível testicular levando a insuficiência testicular primária, ou por alterações do hipotálamo ou da hipófise, resultando em insuficiência testicular secundária. O hipogonadismo adulto manifesta-se por infertilidade, alterações de comportamento, baixo desejo sexual, disfunção erétil, depressão, fadiga, perda da sensação de bem estar e alteração de algumas características sexuais secundárias (18,20). Obesidade, doença sistêmica grave e medicamentos estão entre as causas adquiridas mais comuns de hipogonadismo de início na idade adulta, e defeitos tanto da função testicular quanto do eixo hipotálamo-hipófise podem ser a causa das reduções associadas a idade dos níveis de testosterona demonstrados em estudos longitudinais e de corte. Em nossa amostra, os níveis de testosterona compatíveis com hipogonadismo (<300 ng/dL) foram observados em quase 20% dos participantes. Apesar desta concentração por si só não ser diagnóstica de hipogonadismo, pode indicar a necessidade de triagem preliminar de níveis de testosterona livre ou biodisponível abaixo dos níveis de referência. Recentemente, Wu et al encontraram, em uma investigação sistemática de uma grande coorte de homens idosos de uma população geral, que o hipogonadismo de início tardio pode ser definido pela presença de pelo menos três sintomas sexuais associados à concentração de testosterona total inferior a 11 nmol por litro (320 ng/dL) e nível de testosterona livre inferior a 220 nmol por litro (64 pg/mL).

Apesar da melhora dos sinais e sintomas de deficiência de testosterona em homens adultos jovens ser apoiada por alguns estudos, o tratamento da deficiência de testosterona em homens mais velhos é mais controverso. Recentemente, publicou-se atualização das orientações para a avaliação e

tratamento das síndromes de deficiência androgênica em homens adultos, com recomendação de que o diagnóstico de deficiência androgênica deveria ficar restrito a homens com sinais e sintomas consistentes e com baixos níveis de testosterona sérica (21). Nestas orientações para homens com deficiência sintomática de andrógenos, o tratamento com testosterona é recomendado com objetivo de manter as características sexuais secundárias e melhorar a função sexual, bem estar e densidade óssea, exceto para pacientes com câncer da mama ou da próstata ou outras condições de saúde aqui não mencionadas. Vale ressaltar que existe recomendação contra a triagem de deficiência androgênica na população geral.

Quanto à população mais idosa, para homens com níveis consistentemente baixos de testosterona e sintomas clínicos claros de deficiência androgênica, o médico assistente deve instituir tratamento com testosterona numa base individual, considerando os riscos e benefícios desta abordagem terapêutica (21). Os efeitos da administração de testosterona na composição corporal, densidade óssea e força muscular em homens de meia idade foram avaliados numa meta-análise de estudos controlados randomizados. O tratamento com testosterona promoveu a redução da gordura corpórea, aumento da massa livre de gordura, sem alteração no peso corpóreo. Ainda, a testosterona também reduziu o colesterol total, sem alteração do colesterol-lipoproteína de baixa densidade (22). Apesar de alguns bons resultados, ainda é controverso se a terapia com testosterona é benéfica para homens idosos, para prevenir ou retardar alguns aspectos do envelhecimento, sendo necessários mais estudos (23, 24).

## CONCLUSÕES

Concordantes com outros estudos, observamos que os níveis de testosterona total diminuem com a idade em homens brasileiros saudáveis. Encontramos nesta coorte alta prevalência de níveis de testosterona abaixo de 300 ng/dL, compatíveis com hipogonadismo laboratorial.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum.

## REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Trends in aging--United States and worldwide. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003; 52: 101-4, 106.
- World Population Prospects: The 2006 Revision. United Nations Population Division, New York. 2007; pp. 1-94.
- Estudos e Pesquisas Informação Demográfica e Socioeconômica número 24 Projeção da população do Brasil por sexo e idade: 1980 - 2050. Revisão 2008. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2008. Available from: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao\\_da\\_populacao/2008/projecao.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/projecao.pdf). [cited 2010 Set 12]
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR; Baltimore Longitudinal Study of Aging: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 724-31.
- Mooradian AD, Greiff V: Sexuality in older women. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 1033-8.
- Kaufman JM, Vermeulen A: Declining gonadal function in elderly men. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1997; 11: 289-309.
- Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, et al.: Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism.* 1997; 46: 410-3.
- Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al.: Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 589-98.
- Wu AH, Whittemore AS, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, West DW, et al.: Serum androgens and sex hormone-binding globulins in relation to lifestyle factors in older African-American, white, and Asian men in the United States and Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995; 4: 735-41.
- Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C: Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 1016-25.

11. Liu PY, Beilin J, Meier C, Nguyen TV, Center JR, Leedman PJ, et al.: Age-related changes in serum testosterone and sex hormone binding globulin in Australian men: longitudinal analyses of two geographically separate regional cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3599-603.
12. Kaufman JM, Vermeulen A: The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005; 26: 833-76.
13. Resko JA, Eik-nes KB: Diurnal testosterone levels in peripheral plasma of human male subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1966; 26: 573-6.
14. Bagatell CJ, Bremner WJ: Androgens in men--uses and abuses. *N Engl J Med.* 1996; 334: 707-14.
15. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A, Glynn NW, Gutai JP, Kuller LH: Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. A 13-year follow-up of former Multiple Risk Factor Intervention Trial participants. *Am J Epidemiol.* 1997; 146: 609-17.
16. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA: Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1821-6.
17. Clapauch R, Carmo AM, Marinheiro L, Buksman S, Pessoa I: Laboratory diagnosis of late-onset male hypogonadism andropause. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008; 52: 1430-8.
18. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al.: Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010; 363: 123-35.
19. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al.: Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1995-2010. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 2688.
20. Tenover JL: Male hormone replacement therapy including "andropause". *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998; 27: 969-87.
21. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al.: Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 2536-59.
22. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al.: Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 63: 280-93.
23. Shames D, Gassman A, Handelsman H: Commentary: Guideline for male testosterone therapy: a regulatory perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 414-5.
24. Wu FC: Commentary: Guideline for male testosterone therapy: a European perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 418-9.

---

*Submetido para publicação:*

*21 de outubro de 2010*

---

*Aceito para publicação após revisão:*

*11 de abril de 2011*

---

**Correspondence address:**

Dr. Archimedes Nardoza Júnior  
 Institution: Universidade Federal de São Paulo  
 Rua Iguatemi, 192 / 63  
 São Paulo, SP, 01451-010, Brazil  
 Fax: +55 11 3168-4144  
 E-mail: anardoza@globo.com

# Carcinomas da próstata com diferenciação neuroendócrina diagnosticados por biópsia com agulha fina: estudo morfológico de 7 casos entre 465 biópsias sequenciais realizadas em um centro de câncer terciário

MVA Lima, C Nogueira, JAA Oliveira, FJ Muniz Neto, M Franco, F Tavora

*Hospital do Câncer, Instituto do Câncer do Ceará (MVAL, CN, JAAO, FJMN, FT). Fortaleza, Ceará, e Escola Paulista de Medicina (MF, FT), São Paulo, Brasil.*

---

## RESUMO

**Objetivo:** Os carcinomas neuroendócrinos (CNE) da próstata são raros, havendo na literatura poucos relatos de algumas séries. O objetivo deste estudo foi o de avaliar, em uma única instituição, as características clínicas e morfológicas dos carcinomas neuroendócrinos diagnosticados através de biópsias por agulha fina.

**Materiais e Métodos:** O estudo analisa 7 casos diagnosticados através de biópsias com agulha em um grande centro regional terciário de câncer da região nordeste do Brasil. Dois patologistas revisaram retrospectivamente as amostras, e as características demográficas e morfológicas foram comparadas aos 458 tumores acinares diagnosticados no mesmo período.

**Resultados:** Encontrou-se 5 carcinomas de pequenas células e 2 carcinomas neuroendócrinos de baixo grau (carcinóides). CNE foram associados a um componente acinar em 5/7 casos e o escore de Gleason do componente acinar foi sempre >6. O número de amostras comprometidas nas próstatas com CNE foi maior (65% comparado aos 24% dos tumores acinares,  $p < 0,05$ ). O PSA médio ao diagnóstico foi de 417,7 (variando de 5,7 a 1593, DP 218,3), comparado a 100,5 ( $p=0,1$ ) dos tumores acinares (variando de 0,3 a 8545, DP 22,7). As próstatas que albergavam CNE eram maiores ( $p < 0,001$ , com volume médio de 240 mL vs 53 mL dos tumores acinares). O tratamento dos CNE incluiu cirurgia paliativa, quimioterapia e hormonioterapia.

**Conclusões:** CNE da próstata é raro e geralmente associado a componente acinar de alto grau. Próstatas com CNE tendem a ser maiores e mostram envolvimento de número maior de amostras do que os tumores acinares. O PSA ao diagnóstico não parece ser um fator preditivo da presença de CNE na biópsia por agulha.

**Palavras-chave:** próstata; neoplasias; tumor carcinóide; tumor neuroendócrino; resultado do tratamento

---

## INTRODUÇÃO

Os carcinomas neuroendócrinos (CNE) da próstata são raros, representando menos de 0,5% dos carcinomas da próstata em algumas séries relatadas até o presente momento (1-8). A classificação atual dos carcinomas neuroendócrinos baseia-se na classificação de 2004 dos tumores pulmonares da Organização Mundial da Saúde, que os divide em carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados (tu-

mores carcinóides), moderadamente diferenciados (carcinomas carcinóides atípicos), e carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados, que incluem duas entidades morfológicas distintas (carcinomas de pequenas células e carcinomas neuroendócrinos de células grandes) (9). A classificação baseia-se apenas na histomorfologia por microscopia óptica e estudos imunohistoquímicos.

Apesar de raros, o carcinoma neuroendócrino da próstata mais comum é o carcinoma de peque-

nas células. Ainda, estima-se que até 10% dos cânceres da próstata de pacientes com doença resistente a andrógenos após tratamento a longo prazo com privação de androgênios são CNEs de alto grau, a maioria com adenocarcinoma acinar associado (10).

O reconhecimento desta entidade nas biópsias por agulha é crítico, já que o tratamento difere significativamente daquele para o adenocarcinoma prostático acinar de alto grau.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Sete casos de carcinomas neuroendócrinos primários da próstata foram recuperados ao longo de 4 anos (2006-2010) nos arquivos do Departamento de Patologia do Hospital do Câncer do Instituto do Câncer do Ceará, entre 465 biópsias por agulha, sequenciais, realizadas ambulatorialmente no Departamento de Urologia. Os pacientes com tumores neuroendócrinos primários de outros locais foram excluídos do estudo.

Os dados morfológicos coletados e revisados por dois patologistas independentes (FT e CDM) incluíram morfologia básica (padrão de células pequenas ou não), porcentagem de amostras envolvidos, associação com adenocarcinoma acinar convencional e grau de Gleason, taxa de mitoses, presença de necrose tumoral e qualquer outro achado morfológico.

Foram realizados estudos imunohistoquímicos nos blocos disponíveis de parafina em todos os 7 casos. Os estudos imunohistoquímicos em nosso laboratório foram realizados utilizando-se o procedimento padrão com estreptavidina-biotina-peroxidase. Foram aplicados anticorpos monoclonais contra o PSA (diluição 1:100), cromogranina (1:2000), sinaptofisina (1:50), ki67 (1:100), e p63 (1:300) (Dako Inc., Carpinteria, EUA) em cortes de tecido embebido de parafina de 5 mm de espessura fixados por formalina 10%. Os cortes foram processados através de desparafinização, reidratação e lavagem com xileno, álcoois graduados e água destilada. Realizou-se o bloqueio da atividade de peroxidase endógena através de incubação com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3%. Os cortes foram colocados em tampão citrato 10 mM pH6 com procedimento subsequente de recuperação do antígeno. A reação antígeno-anticorpo foi visualizada utili-

zando-se o complexo avidina-biotina-peroxidase e diaminobenzidina como cromógeno. As lâminas foram contra-coradas com hematoxilina. Os resultados positivos compreenderam coloração marrom escura do núcleo (p63, ki67) e do citoplasma (cromogranina, sinaptofisina) e coloração granular luminal e citoplasmática das células epiteliais secretoras para PSA. Foram incluídos controles positivo e negativo apropriados. Somente considerou-se como positiva a coloração moderada ou forte.

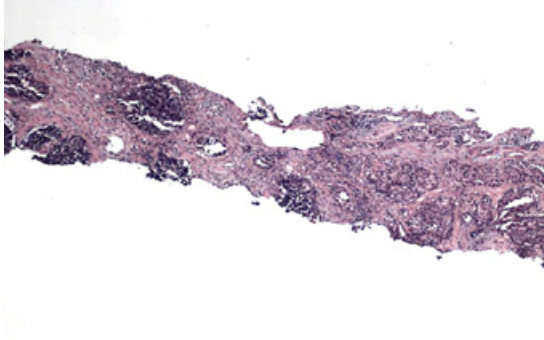
O seguimento clínico foi possível em 6 casos através de revisão retrospectiva do prontuário clínico realizada por um dos autores (MVL).

As variáveis clínicas e histopatológicas foram comparadas entre grupos categorizados utilizando-se o teste X<sup>2</sup> ou o teste t de Student. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo. Utilizou-se o software SPSS 5.0 (Chicago, IL) para a análise estatística.

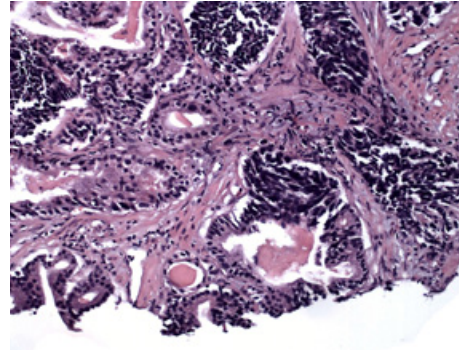
## RESULTADOS

As características clínicas e patológicas dos 7 casos estão resumidas nas Tabelas 1 e 2. Os casos foram obtidos após a revisão de 4 anos e incluíram todas as biópsias por agulha realizadas no Departamento de Urologia de nossa Instituição entre 465 biópsias sequenciais (1,5%). A idade média ao diagnóstico foi de 69,8 anos. CNE metastáticos de qualquer outro local ou por extensão direta da bexiga ou do trato gastrointestinal foram clinicamente excluídos em todos os casos. Os valores séricos do PSA na época do diagnóstico inicial estava disponível em 5 pacientes e variou de 7,3 a 1449,0 ng/mL (média 461,1 ng/mL, média 194,15 ng/mL).

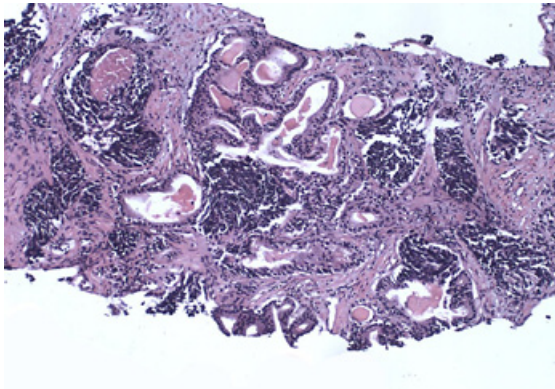
Foram observados 5 carcinomas de pequenas células e 2 tumores com características morfológicas e contagem de mitoses compatível com carcinomas neuroendócrinos de baixo grau (carcinóides). Não foi observada diferença significativa da extensão tumoral nas biópsias entre os carcinomas de pequenas células e os tumores carcinóides. O número de amostras obtidas nas biópsias por agulha que diagnosticaram tumores prostáticos neuroendócrinos foi 6 em 2 casos, 8 em 4 casos e 12 em 1 caso. CNEs foram associados a um componente acinar em 5 de 7 casos e o escore de Gleason do componente



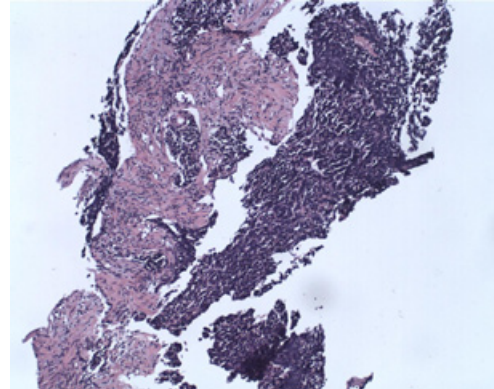
**Figura 1:** Carcinoma de pequenas células – pequeno aumento (esquerda) associado a adenocarcinoma acinar Gleason 8 (direita). Hematoxilina-eosina, 40x.



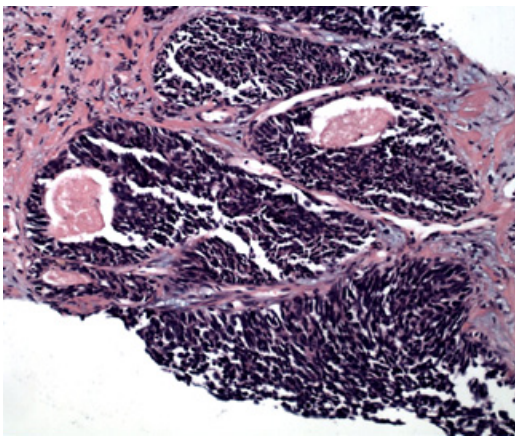
**Figura 2:** Carcinoma de pequenas células associado a adenocarcinoma acinar. No canto superior direito, predomínio do carcinoma de pequenas células; no canto inferior esquerdo, observa-se a presença de adenocarcinoma acinar Gleason padrão 3. Hematoxilina-eosina, 200x.



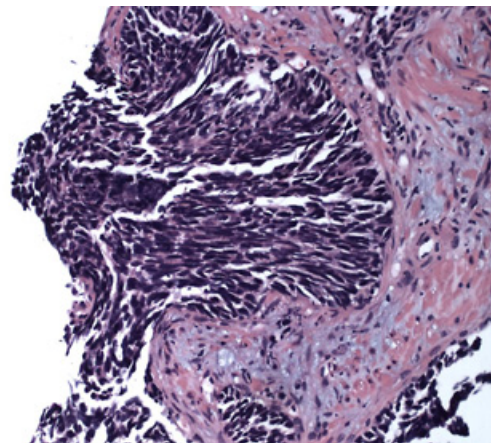
**Figura 3:** Carcinoma de pequenas células intimamente associado a adenocarcinoma acinar Gleason 4+3 (mesmo caso da figura 2). Hematoxilina-eosina, 100x.



**Figura 4:** Carcinoma de células pequenas – aumento médio. O tumor tende a se fragmentar durante o proceddamento. Hematoxilina-eosina, 100x.



**Figura 5:** Carcinoma de células pequenas. Um achado comum é a necrose tumoral pontual. Observar também os ninhos de estroma desmoplástico ao redor do tumor. Hematoxilina-eosina, 200x.



**Figura 6:** Carcinoma de células pequenas, achados citológicos. Carcinoma de células pequenas. Os nucléolos são pouco evidentes e o citoplasma é escasso. Hematoxilina-eosina, 200x.

**Tabela 1** – Características patológicas dos carcinomas neuroendócrinos.

Caso	Idade	Adeocarcinoma acinar associado	Escore de Gleason do adenocarcinoma associado	Número de núcleos envolvidos pelo CNE	Porcentagem média dos núcleos envolvidos	Escore PSA IHC no component de CNE	Cromogranina	Sinaptofisina	Ki-67	Necrose (%)	Mitoses/10 cge
1	70	Sim	9	10/12	60	2	3	3	60	20	7
2	79	sim	8	8/8	90	0	3	2	90	0	19
3	66	Não	ND	2/8	20	0	2	2	40	0	14
4	75	Não	ND	7/8	75	0	3	2	60	5	6
5	76	sim	7	2/6	35	ND	2	2	ND	0	12
6	49	Não	ND	3/6	30	1	3	3	75	0	12
7	70	Não	ND	4/8	20	2	2	1	ND	45	28

ND = não disponível

**Tabela 2** – Características clínicas e do seguimento dos carcinomas neuroendócrinos.

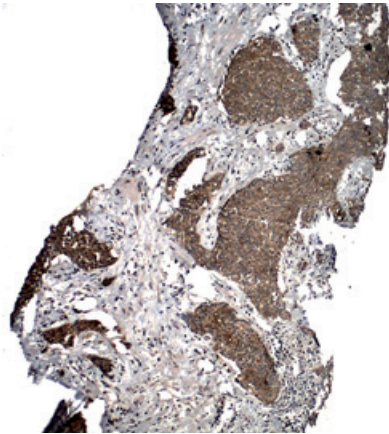
Caso	Cirurgia	QT	HT	Status no seguimento	PSA no diagnóstico	Estadio clínico	Tempo de seguimento (meses)
1	Não	Slm	Não	DOD	7.33	T4N0M1c	8.1
2	RTU/orquiectomia	Slm	Orquiectomia	LWD	285.0	T4N0M0	21.3
3	Não	Não	Não	LFU	ND	ND	NA
4	Não	Sim	Não	LWD	103.3	T4N1M1b	26.6
5	Não	Não	Slm	LWD	1449.0	T4N0M1b	22.2
6	Colostomia paliativa	Não	Não	DOD	NA	T4N1Mx	2.1
7	RTU	Não	Não	DOD	0.04	T3NxM1b	2.1

ND = não disponível

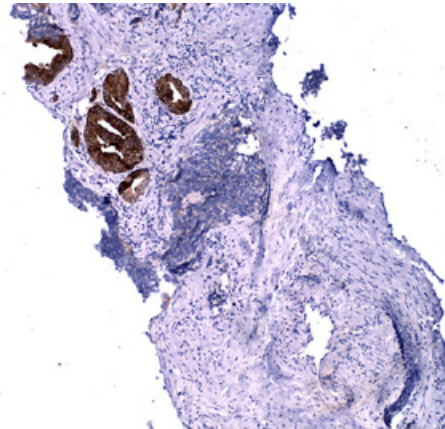
acinar sempre foi  $> 6$  (Figuras 1-3). Um paciente apresentou escore de Gleason 3+4, um segundo 4+4 e um terceiro 5+4 (Tabela 1). Os 5 tumores com adenocarcinomas acinares associados nas biópsias envolveram um maior número de amostras do que os 2 tumores sem o componente acinar, mas a diferença não foi significativa. CNEs tenderam a se fragmentar em biópsias, e o artefato de esmagamento histológico também foi um achado comum (Figura 4). A necrose tumoral foi comum e estava presente pelo menos focalmente em 6 de 7 casos (Figura 5). Citologicamente, as células tumorais eram pequenas, com citoplasma escasso e cromatina aberta, com nucléolos pouco evidentes (Figura 6). Os achados imu-

nohistoquímicos incluíram positividade para epítopos neuroendócrinos (cromogranina e sinaptofisina) em todos os tumores, com graus variáveis de positividade. Em todos, a cromogranina foi a mais forte. O índice proliferativo Ki-67 variou de 40 a 90% nos 5 casos disponíveis. A imunohistoquímica para PSA foi somente fracamente positiva em CNE em 2 casos (Figuras 7-10).

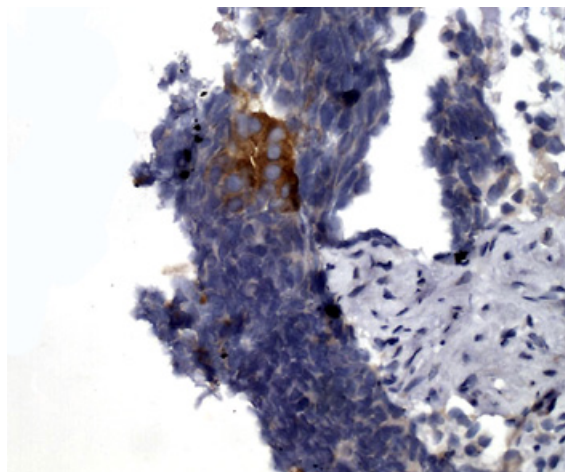
Durante o mesmo período, foram revisados os dados de 458 adenocarcinomas acinares típicos convencionais e foram comparados com os 7 casos do presente estudo. Dentre os 458 casos, 191 eram Gleason 6, 131 Gleason 7, 72 Gleason 8, 33 Gleason 9 e 7 Gleason 10. A idade média ao diagnóstico dos



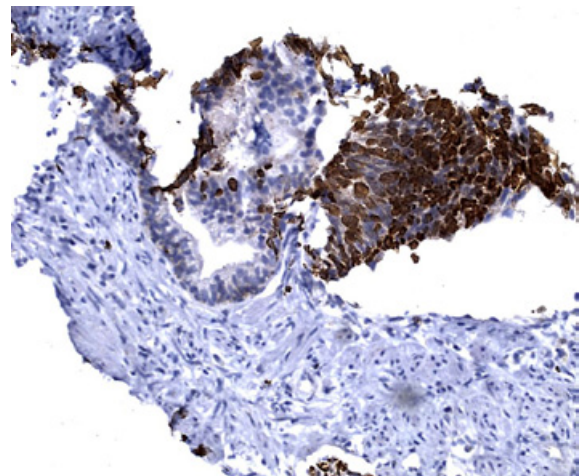
**Figura 7:** Carcinoma neuroendócrine de alto grau com forte positividade para imunocoloração com cromogranina.



**Figura 8:** Imunocoloração para PSA mostrando forte positividade nas glândulas prostáticas benignas, e ausente ou muito fraca nas células tumorais neuroendócrinas.



**Figura 9:** Ocasionalmente algumas células tumorais do carcinoma neuroendócrino foram positivas para imunocoloração para PSA.



**Figura 10:** A coloração para Ki-67 mostrou um alto índice de proliferação na maioria dos tumores neuroendócrinos.

casos correspondentes de Gleason 6-10 foi de 69,1, 70,3, 74,2, 73,6 e 76,2 ( $p < 0,001$ ) respectivamente. Dentro os tumores acinares, os tumores de alto grau (Gleason  $> 7$ ) também correlacionaram-se com um PSA alto ao diagnóstico ( $p < 0,001$ ), mas não com o volume prostático ( $p = 0,3$ ). A relação PSA/volume correlacionou-se significativamente com um alto escore de Gleason ( $p < 0,05$ ).

O número de cores envolvidos nas próstatas com CNE foi superior (65% comparados aos 24% dos tumores acinares,  $p < 0,05$ ). O PSA médio ao diagnóstico foi 417,7 (variação 5,7-1593, DP 218,3), comparados a 100,5 ( $p = 0,1$ ) dos tumores acinares (variação 0,3-8545, DP 22,7). As próstatas que albergavam CNE eram maiores ( $p < 0,001$ , volume médio 240 mL vs 53 mL dos tumores acinares).

A avaliação do seguimento estava disponível para 6 pacientes. O tratamento de nossos pacientes incluiu quimio e hormonioterapia, assim como cirurgia paliativa. A maioria dos pacientes foi diagnosticada num estadio avançado, impedindo a possibilidade de prostatectomia radical. Três pacientes foram submetidos à cirurgia paliativa: um foi tratado somente com ressecção transuretral devido a obstrução, um segundo com ressecção transuretral seguida de castração cirúrgica (orquiectomia) e um terceiro com colostomia, devido a obstrução intestinal por doença metastática. Três pacientes foram tratados por quimioterapia com associação de fosfato de etoposide (VP-16) e cisplatina (CDDP). Em um desses pacientes, a quimioterapia foi suspensa após um ciclo devido a insuficiência renal obstrutiva, enquanto que em outro paciente o regime foi modificado para taxol após o 4º ciclo, mas sem resposta mensurável. O seguimento médio foi de 13,7 meses, com uma variação de 2,1 meses em dois pacientes com doença metastática distante ao diagnóstico (osso em um, e osso e fígado em um segundo), até 26,6 meses em um paciente que estava vivo com a doença no último seguimento (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

As características morfológicas do CNE da próstata são semelhantes aos de outros locais, incluindo os carcinomas de células pequenas pulmonares comuns (9). Entretanto, na série de carcinomas

neuroendócrinos da próstata, um achado comum é a associação com tumores acinares convencionais, sugerindo uma via comum de diferenciação tumoral ou transformação neuroendócrina de um carcinoma mais bem diferenciado para um tumor neuroendócrino (7,11). No estudo atual, somente 3 de 7 casos mostraram associação com câncer do tipo convencional; entretanto, é interessante observar que todos esses casos foram diagnosticados por biópsias por agulha, e não se pode excluir qualquer outro componente tumoral se os tumores não forem ressecados e examinados cuidadosamente.

O diagnóstico de carcinomas neuroendócrinos de alto grau por biópsia de agulha desafia os patologistas, especialmente devido à importante implicação clínica, ou seja, a exclusão da tentativa de tratamento cirúrgico com objetivo curativo. Nenhum dos pacientes desta série foi submetido a prostatectomia radical, e dois pacientes foram submetidos à ressecção transuretral para melhoria paliativa da doença obstrutiva. Estes dados ressaltam a necessidade de novas estratégias de tratamento para estes tumores, que poderiam incluir o uso de protocolos que foram eficazes para o tratamento de carcinomas neuroendócrinos de outros órgãos (6,12-14).

Nos casos aonde o diagnóstico de carcinoma de pequenas células é difícil, devido à pouca disponibilidade de material ou falta de diferenciação neuroendócrina evidente, aonde o principal diferencial sempre é o alto grau de Gleason (9 ou 10) dos adenocarcinomas acinares da próstata e de tumores uroteliais mal diferenciados que invadem a próstata, a imunohistoquímica pode ser útil. A grande maioria destes tumores expressa pelo menos um marcador neuroendócrino. Wang et al relataram taxa de 94%, sendo o marcador CD56 o mais sensível (7). Um problema é o de que os adenocarcinomas convencionais, em até 100% em alguns estudos, podem expressar focalmente estes mesmos marcadores, reforçando a necessidade de avaliação morfológica cuidadosa pelo patologista (5,15,16). Descobertas mais recentes sugeriram que o antígeno prostático específico de membrana (PSMA), CD44 e a prosteína (P501S) podem auxiliar a identificação da expressão neuroendócrina de tumores (7,17).

Foram relatados carcinomas neuroendócrinos de alto grau associados a sintomas obstrutivos na

presença de doença andrógeno-independente. Neste cenário, os níveis séricos de PSA tendem a ser baixos ou indetectáveis. Na série atual, todos os casos foram diagnosticados de novo com um PSA médio alto, indicando que aqueles tumores ou os tumores acinares associados são capazes de expressar grandes quantidades de PSA. De modo interessante, não encontramos associação entre os níveis de PSA e a detecção de PSA no tecido através de imunohistoquímica (Tabelas 1 e 2).

## CONCLUSÕES

Próstatas que albergam carcinoma neuroendócrino tendem a ser maiores e envolver um maior número de amostras do que os tumores acinares. A associação com tumores acinares convencionais é comum. Os níveis séricos de PSA variam muito e seu valor ao diagnóstico não parece prever a presença de tumores NE nas biópsias por agulha.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

1. Tanaka M, Suzuki Y, Takaoka K, Suzuki N, Murakami S, Matsuzaki O, et al.: Progression of prostate cancer to neuroendocrine cell tumor. *Int J Urol*. 2001; 8: 431-6; discussion 437.
2. Sarma DP, Weilbaecher TG: Small-cell carcinoma of prostate. *Urology*. 1989; 33: 332-5.
3. Oesterling JE, Hauzeur CG, Farrow GM: Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: a clinical, pathological and immunohistological study of 27 patients. *J Urol*. 1992; 147: 804-7.
4. Manson AL, Terhune D, MacDonald G: Small cell carcinoma of prostate. *Urology*. 1989; 33: 78-9.
5. di Sant'Agnese PA, Cockett AT: Neuroendocrine differentiation in prostatic malignancy. *Cancer*. 1996; 78: 357-61.
6. di Sant'Agnese PA: Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer*. 1992; 70(1 Suppl): 254-68.
7. Wang W, Epstein JI: Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32: 65-71.
8. Helpap B, Köllermann J, Oehler U: Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: histogenesis, biology, clinical relevance, and future therapeutical perspectives. *Urol Int*. 1999; 62: 133-8.
9. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y: The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001; 18: 1059-68.
10. Shah RB, Mehra R, Chinnaiyan AM, Shen R, Ghosh D, Zhou M, et al.: Androgen-independent prostate cancer is a heterogeneous group of diseases: lessons from a rapid autopsy program. *Cancer Res*. 2004; 64: 9209-16.
11. Evans AJ, Humphrey PA, Belani J, van der Kwast TH, Srigley JR: Large cell neuroendocrine carcinoma of prostate: a clinicopathologic summary of 7 cases of a rare manifestation of advanced prostate cancer. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30: 684-93.
12. Stein ME, Bernstein Z, Abacioglu U, Sengoz M, Miller RC, Meirovitz A, et al.: Small cell (neuroendocrine) carcinoma of the prostate: etiology, diagnosis, prognosis, and therapeutic implications--a retrospective study of 30 patients from the rare cancer network. *Am J Med Sci*. 2008; 336: 478-88.
13. Segawa N, Inamoto T, Ibuki N, Mizutani Y, Azuma H, Tsuji M, et al.: Neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate during hormonal treatment: a case report. *Hinyokika Kyo*. 2010; 56: 49-54.
14. Köllermann J, Helpap B: Neuroendocrine differentiation and short-term neoadjuvant hormonal treatment of prostatic carcinoma with special regard to tumor regression. *Eur Urol*. 2001; 40: 313-7.
15. Ordóñez NG: Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24: 1217-23.
16. Yao JL, Madeb R, Bourne P, Lei J, Yang X, Tickoo S, et al.: Small cell carcinoma of the prostate: an immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30: 705-12.
17. Simon RA, di Sant'Agnese PA, Huang LS, Xu H, Yao JL, Yang Q, et al.: CD44 expression is a feature of prostatic small cell carcinoma and distinguishes it from its mimickers. *Hum Pathol*. 2009; 40: 252-8.

---

*Submetido para publicação:  
12 de janeiro de 2011.*

---

*Aceito para publicação após revisão:  
15 de abril de 2011.*

---

**Correspondence address:**

Dr. Marcos Venicio Lima  
Hosp. do Câncer do Inst do Câncer do Ceará  
Rua Papi Júnior, 1222  
Fortaleza, CE, 60430-230, Brazil  
E-mail: marcosvalima@hotmail.com

## Extrofia vesical: mulheres reconstruídas que obtiveram gravidez normal e deram a luz a bebês normais

Amílcar Martins Giron, Carlo Camargo Passerotti, Hiep Nguyen, José Arnaldo Shiomi da Cruz, Miguel Srougi

*Departamento de Urologia (AMG, CCP, JSC, MS), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brasil e Departamento de Urologia (CCP, HN), Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts*

### RESUMO

*Objetivo:* A extrofia vesical (EV) é um defeito de linha média anterior que origina uma série de malformações geniturinárias e musculares e que demanda intervenção cirúrgica para correção. As mulheres com extrofia vesical são férteis e capazes de terem filhos sem esta doença. O objetivo deste estudo é o de avaliar a função sexual e qualidade de vida de mulheres tratadas da EV.

*Materiais e métodos:* todas as pacientes em nossa instituição tratadas para EV entre 1987 e 2007 foram solicitadas a responder um questionário sobre sua qualidade de vida e gravidez.

*Resultados:* Catorze mulheres foram submetidas ao tratamento da EV e obtiveram 22 gestações durante o período de estudo. Destas, 17 gravidezes (77,2%) resultaram em bebês saudáveis, enquanto quatro (18,1%) apresentaram aborto espontâneo devido a prolapso genital e houve um caso (4,7%) de morte devido a pneumopatia uma semana após o parto. Também houve um caso (5,8%) de parto prematuro sem maiores repercussões. Durante a gravidez, três pacientes (21,4%) apresentaram infecção do trato urinário e uma paciente (7,14%) apresentou retenção urinária. Após o parto, três pacientes (21,4%) apresentaram incontinência urinária temporária e sete pacientes (50%) apresentaram prolapso genital. Todas as pacientes confirmaram ter atingido a continência urinária, uma vida sexual normal e gestações normais. Todas as pacientes casaram-se e engravidaram em uma idade superior a da população em geral.

*Conclusões:* EV é uma condição grave que necessita assistência médica e familiar. Mesmo assim, é possível que as portadoras desta condição tenham um estilo de vida satisfatório e produtivo.

*Palavras-chave:* extrofia vesical; resultados; mulheres; gravidez

### INTRODUÇÃO

A extrofia vesical (EV) é um defeito anterior de linha média, com expressão variável, envolvendo a parede abdominal infra-umbilical, incluindo a pelve, trato urinário e genitália externa, resultando em exposição do trato urinário distal na parede abdominal externa (1). Sua incidência varia de 1:30.000 -1:50.000 nascidos vivos, sendo 2,8 vezes mais frequente no sexo masculino e 1,7 vezes mais frequentes em indivíduos brancos (2-4). Há risco de

recidiva de 0,5-3,0% em famílias com um indivíduo afetado. Este valor representa um pequeno número de recidivas, mas quando comparado ao da população não afetada, é de 200-800 vezes superior (1). Até o momento, não foi identificado um fator etiológico, genético ou não genético; entretanto, estão começando a ser identificadas algumas regiões cromossômicas casualmente relacionadas à extrofia vesical (5).

A abordagem de pacientes com EV é um desafio enorme para a Urologia Pediátrica. Além do fechamento satisfatório da parede abdominal,

o tratamento deve ter também como objetivo a preservação dos rins, continência urinária e evitar complicações (6). O tratamento de EV inclui duas opções básicas: reconstrução em etapas e reparo primário completo. A reconstrução em etapas da EV consiste em inicialmente fechar o platô vesical e a uretra posterior, com etapas subseqüentes para reparo de epispádia e finalmente reconstrução do colo vesical. O reparo primário completo envolve o fechamento da placa vesical e reconstrução do trato urinário através de cistoplastia ou ureterosigmoidostomia (6). O reparo da epispádia também é realizado pelo mesmo procedimento cirúrgico.

A qualidade de vida dos indivíduos com EV é consideravelmente afetada pela doença. As crianças e adolescentes apresentam alto nível de educação escolar, integração social e mesmo uma vida sexual ativa (7). Vários estudos demonstram um bom nível de satisfação com os resultados estéticos da cirurgia, mas vários pacientes não ficam satisfeitos com sua aparência corporal, especialmente com os genitais, evitando situações de exposição do corpo (7-9). A qualidade de vida das mulheres adultas também foi avaliada, mostrando resultados satisfatórios em relação à vida social, vida profissional e vida sexual. Entretanto, a incontinência urinária, o prolapso genital e o sofrimento psicológico estão presentes em vários casos (10).

As mulheres tratadas para EV são capazes de ter filhos normais. Estas gestações necessitam de uma grande atenção por parte dos médicos, pois são casos complexos (10). O objetivo deste estudo foi o de avaliar a função sexual de pacientes do sexo feminino tratadas para EV em nossa instituição.

### MATERIAIS E MÉTODOS

Os prontuários de todas as pacientes tratadas para EV entre 1987 e 2007 em nossa instituição foram revisados, totalizando 30 prontuários. As pacientes foram contatadas por telefone e convidadas a participar do estudo. As pacientes participantes foram entrevistadas por chamada telefônica realizada pelos autores do estudo em relação à idade que apresentavam por ocasião da sua primeira gravidez, tipo de parto, idade atual dos filhos, se houveram abortos e se qualquer um dos

seus filhos faleceram por qualquer motivo. Foram interrogadas também sobre complicações pós-parto, se apresentaram qualquer forma de perda de urina e se eram sexualmente ativas. Os prontuários das pacientes também foram revisados para determinar o tipo de reconstrução a que as pacientes tinham sido submetidas.

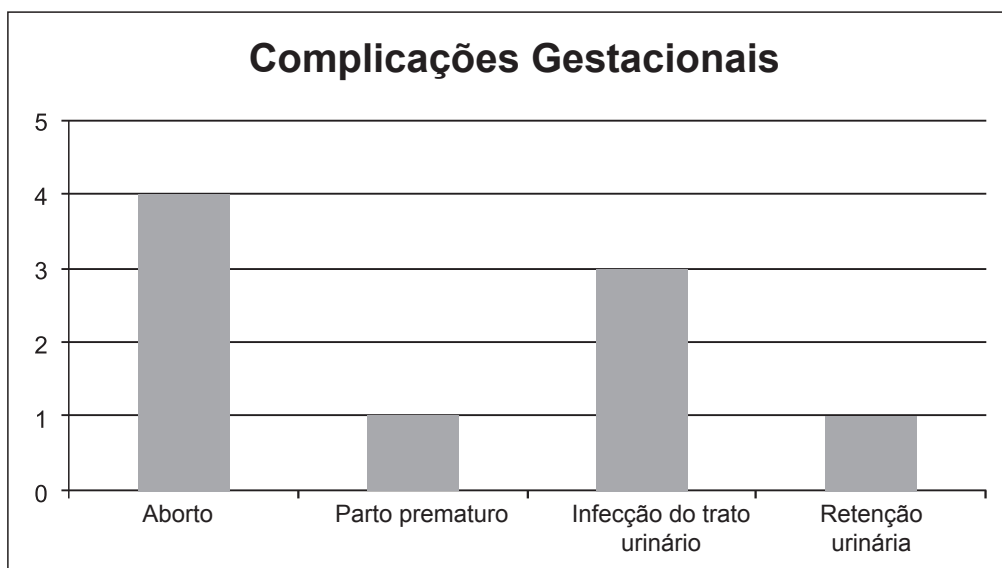
### RESULTADOS

Foram encontradas 24 mulheres tratadas para EV com 18 anos ou mais em nossa instituição e conseguimos contato com sucesso com 14 delas, que concordaram em participar do estudo. Estas 14 pacientes tiveram 22 gestações, com nascimento de 17 crianças normais (13 meninos e 4 meninas). A idade do parto do primeiro filho variou de 20 a 32 anos (média =25,5 anos). Todos os bebês nasceram por parto cesárea, exceto uma paciente que teve um parto vaginal prematuro. A idade das crianças em 2007 variou de 1,5 a 11 anos de idade (média =4,9 anos). Uma criança morreu uma semana após o nascimento devido a pneumopatia. Houve também quatro abortos espontâneos relacionados à prolapso genital.

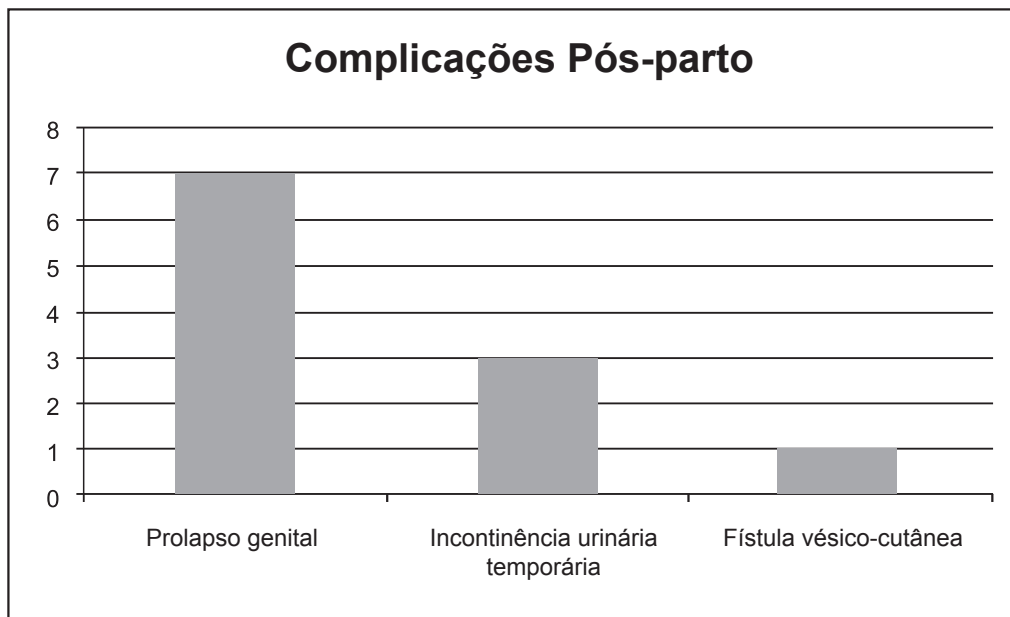
Em relação à reconstrução do trato urinário, quatro pacientes foram submetidas a reconstruções em etapas, outras cinco submetidas à colocistoplastia para reparo de EV e as demais cinco pacientes foram submetidas à ureterosigmoidostomias. Todas as pacientes foram submetidas a osteotomias pélvicas posteriores durante a reconstrução.

Todas as pacientes referiram continência urinária, traduzida pela não utilização de absorventes, com vazamentos leves a moderados eventuais, relacionados a esforço. Todas eram sexualmente ativas e conseguiram engravidar naturalmente. Todas apresentavam vida conjugal estável e seis (42,8%) têm trabalhos formais.

Em relação a complicações da gravidez (figura -1) já foram mencionados quatro casos de abortos (18,1%); três pacientes (21,4%) apresentaram infecção urinária, uma paciente (7,14%) apresentou retenção urinária, tratada por cateterização intermitente, uma criança (7,14%) nasceu de parto normal prematuro e teve boa recuperação. Após o parto (Figura -2) observou-se três casos (21,4%) de incontinência urinária temporária que melhorou



*Figura 1 – Complicações da gravidez em relação a 22 gestações avaliadas.*



*Figura 2 - Complicações pós-parto de 14 pacientes. Uma das pacientes com prolapso genital teve que ser submetida a histerectomia.*

espontaneamente um ano após o parto, um caso (7,14%) de fistula vesico-cutânea necessitou correção cirúrgica e sete pacientes (50%) apresentaram prolapso genital, incluindo uma que foi submetida a histerectomia devido a esta condição. As outras seis pacientes apresentavam prolapso leve a moderado e não foram submetidas a correção cirúrgica.

### DISCUSSÃO

A extrofia vesical tem um grande impacto na vida dos pacientes afetados pela doença e suas famílias. Os pais de crianças com EV experimentam mais estresse do que a média da população (por exemplo, preocupando-se com o impacto a longo prazo da doença e auxiliando a criança com suas necessidades de higiene) e algumas vezes ao enfrentar o estresse eles lidam através de distanciamento e fuga, lesando a criança e a própria estrutura familiar (11). Ao se observar os desafios que EV coloca sobre os indivíduos não é surpresa que a ideação suicida também seja um fator frequente nas famílias, pacientes e médicos que lidam com o problema. Um estudo com 121 pacientes mostrou que 15% apresentaram ideação suicida, com aumento deste número para 38%, quando considerarmos apenas os maiores de 14 anos, incluindo dois casos de tentativas graves de suicídio e um caso de suicídio bem sucedido (12).

Além das implicações sociais e psicológicas da EV, existem também diversas outras repercussões da doença, incluindo as das cirurgias corretivas e de morbididades associadas à doença, mesmo quando tratadas. Algumas complicações de qualquer método de fechamento de extrofia vesical primária incluem: deiscência completa da ferida, prolapso da bexiga, obstrução do colo vesical, cálculo vesical, separação púbica, cálculos renais e perda corporal; outras complicações raras incluem osteotomia sem união, desigualdade do comprimento das pernas, dor articular persistente, obstrução posterior do colo vesical, fistula uretro-cutânea, infecção urinária e infecção no local da cirurgia (13-14). Adicionalmente, pacientes com EV têm aumento de 694 vezes do risco de câncer da bexiga aos 40 anos de idade e maior incidência de cistite glandular, que está relacionada à gênese de adenocarcinomas,

demandando vigilância intensa destes pacientes ao atingirem a vida adulta através de citologia urinária e cistoscopia (15,16). Além disso, com as opções otimizadas de tratamento, os pacientes com EV estão vivendo por mais tempo e já foi descrito o primeiro caso de câncer de próstata, demonstrando a necessidade de rastreamento nestes pacientes na medida em que envelhecem (17).

Nosso estudo apresenta uma taxa de abortamento de 18,1%, contra uma taxa de 12,4% de um grande estudo de morbidade na gravidez (n=24.481) (18). Além disso, apresentamos taxa de infecção urinária de 21,4% comparada a 5% no mesmo estudo já mencionado (18). Em relação à incontinência urinária temporária, sua incidência pode chegar a 80% em algum momento da gravidez, mantendo taxas de cerca de 20% logo após o parto, o que é comparável a nossa taxa de incontinência pós parto de 21% (19). Um estudo semelhante visando gravidez após reconstruções do trato urinário inferior demonstrou achados similares, que incluiu 27 mulheres e 34 gravidezes com as seguintes complicações: 1 caso de lesão do pedículo vascular de cistoplastia com seqüela e seis casos (17,6%) de incontinência urinária temporária (20). A retenção urinária e fistula vésico-cutânea são ocorrências raras durante a gravidez (21,22).

Encontramos maior incidência de prolapso genital em nossa casuística, quando comparada à literatura, com 50% de nossas pacientes com prolapso genital, contra uma frequência média de 30% na literatura; observamos um caso grave de prolapso genital que culminou em histerectomia, porém outros seis casos foram de prolapso leve e moderados, que estão sendo acompanhados, pois não se observa queixas de desconforto importante por esta condição (10). Pacientes do sexo feminino com EV apresentam um certo grau de prolapso vaginal, especialmente após a segunda gravidez, mesmo sem parto vaginal. Alguns autores sugerem que o repouso no leito para a gestante durante o terceiro trimestre poderia diminuir esta complicação (23). A cesariana eletiva é o tipo de parto mais recomendado para proteção da continência e evitar prolapso (24).

Todas as nossas pacientes eram sexualmente ativas e tinham vida conjugal estável. Um estudo que avaliou a qualidade de vida de mulheres que nasceram

com EV relatou taxa de relacionamentos estáveis de 64% e atividade sexual em 76% (10). Porcentagem elevada de mulheres estavam trabalhando ativamente (59%) contra 42,8% em nossa casuística, porém a incontinência urinária persistente estava presente em 65% das pacientes deles e em nenhuma das nossas (10). Outros estudos que avaliaram derivações urinárias encontraram taxas de continência inferiores a 15%, mais semelhante aos nossos achados (25).

## CONCLUSÕES

Pacientes com EV podem ter um estilo de vida satisfatório e produtivo. Podem casar e ter filhos, mas devem ter cuidados extras durante a gravidez e após parto, pois estão sujeitas a mais complicações do que indivíduos sem esta condição.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum.

## ABREVIACÕES

BE - Extrofia da bexiga

## REFERÊNCIAS

- Ludwig M, Utsch B, Reutter H: Genetic and molecular biological aspects of the bladder exstrophy-epispadias complex (BEEC). *Urologe A*. 2005; 44: 1037-8, 1040-4.
- Caton AR, Bloom A, Druschel CM, Kirby RS: Epidemiology of bladder and cloacal exstrophies in New York State, 1983-1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007; 79: 781-7.
- Gambhir L, Höller T, Müller M, Schott G, Vogt H, Dettlefsen B, et al.: Epidemiological survey of 214 families with bladder exstrophy-epispadias complex. *J Urol*. 2008; 179: 1539-43.
- Nelson CP, Dunn RL, Wei JT: Contemporary epidemiology of bladder exstrophy in the United States. *J Urol*. 2005; 173: 1728-31.
- Ludwig M, Rüschemdorf F, Saar K, Hübner N, Siekmann L, Boyadjiev SA, et al.: Genome-wide linkage scan for bladder exstrophy-epispadias complex. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009; 85: 174-8.
- Gargollo PC, Borer JG: Contemporary outcomes in bladder exstrophy. *Curr Opin Urol*. 2007; 17: 272-80.
- Ebert A, Scheuering S, Schott G, Roesch WH: Psychosocial and psychosexual development in childhood and adolescence within the exstrophy-epispadias complex. *J Urol*. 2005; 174: 1094-8.
- VanderBrink BA, Stock JA, Hanna MK: Aesthetic aspects of abdominal wall and external genital reconstructive surgery in bladder exstrophy-epispadias complex. *Curr Urol Rep*. 2006; 7: 149-58.
- VanderBrink BA, Stock JA, Hanna MK: Aesthetic aspects of bladder exstrophy: results of puboplasty. *J Urol*. 2006; 176: 1810-5.
- Catti M, Paccalin C, Rudigoz RC, Mouriquand P: Quality of life for adult women born with bladder and cloacal exstrophy: a long-term follow up. *J Pediatr Urol*. 2006; 2: 16-22.
- Mednick L, Gargollo P, Oliva M, Grant R, Borer J: Stress and coping of parents of young children diagnosed with bladder exstrophy. *J Urol*. 2009; 181: 1312-6; discussion 1317.
- Reiner WG, Gearhart JP, Kropp B: Suicide and suicidal ideation in classic exstrophy. *J Urol*. 2008; 180(4 Suppl): 1661-3; discussion 1663-4.
- Gearhart JP, Baird AD: The failed complete repair of bladder exstrophy: insights and outcomes. *J Urol*. 2005; 174: 1669-72; discussion 1672-3.
- Schaeffer AJ, Purves JT, King JA, Sponseller PD, Jeffs RD, Gearhart JP: Complications of primary closure of classic bladder exstrophy. *J Urol*. 2008; 180(4 Suppl): 1671-4; discussion 1674.
- Novak TE, Lakshmanan Y, Frimberger D, Epstein JI, Gearhart JP: Polyps in the exstrophic bladder. A cause for concern? *J Urol*. 2005; 174: 1522-6; discussion 1526.
- Shnorhavorian M, Grady RW, Andersen A, Joyner BD, Mitchell ME: Long-term followup of complete primary repair of exstrophy: the Seattle experience. *J Urol*. 2008; 180(4 Suppl): 1615-9; discussion 1619-20.
- Berkowitz J, Carter HB, Gearhart JP: Prostate cancer in patients with the bladder exstrophy-epispadias complex: insights and outcomes. *Urology*. 2008; 71: 1064-6.
- Bruce FC, Berg CJ, Hornbrook MC, Whitlock EP, Callaghan WM, Bachman DJ, et al.: Maternal morbidity rates in a managed care population. *Obstet Gynecol*. 2008; 111: 1089-95. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD000200.
- Thorpe JM Jr, Norton PA, Wall LL, Kuller JA, Eucker B, Wells E: Urinary incontinence in pregnancy and the puerperium: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181: 266-73.
- Creagh TA, McInerney PD, Thomas PJ, Mundy AR: Pregnancy after lower urinary tract reconstruction in women. *J Urol*. 1995; 154: 1323-4.

21. Thorsen MS, Poole JH: Renal disease in pregnancy. J Perinat Neonatal Nurs. 2002; 15: 13-26; quiz 2 p following 85.
22. Baird AD, Frimberger D, Gearhart JP: Reconstructive lower urinary tract surgery in incontinent adolescents with exstrophy/epispadias complex. Urology. 2005; 66: 636-40.
23. Thomas JC, Adams MC: Female sexual function and pregnancy after genitourinary reconstruction. J Urol. 2009; 182: 2578-84.
24. Mathews RI, Gan M, Gearhart JP: Urogynaecological and obstetric issues in women with the exstrophy-epispadias complex. BJU Int. 2003; 91: 845-9.
25. Barbosa LL, Liguori R, Ottoni SL, Barroso U Jr, Ortiz V, Macedo A Jr: Is continent urinary diversion feasible in children under five years of age? Int Braz J Urol. 2009; 35: 459-66.

---

*Submetido para publicação:  
12 de maio de 2010.*

---

*Aceito para publicação após revisão:  
15 de Abril de 2011.*

---

**Correspondence address:**

Dr. Carlo C. Passerotti  
Rua Barata Ribeiro, 490 / 76  
São Paulo, SP, 01308-000, Brazil  
Fax: + 55 11 3255-6372  
E-mail: carlopasserotti@hotmail.com

## Citrato alcalino reduz a recidiva e o recrescimento de cálculos após litotripsia por ondas de choque e nefrolitotomia percutânea

Lojanapiwat B, Tanthanuch M, Pripathanont C, Ratchanon S, Srinualnad S, Taweemonkongsp T, Kanyok S, Lammongkolkul S

*Divisão de Urologia, Departamento de Cirurgia (BL), Universidade de Chiangmai; Divisão de Urologia, Departamento de Cirurgia (MT, CP), Universidade Prince Songkla; Divisão de Urologia, Departamento de Cirurgia (RS), Universidade Chulalongkorn; Divisão de Urologia, Departamento de Cirurgia (SS, TT), Hospital Siriraj, Universidade Mahidol; Departamento de Bioquímica (SK, SL), Hospital Siriraj, Universidade Mahidol University, Tailândia.*

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar os efeitos preventivos do citrato alcalino na recidiva de cálculos, assim como no crescimento de cálculos, após LECO ou NLPC, em pacientes com cálculos que contêm cálcio.

**Materiais e Métodos:** Foram admitidos no estudo setenta e seis pacientes com cálculos de cálcio, que estavam livres de cálculos ou apresentavam cálculos residuais com menos de 4 mm após LECO e NLPC. Todos os pacientes foram independentemente randomizados em dois grupos. O grupo tratado (n=39) recebeu citrato de potássio-sódio por via oral 81 mEq por dia (27 mEq, três vezes ao dia) e o grupo não tratado (N=37) não recebeu nenhum tratamento e serviu como controle. Foram realizadas dosagens no sangue, urina de 24 horas e radiografias simples e abdome e comparadas no período inicial e após 12 meses.

**Resultados:** No período basal, foi encontrada hipocitratúria em 20 de 39 pacientes (46,05%) do Grupo I e em 15 de 37 pacientes (40,5%) do Grupo II. Em 12 meses, hipocitratúria foi encontrada em três de 39 (7,69%) e 14 de 37 (37,83%) do Grupo I e Grupo II, respectivamente (p=0,007).

Em relação à atividade dos cálculos após 12 meses de seguimento, 92,3% dos pacientes do grupo tratado e 57,7% do grupo controle permaneceram livres de cálculos. Dentre os pacientes do grupo com cálculos residuais, 30,8% e 9,1% estavam livre de cálculos no grupo tratado e grupo controle, respectivamente. Observou-se aumento do tamanho do cálculo em 7,7% e 54,5% dos pacientes do grupo tratado e do grupo controle, respectivamente.

**Conclusão:** O citrato de sódio-potássio tem efeitos positivos na atividade formadora de cálculos em pacientes com cálculos de cálcio que apresentaram urolitíase após tratamento com LECO e NLPC em um seguimento de 12 meses.

**Palavras-chave:** rim; cálculos; litotripsia; citrato; urolitíase

### INTRODUÇÃO

A litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO) tornou-se o tratamento de escolha para pequenos cálculos renais devido sua alta eficácia e baixas taxas de mortalidade. A nefrolitotomia percutânea (NLPC) está se tornando o tratamento de escolha para grandes cálculos renais por ser procedimento menos invasivo quando comparado à nefrolitotomia aberta.

Estes tratamentos fornecem bons resultados, associados a taxa aceitável de complicações,

mas infelizmente não alteram as anormalidades metabólicas subjacentes. Geralmente, observa-se recidiva de cálculos após cada procedimento, mesmo se o estado pós tratamento do paciente seja livre de cálculos. Adicionalmente, fragmentos residuais de cálculos podem agregar-se ou constituir um núcleo para formação de novos cálculos, desta maneira causando uma alta taxa de crescimento de cálculos (1-4). As chances de recidiva de formação de cálculos após o primeiro episódio variam entre 27% e 50% (5,6). Deste modo, o tratamento clínico deve ser considerado após estas interven-

ções, a fim de prevenir outros tratamentos secundários e re-hospitalizações.

Entre as doenças metabólicas geralmente encontradas na doença calculosa recidivante, a hipocitraturia (citrato urinário baixo) é um fator de risco importante para nefrolitíase por cálcio (1-4). Vários estudos demonstraram o efeito do citrato alcalino para prevenção e/ou redução da recidiva e crescimento dos cálculos (1-4). No estudo atual, avaliamos os efeitos preventivos do citrato de potássio-sódio na recidiva de cálculos, assim como seu crescimento após LECO ou NLPC, em pacientes com cálculos que continham cálcio.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Chiang Mai. Os pacientes forneceram consentimento informado antes de participarem do estudo.

Foram admitidos no estudo clínico oitenta pacientes que permaneceram livres de cálculos ou com fragmentos residuais de cálculos com menos de 4 mm de diâmetro oito semanas após LECO ou NLPC. Nos casos de LECO, os pacientes foram tratados pelo equipamento Storz TM Modulith SL-20; nos pacientes tratados por NLPC utilizou-se nefroscópio padrão (26-Fr Storztm) orientado por fluoroscopia com realização de litotripsia combinada com ultrassom e pneumática. Todos os pacientes tinham cálculos de cálcio após análise por método de espectrometria infravermelha. Quatro pacientes foram excluídos do estudo devido a perda de seguimento (N=3) e aderência insatisfatória a medicação (N=1). No total, 76 pacientes completaram o período de seguimento de um ano. Oito semanas após o tratamento por LECO/NLPC, foram avaliadas radiografias simples de abdome: 39 pacientes ficaram livres de cálculos (LECO=24, NLPC n=15) e 37 apresentavam cálculos residuais menores do que 4 mm de diâmetros (LECO n=26, NLPC n=11).

Todos os pacientes foram independentemente randomizados em dois grupos: tratado (N=39) e grupo controle, não tratado (N=37). O grupo tratado recebeu citrato potássio-sódio (Uralyt-U®, Rottapharm Madaus) 81 mEq por dia (27 mEq, três vezes ao dia), enquanto os controles não recebe-

ram nenhum tratamento. Todos os pacientes tinham função renal normal e anatomia renal conforme verificado pela urografia pré-operatória. Todos os pacientes com infecções do trato urinário, anormalidades anatômicas e história de cirurgia para cálculos urinários foram excluídos.

Inicialmente, em todos os pacientes foram avaliados os níveis de uréia, creatinina, eletrólitos, hemograma completo, cálcio, ácido úrico e exame de urina. Na urina de 24 horas foram determinados o volume urinário total, creatinina, eletrólitos, cálcio, oxalato, urato e citrato. Os pacientes foram aconselhados a manter alta ingestão de líquidos durante o estudo, e o seguimento foi agendado a cada três meses.

Os pacientes foram reavaliados 6 meses após o tratamento inicial através de exames bioquímicos e exame de urina. Após 12 meses, todos os pacientes foram avaliados através de bioquímica sérica, exame de urina, exame de urina de 24 horas e radiografia simples de abdome. As evidências de formação de novos cálculos foram determinadas pela passagem espontânea na ausência de cálculos pré-existentes e/ou aparecimento de novos cálculos no exame de radiografia simples de abdome. O crescimento de cálculos existentes foi determinado pela quantificação do aumento do tamanho do cálculo.

A análise estatística foi realizada utilizando-se software estatístico SPSS. Testes de Mann-Whitney U foram utilizados para comparar exames de laboratório, taxa de remissão e taxa de crescimento entre os grupos. A diferença dentro de cada grupo, entre o basal e 12 meses após tratamento, foi avaliada por análise com medidas repetidas ANOVA e multivariada.

O protocolo e documentos necessários para este estudo foram revistos e aprovados pelo Comitê de Ética de cada hospital participante.

## RESULTADOS

Dentre os 80 paciente recrutados, 76 completaram o período de seguimento de 12 meses de observação. As idades médias foram  $51,7 \pm 10,4$  e  $48,9 \pm 10,7$  anos para o grupo tratado e controle, respectivamente (Tabela -1). O índice de massa corpórea (IMC) foi  $23,9 \pm 3,7$  (kg/m<sup>2</sup>) no grupo tratado e  $23,6 \pm 3,7$  (kg/m<sup>2</sup>) no grupo controle.

Tabela 1 – Perfil dos pacientes no momento inicial.

	Livres de cálculo		Fragmento residual < 4 mm	
	Citrato (N = 13)	Controle (N = 26)	Citrato (N = 26)	Controle (N = 11)
<b>Sexo</b>				
Masculino	7 (53.8%)	17 (65.4%)	19 (73.1%)	9 (81.8%)
Feminino	6 (46.2%)	9 (34.6%)	7 (26.9%)	2 (18.2%)
<b>Idade (anos)</b>	48.8 ± 8.26 (35 - 64)	54.1 ± 10.12 (32 - 73)	49.1 ± 12.04 (28 - 75)	45.9 ± 8.93 (31 - 57)
<b>Pós-tratamento</b>				
LECO	8 (61.5%)	16 (61.5%)	17 (65.4%)	9 (81.8%)
NLPC	5 (38.5%)	10 (38.5%)	9 (34.6%)	2 (18.2%)

O grupo não tratado foi composto por 25 pacientes (67,6%) submetidos a LECO e 12 pacientes (32,4%) a NLPC. O grupo tratado foi composto de 25 pacientes (64,1%) após LECO e 14 pacientes (35,9%) após NLPC. O tamanho médio dos cálculos residuais foi 2,54 mm e 2,65 mm dos tratados e não tratados, respectivamente. Os exames laboratoriais como hemograma completo, uréia, creatinina, cálcio, ácido úrico, cloro e bicarbonato não mostraram diferenças significativas aos 6 meses e 12 meses quando comparados aos valores basais nos dois grupos.

Apenas um aumento significativo do potássio sérico, embora dentro dos limites fisiológicos, foi encontrado no grupo tratado aos 12 meses (de 4,02±0,42 para 4,29±0,48 mEq/L, P=0,011). O pH urinário e o potássio urinário aumentaram significativamente em relação ao basal nos meses 6 e 12 (p=0,001 em 6 meses, p=0,09 em 12 meses). A concentração de potássio urinário nos pacientes tratados estava significativamente aumentada, de 27,7±18,3 para 56,7±25,4 após 6 meses e 49,5±36,4 após 12 meses.

No momento inicial, o resultado das medidas de sódio, potássio, cloreto, creatinina, cálcio, magnésio, oxalato, ácido do úrico e citrato no volume urinário total de 24 horas não mostraram diferenças significativas entre os dois grupos (Tabela -2). Os valores médios de citrato foram 304±233.8 mg/d e 259,2 mg/d nos grupos controle e tratado, respectivamente.

Hipocitratúria, com valores de citrato inferiores a 320 mg/dia, foi encontrada em 35 dos 76 pacientes, correspondendo a 46,05%, 15 no grupo controle (92±64,96 mg/dia) e 20 no grupo tratado (169±98,4 mg/dia). O valor urinário médio de citrato no mês 12 foi de 305,3±233,08 mg/dia no grupo controle e 405±305,44 mg/dia no grupo tratado, diferença estatisticamente significativa (p=0,007).

O baixo débito urinário (volume urinário inferior a 1500ml/d) foi achado secundário comum observado em 40,8% dos pacientes. O número de pacientes em ambos os grupos com medidas anormais na urina de 24 horas é mostrado na Tabela -2.

A alteração do cálculo, avaliada após 12 meses de seguimento, é mostrada na Tabela -3. No grupo livre de cálculos no período basal, 92,3% dos pacientes do grupo tratado e 57,7% dos pacientes do grupo controle permaneceram livres de cálculos aos 12 meses. O aumento do tamanho do cálculo foi encontrado em 7,7% e 42,3% no grupo tratado e controle, respectivamente, estatisticamente diferente. Nos mesmos 12 meses de seguimento, no grupo com fragmentos residuais de cálculos <4mm de diâmetro, 30,8% e 9,1% dos pacientes permaneceram sem cálculos respectivamente nos grupos tratado e controle. 50% dos pacientes no grupo tratado apresentaram cálculos do mesmo tamanho, enquanto o aumento do tamanho do cálculo foi encontrado em 7,7% e 54,5% dos pacientes dos grupos tratado e controle, respectivamente.

Tabela 2 - Avaliação metabólica na urina de 24 horas.

Urine 24 hours	Citrato (N = 39)	Controle (N = 37)	Valor de P
<b>Volume total (&lt; 1500 ml/dia)</b>			
Mês 0	17 (43.6%)	14 (37.8%)	0.331
Mês 12	15 (38.5%)	20 (54.1%)	
<b>Hipercalciúria (&gt;300 mg/d,♂; &gt; 250 mg/d,♀)</b>			
Mês 0	4 (10.3%)	7 (18.9%)	0.391
Mês 12	8 (20.5%)	7 (18.9%)	
<b>Hiperossalúria (&gt; 40 mg/d)</b>			
Mês 0	8 (20.5%)	6 (16.2%)	0.476
Mês 12	8 (20.5%)	10 (27.0%)	
<b>Hiperuricosúria (&gt; 600 mg/d)</b>			
Mês 0	1 (2.6%)	0	0.171
Mês 12	1 (2.6%)	3 (8.1%)	
<b>Hipocitraturia (&lt; 320 mg/d)</b>			
Mês 0	20 (51.3%)	15 (40.5%)	0.007
Mês 12	3 (7.69%)	14 (37.83%)	
<b>pH urinário</b>			
Mês 0	5.8 ± 0.77	5.7 ± 0.66	(P = 0.001) (P = 0.09)
Mês 12	6.6 ± 0.97	5.9 ± 0.70	

Tabela 3 - Atividade de formação de cálculos após 12 meses (Total n=76).

	Livre de calculos (%)			Fragmento Residual < 4 mm (%)		
	Citrato n = 13	Controle n = 26	RR (95% CI)	Citrato n = 26	Controle n = 11	RR (95% CI)
Livre de calculos	12(92.3)	15(57.7)	5.33 (0.77 - 36.5)	8(30.8)	1(9.1)	1.38 (0.96 - 1.98)
Tamanho do cálculo inalterado	-	-		13(50.0)	2(18.2)	1.47 (0.98 - 2.18)
Tamanho do cálculo diminuído	-	-		3(11.5)	2(18.2)	0.83 (0.39 - 1.76)
Recidiva de cálculos / Tamanho do cálculo aumentado	1(7.7)	11(42.3)	0.19 (0.03 - 1.28)	2(7.7)	6(54.5)	0.30 (0.08 - 1.0)

## DISCUSSÃO

A composição mais comum dos cálculos renais tem como base o cálcio, que compreende até 80% dos tipos de litíase. Os objetivos do tratamento dos cálculos incluem a retirada completa dos cálculos, prevenção de formação ou crescimento de novos cálculos, preservação da função renal, controle das infecções do trato urinário e, sempre que for o

caso, correção da anormalidade anatômica e da anormalidade metabólica subjacentes. Com o avanço da cirurgia minimamente invasiva, a maioria dos cálculos renais é tratada por litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO) e nefrolitotomia percutânea (NLPC). Após estes tratamentos, define-se como sucesso terapêutico a obtenção de uma condição livre de cálculos ou fragmentos residuais inferiores a 4 mm (1,2). A presença de fragmentos residuais é

comumente encontrada após estes tratamentos modernos, particularmente após LECO (1,2,8), sendo clinicamente relevante, pois é um fator reconhecido predisponente a nova formação de cálculos (1-4), assim como infecções urinárias recidivantes, dor e em geral a necessidade de tratamento adicional (1).

Através da análise da atividade de formação de cálculos após 2 anos da LECO, verificou-se que a incidência de recidiva de cálculos variou de 8% a 19% em pacientes livres de cálculos e de 20% a 22% em pacientes com fragmentos residuais (8). Outro estudo encontrou recidiva da litíase em pacientes que estavam livres de cálculos após LECO, variando de 7% a 14% por ano (9).

Na comparação entre estudos de Soygur e Fine após 12 meses da LECO, os pacientes tratados com citrato alcalino que estavam livres de cálculos no momento inicial, permaneceram sem litíase em 100% e 89,5%, respectivamente. Entretanto, esses autores observaram que apenas 71,4% e 50% dos pacientes não tratados, em ambos os estudos, estavam livres de cálculo, respectivamente (2,10). Nove por cento dos pacientes após NLPC apresentaram recidiva após terem atingido a condição de livre de cálculos e 63% apresentaram novos cálculos ou crescimento contínuo após apresentarem fragmentos residuais de cálculos (3).

Anormalidades metabólicas também foram detectadas na maioria dos pacientes com nefrolitíase recidivante. Ampla gama de anormalidades metabólicas como hipercalcúria, hiperoxalúria, hiperuricosúria e hipocitraturia podem levar à formação de cálculos, e não são afetadas pelo tratamento com LECO/NLPC (11). As alterações metabólicas comuns em nosso estudo foram hipocitraturia e baixo débito urinário, as mesmas descritas por um estudo prévio da Tailândia (11). O tratamento clínico eficaz deve, portanto, ser direcionado primariamente para correção das anormalidades subjacentes. Como esperado, o estado livre de cálculos e o estado de fragmentos residuais após LECO e NLPC ainda têm risco aumentado de formação ativa de cálculos (1,2,10). O tratamento clínico reduz significativamente a atividade de formação de cálculos após LECO e NLPC tanto em pacientes livres de cálculos como nos com fragmentos residuais (1,2,10). A taxa de remissão nos pacientes com

cálculos residuais foi significativamente inferior à do grupo livre de cálculos (1-4).

O citrato é o mais potente inibidor de cálculos (12,13). A excreção normal média de citrato é de 640 mg/na urina de 24 horas e o limite aceito para o diagnóstico de hipocitraturia é de 320 mg/urina de 24 horas (2). A hipocitraturia isolada foi identificada em 13% dos pacientes e coexiste com outras anormalidades metabólicas em 15% a 69% dos formadores de cálculos de cálcio (7,11). Hipocitraturia é geralmente encontrada em pacientes com acidose sistêmica, hipocalcemia, dieta não balanceada e diarreia crônica. O mecanismo de ação do citrato na prevenção da urolitíase por cálcio relaciona-se à capacidade de formar complexos com cálcio na urina, pois os complexos de citrato de cálcio são mais solúveis do que oxalato de cálcio (7,12,13). Os complexos de citrato de cálcio evitam todas as formas de cristalização pois inibem a nucleação espontânea do oxalato de cálcio e/ou crescimento de cristais de fosfato de cálcio ou oxalato de cálcio, retardam a aglomeração dos cristais de oxalato de cálcio pré-formados e previnem a nucleação heterogênea do oxalato de cálcio. O citrato urato monossódico também restaura as propriedades inibitórias da proteína de Tamm-Horsfall (7).

Vários autores corroboram os benefícios dos citratos alcalinos em todos os pacientes submetidos à litotripsia por ondas de choque, com melhora significativa nas taxas de alívio da atividade formadora de cálculos de oxalato de cálcio e por influenciarem positivamente a depuração de cálculos pré-existentes e dissolução, com efeitos colaterais mínimos (2,11,14-16). Os estudos que avaliaram a recidiva de cálculos demonstram redução nas taxas de formação de 47% a 100%. Em quatro estudos randomizados controlados, a taxa livre de cálculo após pelo menos 2 anos de tratamento com citrato alcalino foi de 53,5% e 35% nos grupos tratado e placebo, respectivamente (3,14-16).

Por três anos, em pacientes com nefrolitíase por cálcio e hipocitraturia idiopática que receberam citrato de potássio, a formação de cálculos /ano diminuiu significativamente de 1.20.6 para 0,1±0,2 cálculos por paciente. Este efeito positivo do citrato de potássio também foi observado em pacientes com cálculos de cálcio após NLPC (3). Os autores concluíram que o tratamento clínico reduz o custo de repetição de procedimentos e recomendam para pacientes

após NLPC, independentemente de seu estado livre de cálculos. Após o uso de citrato de potássio, podem ocorrer pequenos efeitos gastrintestinais adversos, como diarreia, indigestão, náuseas e azia.

Nosso estudo demonstrou que a hipocitratúria (excreção urinária de citrato < 320 mg/urina de 24 horas) foi o fator de risco metabólico mais comum em nossos pacientes após LECO e NLPC. Observamos que neste tipo de pacientes o tratamento clínico com citrato potássio-sódio pode prevenir e /ou reduzir a recidiva e o crescimento de cálculos durante o seguimento de doze meses. Os pacientes com fragmentos de cálculos residuais < 4 mm após o tratamento tinham risco de desenvolver crescimento do cálculo, como foi demonstrado no grupo controle, comparado com o grupo tratado. Nosso estudo demonstrou que o estado livre de cálculos e o tamanho inalterado dos cálculos foram significativamente mais frequentes no grupo tratado, sendo 5,3 vezes nos pacientes livres de cálculos e 1,38 vezes em pacientes com fragmentos residuais em relação ao pacientes do grupo não tratado. Além disso, a formulação oral de citrato potássio sódio foi bem tolerada, com relato de efeitos colaterais significativamente menores. Durante o período de seguimento foram observados apenas o aumento do potássio sérico (porém dentro dos limites normais) e do potássio urinário e citrato urinário, relacionados aos efeitos terapêuticos da medicação.

As limitações deste estudo são o pequeno número de pacientes e o curto período de seguimento. Na prática clínica, devido à má adesão ao citrato alcalino nos pacientes com cálculos no seguimento a longo prazo, este estudo pode demonstrar o efeito positivo do citrato de potássio-sódio em um ano de seguimento.

## CONCLUSÕES

A hipocitratúria é o distúrbio metabólico mais comum nos pacientes com cálculos de cálcio. No período de seguimento de 12 meses o citrato potássio-sódio tem efeitos positivos sobre a atividade formadora de litíase em pacientes com cálculos de cálcio. Deste modo, para prevenção eficaz da recidiva e crescimento de cálculos após o tratamento com LECO e NLPC, recomendamos a

administração de citratos alcalinos para pacientes que apresentam urolitíase.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado

## REFERÊNCIAS

1. El-Nahas AR, El-Assmy AM, Madbouly K, Sheir KZ: Predictors of clinical significance of residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy for renal stones. *J Endourol.* 2006; 20: 870-4.
2. Soygür T, Akbay A, Küpeli S: Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. *J Endourol.* 2002; 16: 149-52.
3. Kang DE, Maloney MM, Haleblan GE, Springhart WP, Honeycutt EF, Eisenstein EL, et al.: Effect of medical management on recurrent stone formation following percutaneous nephrolithotomy. *J Urol.* 2007; 177: 1785-8; discussion 1788-9.
4. Mattle D, Hess B: Preventive treatment of nephrolithiasis with alkali citrate--a critical review. *Urol Res.* 2005; 33: 73-9.
5. Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, Rovera F, Montanari E, Zanetti G: A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone. *J Urol.* 1999; 162: 27-30.
6. Ljunghall S, Danielson BG: A prospective study of renal stone recurrences. *Br J Urol.* 1984; 56: 122-4.
7. Pattaras JG, Moore RG: Citrate in the management of urolithiasis. *J Endourol.* 1999; 13: 687-92.
8. Newman DM, Scott JW, Lingeman JE: Two year follow-up of patients treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Endourol.* 1988; 2: 163-71.
9. Ljunghall S: Incidence of upper urinary tract stones. *Miner Electrolyte Metab.* 1987; 13: 220-7.
10. Fine JK, Pak CY, Preminger GM: Effect of medical management and residual fragments on recurrent stone formation following shock wave lithotripsy. *J Urol.* 1995; 153: 27-32; discussion 32-3.
11. Stitchantrakul W, Kochakarn W, Ruangraksa C, Domrongkitchaiporn S: Urinary risk factors for recurrent calcium stone formation in Thai stone formers. *J Med Assoc Thai.* 2007; 90: 688-98.
12. Pak CY: Citrate and renal calculi: an update. *Miner Electrolyte Metab.* 1994; 20: 371-7.

13. Pak CY: Medical management of urinary stone disease. *Nephron Clin Pract.* 2004; 98: c49-53.
14. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CY: Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol.* 1993; 150: 1761-4.
15. Hofbauer J, Höbarth K, Szabo N, Marberger M: Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis--a prospective randomized study. *Br J Urol.* 1994; 73: 362-5.
16. Ettinger B, Pak CY, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A: Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol.* 1997; 158: 2069-73.

---

*Submetido para publicação em  
01 de Dezembro de 2010*

---

*Aceito para publicação após revisão em  
12 de maio de 2011*

---

**Endereço para correspondência:**

Dr. Bannakij Lojanapiwat  
Division of Urology  
Department of Surgery  
Chiangmai University  
Chiangmai, 50200, Thailand  
Fax: +66 53 945-154  
E-mail: blojanap@mail.med.cmu.ac.th

## Inflamação e ativação endotelial em Hiperplasia Prostática Benigna e Câncer da Próstata

Gianna Pace, Caterina Di Massimo, Daniela De Amicis, Carlo Vicentini, M. Giuliana Tozzi Ciancarelli

*Departamento de Ciências da Saúde (GP, CM, DA, CV, MGTC), Universidade de L'Aquila, Via Vetoio, 67100 L'Aquila e Unidade Urológica (GP, CV), Mazzini Hospital, Teramo, Itália.*

### RESUMO

**Objetivo:** Novos conhecimentos sugerem ligação entre a inflamação crônica e a ativação endotelial com a hiperplasia prostática benigna (HPB) e câncer da próstata (CaP). Procuramos investigar se algum marcador plasmático específico de inflamação e ativação endotelial permite discriminar HPB de CaP.

**Materiais e Métodos:** 15 indivíduos afetados por HPB, 15 por CaP e 15 controles foram incluídos no estudo. Foram dosados interleucina-6 (IL-6), CD40 ligante (CD40L), selectina-endotelial (E-selectin), selectina-paquetária (P-selectin), molécula vascular de adesão celular -1 (VCAM - vascular cell adhesion molecule-1) e molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1 - intercellular adhesion molecule-1).

**Resultados:** Nas amostras de sangue sistêmico, IL-6 estava aumentada em pacientes afetados por HPB ( $4,25 \pm 0, \text{pg/mL}$ ) e CaP ( $5,08 \pm 0,24$ ) em relação aos controles ( $2,62 \pm 0,34$ ;  $p < 0,05$ ). CD40L era maior em pacientes com HPB ( $4,24 \pm 0,65 \text{ ng/mL}$ ;  $p < 0,05$ ) do que em controles ( $2,31 \pm 0,20$ ) ou nos pacientes com CaP ( $2,60 \pm 0,56$ ). E-selectin, P-selectin e VCAM-1 não mostraram qualquer diferença significativa. Níveis altos de ICAM-1 foram mais detectados em pacientes com CaP ( $573,04 \pm 52,23$ ) e HPB ( $564,40 \pm 74,67$ ) do que nos controles ( $215,30 \pm 11,53 \text{ ng/mL}$ ;  $p < 0,05$ ). Nas amostras locais de sangue, IL-6 estava significativamente aumentada em casos de CaP em relação a pacientes com HPB; não houve diferença em relação a CD40L, E-selectin, P-selectin, VCAM-1 e ICAM-1.

**Conclusões:** As alterações dos marcadores de ativação endotelial e inflamação não podem ser considerados como discriminadores entre HPB e CaP.

**Palavras-chave:** hiperplasia prostática; neoplasias prostáticas; marcadores biológicos; mediadores da inflamação; células endoteliais.

### INTRODUÇÃO

A patogênese do CaP (câncer da próstata) e HPB (hiperplasia prostática benigna) ainda é muito desconhecida. Os mecanismos comuns envolvidos no desenvolvimento e progressão do CaP e HPB incluem idade, alterações hormonais, síndrome metabólica e inflamação (1). Atualmente, diversos relatos na literatura sugerem ligação entre a inflamação crônica e a doença prostática (2,3). Entretanto, ainda é desconhecido se a inflamação

intraprostática pode contribuir com a carcinogênese e hipertrofia da próstata.

A patogênese molecular do câncer da próstata tem sido caracterizada por alterações da linhagem somática de genes associados com alguns aspectos imunológicos da inflamação, que modulam o risco do câncer da próstata. Apoiando esta hipótese, estudos populacionais apontaram aumento relativo do risco de câncer da próstata em pacientes com história prévia de infecções sexualmente transmitidas ou prostatites (4-6). A atrofia

proliferativa inflamatória, que apresenta alguns traços moleculares em comum com a neoplasia prostática intraepitelial e câncer da próstata, tem sido reconhecida como provável nova lesão precursora do câncer da próstata (7). De qualquer modo, a inflamação é frequentemente observada em biópsias da próstata, amostras de prostatectomia radical e tecido ressecado para o tratamento da hiperplasia prostática benigna. Ainda, a atrofia proliferativa inflamatória, geralmente encontrada dentro e ao redor de focos de atrofia, pode ser considerada como precursora de um câncer inicial da próstata ou pode indicar ambiente intraprostático favorável ao desenvolvimento do câncer.

Nos últimos anos, o papel da inflamação na patogênese da HPB também tem sido implicado no apoio do processo de crescimento fibromuscular (3-7). A lesão inflamatória pode contribuir com produção de citocinas pelas células inflamatórias, com produção de fator de crescimento local e angiogênese no tecido prostático. Foi relatada uma “up regulation” (regulação ascendente) das citocinas pró-inflamatórias no tecido da HPB (8). Este ambiente de pró-inflamação está intimamente relacionado à hiperproliferação estromal da HPB e remodelação tecidual com hipóxia local induzida pela demanda aumentada de oxigênio pelas células proliferativas, que dão base a inflamação crônica como fonte de estresse oxidativo, levando à lesão tecidual na área infiltrada (9).

Ao serem abordados conjuntamente, os estudos sobre doenças sexualmente transmitidas, prostatite clínica, marcadores genéticos e circulantes da inflamação, observa-se correlações entre o câncer da próstata e a inflamação intraprostática crônica (10). De fato, as análises da colonização bacteriana do CaP e do tecido prostático normal mostram correlação altamente sugestiva entre a inflamação crônica/colonização bacteriana e CaP, assim como com HPB. A hipótese de que a inflamação poderia promover o surgimento de CaP e HPB na verdade é apoiada por novos achados significativos. Com base nessas sugestões, propusemos este estudo para investigar o possível significado dos marcadores relacionados à inflamação e ativação endotelial como fatores discriminativos de CaP ou HPB. Com este intuito, foram medidos, em amostras de sangue colhidas localmen-

te na glândula prostática e sistemicamente, os marcadores específicos de inflamação e ativação endotelial: interleucina-6 (IL-6), CD40 ligante (CD40L), selectina-endotelial (E-selectin), selectina-plaquetária (P-selectin), molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule-1) e molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1 – intercellular adhesion molecule-1).

## MATERIAIS E MÉTODOS

Quarenta e cinco pacientes consecutivos hospitalizados em nosso Departamento de Urologia, entre fevereiro e julho de 2008, 15 afetados por HPB, 15 por CaP e 15 controles, foram selecionados para o presente estudo. A pesquisa foi realizada de acordo com a Declaração de Helsinki e aprovada pelo Comitê de Ética de nosso hospital. Obteve-se o consentimento de todos os pacientes após explicação detalhada do procedimento. Os detalhes metodológicos e sobre os critérios de seleção foram descritos em estudo anterior (11).

Foram dosados nas amostras de soro e plasma sanguíneos: IL-6, CD40L, E-selectin, P-selectin, VCAM-1 e ICAM-1. As amostras de plasma e soro foram armazenadas a -80°C até a análise.

Os níveis de VCAM-1 e ICAM-1 (ng/mL) foram dosados utilizando kits ELISA (Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter, Austria) com sensibilidade de 0,59 ng/mL, com CV intra-ensaio de 3,1% e 4,1%, e CV inter-ensaio de 5,2% e 7,6%, respectivamente.

Os níveis de P-selectin e E-selectin (ng/mL) foram dosados utilizando kits ELISA (Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter, Austria), com sensibilidade de 1,06 ng/mL e 0,30 ng/mL, CV intra-ensaio de 2,4% e 5,4%, e CV inter-ensaio de 5,2% e 6,0%, respectivamente.

Os níveis de CD40L (ng/mL) foram dosados utilizando um kit ELISA de alta sensibilidade (Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter, Austria) com sensibilidade de 0,005 ng/mL, CV intra-ensaio de 5,5% e CV inter-ensaio de 6,6%. Os níveis de IL-6 (pg/mL) foram dosados utilizando um kit ELISA (Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter, Austria), com sensibilidade de 0,92 pg/mL, CV intra-ensaio de 3,4% e CV inter-ensaio de 5,2%.

Para a análise estatística utilizou-se o programa SPSS para Windows (versão 10.0.7). Todos os dados foram fornecidos como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM). O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as diferenças entre todos os pacientes admitidos para o estudo e os do grupo controle. O teste de Wilcoxon de amostras pareadas foi utilizado para comparar as diferenças entre as amostras locais e as sistêmicas. Aceitou-se  $p < 0,05$  como significância estatística.

## RESULTADOS

Como relatado na Tabela 1, encontramos nas amostras sanguíneas sistêmicas nível aumentado de IL-6 nos pacientes afetados pela HBP ( $4,25 \pm 0,36$  pg/mL) e CaP ( $5,08 \pm 0,24$ ) em relação aos controles ( $2,62 \pm 0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Esta elevação foi significativamente maior em pacientes com CaP do que os com HPB.

CD40L estava aumentado no grupo HPB ( $4,25 \pm 0,65$  ng/mL;  $p < 0,05$ ) em relação aos controles ( $2,31 \pm 0,20$ ). De forma interessante, nos pacientes com CaP observamos valor aumentado de CD40L, estatisticamente significativo, versus o grupo controle, mas não em comparação com pacientes com HPB.

Não foram observadas diferenças nos níveis de E-selectin, P-selectin e VCAM-1 entre os três grupos. Níveis maiores de ICAM-1 foram detectados em pacientes tanto com CaP ( $573,04 \pm 52,23$ )

como com HPB ( $564,40 \pm 74,67$ ) em relação ao grupo controle ( $215,30 \pm 11,53$  ng/mL;  $p < 0,05$ ). Entretanto, não foi observada diferença estatística dos níveis de ICAM-1 entre CaP e HPB. Nas amostras de sangue local, IL-6 estava significativamente aumentada em CAP ( $7,14 \pm 0,47$ ) em relação aos pacientes com HPB. Não foram detectadas diferenças significativas nos níveis de CD40L, E-selectin, P-selectin, VCAM-1 e ICAM-1 (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

A identificação de biomarcadores dosáveis em amostras de sangue em pacientes afetados por CaP e HPB poderia ser útil para diferenciar estas doenças comuns da próstata, assim como para identificar estratégias terapêuticas específicas. Os padrões de inflamação e ativação endotelial parecem oferecer ligação entre a patogênese e os sintomas clínicos de doença prostática, assim como poderiam prever o início e a progressão tanto de CaP como de HPB. Diversos estudos indicam relação íntima entre HPB e o padrão inflamatório, conforme sugerido pela taxa aumentada (61%) de sinais de inflamação crônica em próstatas de grande volume (80-89 mL) em relação às pequenas (12). Como o tamanho da próstata é um fator preditivo valioso de progressão de HPB, a relação entre o tamanho da próstata e a inflamação crônica poderia ser indicativo de piora clínica.

**Tabela 1 - Parâmetros dosados nas amostras de sangue sistêmico**

	Controle	CaP	HPB
IL-6 (pg/mL)	$2.62 \pm 0.34$	$5.08 \pm 0.24^*$	$4.25 \pm 0.36^* **$
CD40L (ng/mL)	$2.31 \pm 0.20$	$2.60 \pm 0.56$	$4.25 \pm 0.65^* **$
E selectin (ng/mL)	$54.67 \pm 1.01$	$38.65 \pm 5.23^*$	$39.88 \pm 8.20^*$
P selectin (ng/mL)	$125.58 \pm 0.84$	$45.71 \pm 6.45^*$	$37.94 \pm 4.31^*$
VCAM-1 (ng/mL)	$809.96 \pm 26.48$	$333.65 \pm 33.54^*$	$361.97 \pm 32.68^*$
ICAM-1(ng/mL)	$215.30 \pm 11.53$	$573.04 \pm 52.23^*$	$564.40 \pm 74.67^*$

\*  $P < 0.05$  vs valores dos controles; \*\*  $P < 0.05$  vs valores de CaP; CaP: câncer da próstata; HPB: hiperplasia benigna da próstata.

**Tabela 2** - Parâmetros dosados nas amostras de sangue local.

	PCa	BPH
IL-6 (pg/mL)	7.14 ± 0.47	6.35 ± 0.94*
CD40L (ng/mL)	1.99 ± 0.54	3.16 ± 0.76
E selectin (ng/mL)	34.32 ± 5.43	29.62 ± 4.25
P selectin (ng/mL)	177.80 ± 39.74	73.52 ± 12.63
VCAM-1 (ng/mL)	411.15 ± 68.80	383.53 ± 98.29
ICAM-1(ng/mL)	496.17 ± 36.49	466.04 ± 52.73

\*  $P < 0.05$  vs valores de CaP; CaP: câncer da próstata; HPB: hiperplasia benigna da próstata

Evidências clínicas apóiam o fato da inflamação crônica representar uma condição chave para o aumento da próstata e para um escore aumentado de sintomas, assim como maior risco de complicações (3). Ainda mais, ao se supor clinicamente a presença de inflamação, a seguir comprovada histologicamente, este fato poderia ser levado em conta no tratamento e acompanhamento da HPB. A IL-6 é uma citocina pleiotrópica e um dos principais mediadores da reação de fase aguda, produzida por fibroblastos, macrófagos ou monócitos ativados, células T e B ativadas, células endoteliais e células estromais (9). Ainda, a desregulação da resposta imune em HPB pode ocorrer via expressão elevada de IL-17 pró-inflamatória, que estimula por sua vez a produção de IL-6 e IL-8, responsáveis pelo fator de crescimento estromal (3).

De acordo com estas sugestões, encontramos níveis sistêmicos aumentados de IL-6 em HPB em relação ao grupo controle. Este resultado confirma o envolvimento da IL-6 no início da HPB e poderia sugerir sua possível significância na discriminação entre hipertrofia prostática inflamatória e tecido glandular normal.

Um papel central da ativação endotelial também é apoiado no início e progressão da HPB pelos níveis sistemicamente aumentados de CD40L e ICAM-1. É bem conhecido que CD40/CD40L estão envolvidos na angiogênese. Notavelmente, o CD-40, muito aumentado no câncer pulmonar avançado, também é secretado por células epiteliais prostáticas

neoplásicas, atuando como um fator de crescimento (13). No tecido glandular tumoral prostático, CD40 é secretado num taxa mais alta na fase refratária a hormônios, com importância relevante na progressão do CaP (14). A tumorigênese e a progressão são caracterizadas por expressão alterada das moléculas de adesão celular, que são super-expressas na doença progressiva e metástases.

Entretanto, evidências atuais afirmam que a expressão das moléculas de adesão celular podem não ser úteis em relação ao PSA para diferenciar HPB de CaP, assim como para o diagnóstico e seguimento de CaP (15). Ainda, demonstrou-se que a E-selectin está constitutivamente expressa nas células endoteliais da medula óssea que representam o mecanismo de adesão preferencial, que promove disseminação hematogênica das células tumorais prostáticas para o osso. Deste modo, a aquisição de expressão de E-selectin ligante pode estar associada a progressão do tumor da próstata (16).

Conforme Shariat et al demonstraram, níveis plasmáticos aumentados de IL-6, receptor IL-6 solúvel, fator de crescimento endotelial vascular, VCAM-1, endoglin, ativador de plasminogênio tipo-uroquinase e seu receptor, inibidor-1 ativador de plasminogênio, podem ter valor na previsão do risco de recidiva da doença após PR em relação às variáveis clínicas habituais, numa proporção de 15% para 86,6% (17). E-selectin, expressa como consequência a condição vascular de hipóxia, é regulada ascendentemente (up-regulated) em CaP como resultado de

interações complexas do microambiente tumoral e está associada a angiogênese tumoral e metástases (18). Relatou-se que os níveis séricos de E-selectin, ICAM-1, VCAM-1 analisados no câncer colo-retal foram fatores prognósticos significativos para a sobrevivência de pacientes, apesar de independentes quanto a progressão tumoral e metástases (19).

No câncer da próstata metastático, ICAM-1 e VCAM-1 parecem correlacionar-se com o estágio metastático, sem se observarem diferenças entre pacientes com câncer localizado e controles (15). Nossos resultados estão de acordo com esta afirmativa, já que não encontramos, localmente, aumento significativo de ICAM-1, VCAM-1, P-selectin e E-selectin em pacientes afetados por CaP (20). Em nossa opinião, sugerimos que este fato poderia ser devido a critérios de seleção restrito, ou seja, pacientes com câncer da próstata localizado T2. Ainda, em relação a via pró-inflamatória, observamos que IL-6 estava mais elevada localmente e sistemicamente em pacientes com CaP do que com HPB ( $<0,05$ ) do que nos controles.

Por um lado, nosso estudo confirma que, no câncer da próstata localizado, as moléculas de adesão celular não estão aumentadas e não parecem ser úteis para diferenciar CaP localizado de HPB. Por outro, sugerimos que quaisquer marcadores séricos selecionados podem ser úteis para avaliar a atividade tumoral, identificando o potencial de metástases ou prevenindo a progressão. A identificação de biomarcadores facilmente acessíveis na circulação em pacientes, que provavelmente apresentarão falha da prostatectomia radical, poderia ser útil para o aconselhamento desses pacientes quanto ao risco de recidiva bioquímica. Para isto, novos estudos sobre câncer da próstata avançado são necessários para avaliar marcadores mais úteis para previsão de metástases e progressão da doença.

## CONCLUSÕES

Na HPB, deve-se levar em conta a presença de inflamação na seleção correta do tipo de tratamento pois ao se detectar tais pacientes, poderia haver melhora do benefício sintomático pela adição de drogas anti-inflamatórias a tratamentos habituais.

Alterações dos marcadores específicos de inflamação e ativação endotelial observadas em

pacientes afetados por HPB e CaP não podem ser considerados úteis para discriminação dessas doenças prostáticas.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## ABREVIATURAS

HPB: hiperplasia prostática benigna

CaP: câncer da próstata

IL-6 : Interleucina-6

CD40L: CD40 ligante

E-selectin: Selectin-endotelial

P-selectin: Selectin-plaquetária

VCAM-1: Molécula de adesão celular vascular-1

ICAM-1: Molécula de adesão intercelular 1

EPM: Erro padrão da média

## REFERÊNCIAS

1. Thompson TC, Yang G: Regulation of apoptosis in prostatic disease. *Prostate Suppl.* 2000; 9: 25-8.
2. Untergasser G, Madersbacher S, Berger P: Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Exp Gerontol.* 2005; 40: 121-8.
3. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M: Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol.* 2007; 51: 1202-16.
4. Bierhoff E, Vogel J, Benz M, Giefer T, Wernert N, Pfeifer U: Stromal nodules in benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1996; 29: 345-54.
5. Bostwick DG, de la Roza G, Dundore P, Corica FA, Iczkowski KA: Intraepithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate. *Prostate.* 2003; 55: 187-93.
6. Steiner GE, Djavan B, Kramer G, Handisurya A, Newman M, Lee C, et al.: The picture of the prostatic lymphokine network is becoming increasingly complex. *Rev Urol.* 2002; 4: 171-7.
7. Palapattu GS, Sutcliffe S, Bastian PJ, Platz EA, De Marzo AM, Isaacs WB, et al.: Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis.* 2005; 26: 1170-81.

8. Handisurya A, Steiner GE, Stix U, Ecker RC, Pfaffender-Mantai S, Langer D, et al.: Differential expression of interleukin-15, a pro-inflammatory cytokine and T-cell growth factor, and its receptor in human prostate. *Prostate*. 2001; 49: 251-62.
9. Giri D, Ittmann M: Interleukin-8 is a paracrine inducer of fibroblast growth factor 2, a stromal and epithelial growth factor in benign prostatic hyperplasia. *Am J Pathol*. 2001; 159: 139-47.
10. Vasto S, Carruba G, Candore G, Italiano E, Di Bona D, Caruso C: Inflammation and prostate cancer. *Future Oncol*. 2008; 4: 637-45.
11. Pace G, Di Massimo C, De Amicis D, Corbacelli C, Di Renzo L, Vicentini C, et al.: Oxidative stress in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Urol Int*. 2010; 85: 328-33.
12. Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, Mariotti G, Giuseppe V, Luigi PA, et al.: Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol*. 2003; 43: 164-75.
13. Roselli M, Mineo TC, Basili S, Martini F, Mariotti S, Aloe S, et al.: Soluble CD40 ligand plasma levels in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 610-4.
14. Cabrespine A, Bay JO, Verrelle P, Morel L: Interleukin-6 implication in prostate cancer. *Bull Cancer*. 2007; 94(7 Suppl): F29-34.
15. Perabo F, Sharma S, Gierer R, Wirger A, Fimmers R, Steiner G, et al.: Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and E-selectin in urological malignancies. *Indian J Cancer*. 2001; 38: 1-7.
16. Dimitroff CJ, Lechpammer M, Long-Woodward D, Kutok JL: Rolling of human bone-metastatic prostate tumor cells on human bone marrow endothelium under shear flow is mediated by E-selectin. *Cancer Res*. 2004; 64: 5261-9.
17. Shariat SF, Karam JA, Walz J, Roehrborn CG, Montorsi F, Margulis V, et al.: Improved prediction of disease relapse after radical prostatectomy through a panel of preoperative blood-based biomarkers. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 3785-91.
18. Bhaskar V, Law DA, Ibsen E, Breinberg D, Cass KM, DuBridge RB, et al.: E-selectin up-regulation allows for targeted drug delivery in prostate cancer. *Cancer Res*. 2003; 63: 6387-94.
19. Alexiou D, Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Zbar A, Kremmyda A, Bramis I, et al.: Serum levels of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 in colorectal cancer patients: correlations with clinicopathological features, patient survival and tumour surgery. *Eur J Cancer*. 2001; 37: 2392-7.
20. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al.: EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2008; 53: 68-80.

---

*Enviado para publicação em:  
7 de janeiro de 2011.*

---

*Aceito para publicação após revisão em:  
11 de abril de 2011.*

---

**Endereço para correspondência:**

Dr. Gianna Pace  
Department of Health Sciences,  
University of L'Aquila,  
San Salvatore Street, Palace 6 A,  
Coppito, 67100, L'Aquila, Italy.  
Fax: + 39 08 6121-1626  
E-mail: giannapace@gmail.com

## Clínica de uma única consulta (“one stop clinic”) como padrão de tratamento ambulatorial em um departamento de urologia hospitalar

Alvaro Páez, Enrique Redondo, Javier Sáenz, Mercedes Marín, Nuria Juárez and Manuel Durán

*Departamento de Urologia, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madri, Espanha, Universidade Rey Juan Carlos, Madri, Espanha*

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o desempenho de uma clínica de uma consulta (“one stop” clinic) em termos de proporções de altas e inclusão na lista de espera de cirurgias.

**Materiais e métodos:** Todos os pacientes foram encaminhados por clínicas de cuidados primários (população 220.646) e por diferentes departamentos do hospital. Oito urologistas seniors, duas enfermeiras registradas e duas one stop auxiliares de enfermagem participaram da experiência. Antes do início do projeto, os protocolos de encaminhamento haviam sido determinados juntamente com os médicos de cuidados primários. A adesão aos protocolos foi testada periodicamente. Estavam disponíveis 5537 primeiras consultas (janeiro –Dezembro 2009).

**Resultados:** No total, o formato de uma só consulta foi possível em 74,2% dos pacientes (4108/5537). Pacientes que utilizaram com sucesso o formato “uma só consulta” eram significativamente mais novos do que os que necessitaram de consultas adicionais (43 vs 50 anos de idade, respectivamente, teste t de Student <0,001).

Por motivos óbvios o formato “uma só consulta” foi universalmente possível no caso de esterilização masculina e fimose peniana. De forma similar, a política “one stop” foi aplicada na maioria das consultas relacionadas a disfunção sexual masculina (75%) e infecção do trato urinário (73%). Outros problemas de saúde, como hematúria (62%) e cólicas renais (46%) necessitaram de mais de uma consulta e o tratamento do paciente foi revertido para o modelo de tratamento tradicional ambulatorial.

**Conclusão:** A filosofia “one stop” (uma só consulta) é possível para vários procedimentos em uma clínica ambulatorial de pacientes urológicos. O custo para implementar esta abordagem seria limitado às despesas de gestão.

**Palavras-chave:** tratamento diário; pacientes ambulatoriais; tratamento de cuidados primários; urologia; consulta clínica

### INTRODUÇÃO

O Sistema de Saúde Nacional Espanhol (NHS) sofre um estresse enorme. O número médio de consultas em 2008 foi de 9 por habitante, resultando em mais de 400 milhões de consultas (1). Tal dever ciclópico é inevitavelmente cheio de ineficiências: no sistema existente não é pouco usual que pacientes necessitem esperar semanas para uma consulta com o especialista. Após a marcação inicial ambulatorial, são necessárias várias consultas antes da decisão quanto ao tratamento, pois é padrão na Espanha realizar exames diagnósticos de imagem com hora marcada. Felizmente, os de-

partamentos de urologia possuem, atualmente, suas próprias unidades endoscópicas e departamentos de imagem (ecografia).

Não obstante, as consultas e seguimentos para discutir o diagnóstico são geralmente marcados somente após os exames terem sido realizados. A grande maioria dos pacientes não necessita mais seguimento, mas alguns são admitidos em clínicas de subespecialidades por períodos variáveis de tempo. Para ultrapassar estas dificuldades, a reação organizacional é aumentar o tamanho das clínicas. Porém, por sua vez, devido ao número de pacientes esta medida provavelmente diminuiu o acesso do paciente ao invés de aumentá-lo (2).

Não obstante, o acesso é apenas parte do problema; o sistema atualmente estabelecido tem falta de flexibilidade e criatividade. Um exemplo seria o tratamento de problemas urológicos bem definidos, como hematúria e edema escrotal, que tendem a necessitar de várias consultas (em geral 2 a 3, algumas vezes mais) na clínica ambulatorial tradicional. Durante estas consultas, o paciente encontrará vários médicos diferentes, cada um com sua própria visão do caso do paciente. Durante este período de tempo, o paciente deve lidar com suas ansiedades e temores, até que seja tomada uma decisão clínica final.

Entretanto, apesar da melhora na acessibilidade e utilização de clínicas específicas de “uma só consulta” poderem ser a resposta para certos grupos de pacientes (por exemplo, casos oncológicos), pode ser argumentado que as clínicas “one stop” têm potencial de resultar em falta de igualdade sem aprimorar o tratamento além daquele recebido pelos pacientes submetidos ao modelo tradicional de tratamento especializado.

O objetivo de nosso programa “one stop” (uma só consulta) é o de fornecer, em uma única consulta, todos os serviços necessários para os pacientes encaminhados ao nosso Departamento.

O presente estudo mostra os resultados de uma clínica “one stop” (uma só consulta) para todos os pacientes encaminhados ao Departamento de Urologia de um hospital público de 400 leitos durante 2009.

## MATERIAS E MÉTODOS

Utilizamos a porcentagem dos pacientes diagnosticados e que receberam alta, ou os que foram diagnosticados e incluídos na lista de espera de cirurgias (quando indicadas) como um indicador da eficácia da abordagem “one stop”.

Não havia um ambiente formal de clínica “one stop” ou um ambiente clínico especialmente desenvolvido para este fim. Simplesmente todos os pacientes encaminhados ao nosso Serviço para primeira consulta (independentemente de sua idade, sexo, ou motivo da consulta) eram processados utilizando a abordagem “one stop” (uma só consulta).

Os pacientes eram encaminhados para o Departamento Urológico pelas unidades públicas de

tratamento primário (dez centros públicos diferentes de cuidados primários, população geral 220.646) e por outros Departamentos Clínicos do Hospital Universitário de Fuenlabrada, Madri, Espanha. Foram disponibilizadas três clínicas ambulatoriais diárias para estes pacientes.

Para os pacientes encaminhados pelas clínicas de cuidados primários, os clínicos gerais podiam agendar pacientes diretamente na clínica “one stop” (uma só consulta). Não havia restrições formais para os encaminhamentos. Entretanto, o NHS Espanhol não é um sistema de acesso aberto, e os clínicos gerais devem atuar como guardiões, ou seja, tomarem a decisão final sobre a adequação do paciente para encaminhamento ao tratamento urológico secundário.

Para o estudo, os critérios de encaminhamentos foram discutidos com os clínicos gerais (3) e periodicamente testados (4). Devido à abordagem “uma só consulta” ser iniciativa do Departamento de Urologia e os pacientes (de cuidados primários e de Departamentos e Clínicas no hospital desempenharem um papel passivo, não houve cobrança financeira.

Na clínica “one stop” as informações clínicas básicas do paciente podiam ser acessadas on-line. Uma vez admitidos no serviço, foram realizados procedimentos diagnósticos de última geração quando necessários.

Casos que no final resultaram em inclusão numa lista de espera de cirurgias ou alta após uma única consulta foram considerados como tratados pelo formato “uma só consulta”. Todos os outros pacientes (ou seja, pacientes que necessitaram nova consulta ao hospital para exames adicionais e/ou investigação urológica) foram considerados como tratados sob o formato de atendimento “tradicional” padrão.

Oito urologistas, duas enfermeiras registradas e duas auxiliares de enfermagem participaram do estudo. As enfermeiras registradas haviam sido treinadas previamente em ecografia urológica básica, endoscopia terapêutica (remoção de pigtail) e urodinâmica, e também receberam permissão para conduzir uma clínica de pequenas cirurgias (fimose peniana e esterilização masculina).

As unidades de ultrassom e endoscopia estavam permanentemente operacionais e o exame básico de urina e radiografias simples do abdome

(rins, ureteres, bexiga) eram prontamente disponíveis. Alguns procedimentos cirúrgicos pequenos (por exemplo, tratamento de feridas e drenagem de abscessos), urofluxometria, sondagem uretral e dilatação uretral estavam disponíveis para pacientes da clínica ambulatorial. Entretanto, os exames de imagem não convencionais e os exames de sangue não estavam permanentemente disponíveis. De forma similar, pequenos procedimentos cirúrgicos mais elaborados, por exemplo, nefrostomia percutânea dirigida por ultrassom, não foram permitidos na clínica “uma consulta”.

Todos os urologistas e enfermeiras comprometeram-se a atingir no mínimo 73% de casos “one stop” (uma só consulta). Os médicos e enfermeiras desenvolveram sua própria responsabilidade clínica e decidiram por si mesmos sobre a aplicabilidade da filosofia “one stop” ao paciente apresentado a eles. Em geral, quando era evidente que não poderia ocorrer apenas uma só consulta (especialmente em casos onde eram necessários exames de sangue ou mais imagens ou patologia), optava-se pela abordagem tradicional. Assim, todos os pacientes foram considerados para abordagem “one stop” até se tornar claro que a abordagem “uma só consulta” não seria suficiente e o tratamento do paciente era revertido para a abordagem padrão tradicional.

Para o estudo atual, foram considerados o total de 5535 consultas. Para avaliação do desempenho do programa, registrou-se a relação entre o resultado da consulta “one stop” ou do tratamento padrão e a idade do paciente, sexo e motivo da consulta. Mais de 200 motivos diferentes para consultas foram registrados; com a finalidade de conduzir uma análise estatística razoável, os motivos foram resumidos em 15 principais categorias arbitrárias.

Para decidir sobre a eficácia global do programa, registrou-se o número de re-consultas após a alta.

Os dados foram tratados utilizando-se o programa estatístico comercialmente disponível SPSS v11.5. Os testes qui-quadrado e t de Student foram utilizados quando apropriado. Para todas as comparações, foi considerada a significância estatística de 95%.

## RESULTADOS

A idade média dos pacientes (79,5% homens) foi de 45 anos (DP 18,7, variando de 1 mês a 96 anos). A Tabela 1 mostra os motivos das consultas agrupados em 15 principais síndromes clínicas. No total, o atendimento “one stop” foi atingido em 74,2% dos casos (4108/5537).

Observou-se que os pacientes que tinham melhor possibilidade de se beneficiarem do formato “uma só consulta” eram significativamente mais jovens do que os tratados no formato padrão (43 e 51 anos, respectivamente, teste t de Student  $<0,001$ ). Foi evidente a relação entre o grupo etário e a porcentagem de pacientes tratados com sucesso pelo formato “one stop” ( $\chi^2 <0,001$ ), sendo 87% dos pacientes menores de 15 anos tratados por este formato, comparados com apenas 62% dos pacientes com idades entre 66-75 anos (Tabela 2).

O formato “uma só consulta” foi obtido em porcentagem significativamente mais elevada de homens do que de mulheres (75,8 e 67,9% respectivamente,  $\chi^2 < 0,001$ ). Diferenças muito significativas ( $\chi^2 < 0,01$ ) foram detectadas na proporção de pacientes eventualmente atendidos sob o formato “one stop” de acordo com os motivos para consulta. Por exemplo, este fato era obviamente alcançado para os casos de fimose e esterilização masculina.

De forma similar, a abordagem “one stop” foi possível na maioria das vezes em casos de condições testiculares benignas (82%), disfunção sexual masculina (75%), infecção do trato urinário (73%) e problemas vesicais (71%). Em contraste, a abordagem “one stop” (uma só consulta) não foi a regra para hematúria (38%), e atingiu apenas um pouco mais da metade dos casos de cólicas renais (54%) e malformações geniurárias (56%) (Tabela -3).

Em comparação com os pacientes atendidos no formato “one stop”, a proporção de pacientes atendidos na abordagem padrão, que foi revisada logo após a alta, foi significativamente mais elevada (13,6 e 22,8%, respectivamente,  $\chi^2 < 0,001$ ). O tempo médio para a revisita foi de 102 dias (DP 83,6 dias, variação de 2 dias a 339 dias). Pequenas diferenças no tempo para revisita estavam presentes entre pacientes que utilizaram o sistema “one stop” e

**Tabela 1 - Motivos para consultas agrupados em principais síndromes.**

Motivos para consultas	n	%
Câncer urológico (ou suspeita de câncer)	421	7.6
Cólica renal e/ou litíase urinária	614	11.1
Condições degenerativas adquiridas do trato geniturinário (estenose uretral, uropatia obstrutiva adquirida e cistos renais)	68	1.2
Fimose peniana	423	7.6
Sintomas do trato urinário inferior masculino	211	3.8
Hematúria macroscópica e microscópica	177	3.2
Infecção do trato urinário	301	5.4
Distúrbios do enchimento vesical (urgência, incontinência, enurese)	488	8.8
Malformações do trato geniturinário	59	1.1
Doenças não neoplásicas da genitália masculina (dor peniana, prostatite crônica, hematospermia)	100	1.8
Esterilização masculina	483	8.7
Doenças sexuais masculinas (disfunção erétil, ejaculação precoce) e infertilidade	380	6.9
Dor testicular, varicocele, hidrocele	385	7.0
Disfunção miccional não relacionada à hipertrofia prostática benigna	358	6.5
Condições não –classificáveis	1069	19.3
<b>Total</b>	<b>5537</b>	<b>100.0</b>

**Tabela 2 - Relação entre o grupo-etário e o tipo de abordagem ('one-stop'[uma só consulta] ou tratamento padrão). Em parênteses, porcentagem.**

Grupo etário	Abordagem, n (%)			Teste quiquadrado
	'One-stop'	Tratamento padrão	Total	
< 15	283 (87.3)	41 (12.7)	324	
15-25	397 (81.0)	93 (19.0)	490	
26-35	739 (78.7)	200 (21.3)	939	
36-45	821 (77.8)	234 (22.2)	1055	
46-55	804 (73.6)	289 (26.4)	1093	< 0.001
56-65	609 (67.1)	299 (32.9)	908	
66-75	253 (61.3)	160 (38.7)	413	
> 75	202 (64.1)	113 (35.9)	315	
<b>Total</b>	<b>4108 (74.2)</b>	<b>1429 (25.8)</b>	<b>5537</b>	

**Tabela 3** - Relação entre a síndrome clínica e tipo de abordagem ('one-stop'(uma só consulta) ou tratamento padrão). Em parênteses, porcentagem.

Motivos para consulta	Abordagem, n (%)			Teste qui quadrado
	'One-stop'	Tratamento padrão	Total	
Câncer urológico (ou suspeita de câncer)	242 (57.5)	179 (42.5)	421	
Cólica renal e/ou litíase urinária	331 (53.9)	283 (46.1)	614	
Condições degenerativas adquiridas do trato genitourinário (estenose uretral, uropatia obstrutiva adquirida, e cistos renais)	40 (58.8)	28 (41.2)	68	
Fimose peniana	420 (99.3)	3 (0.7)	423	
Sintomas do trato urinário masculino inferior	145 (68.7)	66 (31.3)	211	
Hematúria macroscópica e microscópica	67 (37.9)	110 (62.1)	177	
Infecção do trato urinário	221 (73.4)	80 (26.6)	301	
Distúrbios de enchimento vesical (urgência, incontinência, enurese)	349 (71.5)	139 (28.5)	488	< 0.001
Malformações do trato genitourinário	33 (55.9)	26 (44.1)	59	
Doenças não neoplásicas da genitália masculina (dor peniana, prostatite crônica, hematospermia)	64 (64.0)	36 (36.0)	100	
Esterilização masculina	480 (99.4)	3 (0.6)	483	
Doenças sexuais masculinas (disfunção erétil, ejaculação precoce) e subfertilidade	286 (75.3)	94 (24.7)	380	
Dor testicular, varicocele, hidrocele	315 (81.8)	70 (18.2)	385	
Disfunções miccionais não relacionada à hipertrofia prostática benigna	240 (67.0)	118 (33.0)	358	
Condições não-classificáveis	875 (81.9)	194 (18.1)	1069	
<b>Total</b>	4108 (74.2)	1429 (25.8)	5537	

os que utilizaram a abordagem tradicional (95 e 113 dias, respectivamente, teste t de Student < 0,05).

## DISCUSSÃO

Atingir tratamento de saúde eficaz e eficiente no ambiente de uma clínica superlotada é objetivo comum em vários sistemas de saúde. O estudo atual representa uma iniciativa no campo de modelos de prioridades não seletivas. As experiências seletivas prévias (principalmente focalizadas em pacientes cirúrgicos), enquanto potencialmente benéficas, pro-

duzem efeitos adversos, fundamentalmente em termos de falta de igualdade: onde e como o cuidado está sendo negado a outros para poder dar acesso a pacientes selecionados? (2) Para fornecer serviços mais eficientes, o número de pacientes ambulatoriais e consultas de investigação deve ser reduzido (5).

Durante o estudo atual procuramos reduzir consultas evitáveis. Quando aplicadas universalmente, estratégias de melhoria do acesso, como a apresentada aqui, fornecem retornos variáveis. Nosso estudo confirmou várias suposições. Considerando a assimetria na distribuição das condições uroló-

gicas entre homens e mulheres e a alta prevalência de alguns problemas de saúde, os achados envolvendo idade e sexo não foram surpreendentes: em geral, a abordagem “one stop” (uma só consulta) foi mais frequentemente substanciada em homens (com alta prevalência de consultas devido a fimose e esterilização masculina, ambas sem necessidade de outra consulta para confirmação diagnóstica). O formato “uma só consulta” foi mais bem sucedido em pacientes jovens, que geralmente são encaminhados para consultas mais simples. É interessante que a abordagem “one stop” foi progressivamente mais difícil de aplicar em homens com o aumento da idade; esta tendência não foi encontrada entre mulheres, talvez devido à falta de condições cirúrgicas menores que afetam mulheres jovens.

Condições com baixa probabilidade de necessitar mais do que uma abordagem como aumento escrotal benigno, disfunção sexual masculina, infecção do trato urinário e distúrbios do enchimento vesical, e exames diagnósticos simples (ou seja, ecografia, cistoscopia, exame básico de urina), foram na maioria das vezes abordados em uma consulta. Resultados similares foram publicados em outro local (6). Experiências no campo da cardiologia também levaram a excelentes porcentagens de pacientes diagnosticados e que receberam alta após uma só consulta (7). A melhoria significativa no tempo de espera e na satisfação dos pacientes são a regra. (6,7). Em nossa experiência pessoal, 95,8% dos pacientes consideraram a política de “one stop” (uma só consulta) adequada ou muito adequada, apesar do tempo de trânsito elevado no dia da consulta (comunicação pessoal, dados não publicados).

Em resumo, a necessidade de exames histológicos e de imagem foram a principal limitação para a clínica “one stop”. Não obstante, este estudo provou que este modelo pode se tornar padrão em urologia. Ele também pode ser tão robusto quanto a abordagem padrão tradicional em termos de eficiência clínica. É interessante observar que as re-consultas (devidas ao problema de saúde original) foram menos frequentes entre os pacientes atendidos na abordagem “one stop”.

Deve-se ressaltar que a capacidade de comunicação é muito importante quando se aplica a abordagem “one stop”. O paciente terá apenas um

único contato com o urologista. Assim, é essencial que a comunicação seja fluente e que o paciente tenha compreensão clara do que está sendo decidido. Um relatório detalhado deve ser fornecido ao paciente por ocasião da alta. Outro desafio com clínicas “one stop” é a necessidade de diagnóstico: estabelecer um diagnóstico em minutos pode inicialmente ser difícil quando um indivíduo não está acostumado a ser muito eficiente. Profissionais também necessitam de tempo para se acostumarem com o modelo “one stop” para sentirem confiança e produtividade total ao utilizá-lo.

Os benefícios para os usuários parecem claros: menos consultas para obter um diagnóstico, relação com um único urologista e evitar a ansiedade relacionada ao retardo no estabelecimento de um diagnóstico (6,8,9). Um outro benefício social intangível da abordagem “one stop” é o aumento da acessibilidade. Levando-se em conta apenas as ecografias realizadas durante o período do estudo (1582) e considerando-se que o mesmo número de consultas de seguimento foi economizado, houve vagas para retornos no mínimo de 1582 casos. Atualmente, nossa clínica ambulatorial recebe 60 consultas novas e 21 consultas de seguimento por dia. Ao se economizar 1582 consultas de seguimento, a lista de espera de uma consulta de retorno é reduzida em 75 dias (13-15 semanas).

De acordo com o sistema de cobrança atual (comunicação pessoal, dados não publicados), as consultas de retorno em nosso departamento custam 59,64 euros. Uma análise formal de custos de nossa política não foi realizada, mas poderia-se estimular uma economia de 95.000 Euros por ano para o NHS Espanhol. Serviço similares resultaram em economia para outros sistemas de saúde (5).

A abordagem “one stop” (uma só consulta) generalizada necessita de mudanças culturais substanciais: deve-se substituir o formato tradicional de uma primeira consulta com especialista, na qual os exames diagnósticos típicos são requisitados e uma nova consulta é remarcada. De forma similar, os termos de encaminhamento e os protocolos clínicos devem ser desenvolvidos e aceitos. Os serviços devem ser profissionais e amigáveis para os pacientes. As unidades de diagnóstico (ecografia e cistoscopia) devem estar permanentemente à disposição.

Como “efeito colateral”, a área ambulatorial torna-se uma estrutura muito rígida, onde não há espaço para procedimentos inesperados e prolongados (por exemplo, sondagem uretral difícil, usando múltiplos cateteres e seguida por cistostomia suprapúbica, ou nefrostomia dirigida por ultrassom).

A implantação da filosofia de clínica “one stop” (uma só consulta) pode resultar em muito estresse para o departamento clínico, pois a condensação das atividades pode tornar-se muito importante. Neste cenário, a equipe deve ser muito versátil. Neste campo, a capacitação das enfermeiras é crucial. Já foi comprovado que os enfermeiros podem ser eficazes em procedimentos de endoscopia gastrointestinal, medicina nuclear, tomografia computadorizada, ecografia e mamografia (10-15). Devido ao seu treinamento clínico e habilidades e técnicas básicas, eles são os parceiros ideais para os urologistas em um ambiente de clínica “one stop” (uma só consulta).

As políticas para pacientes ambulatoriais do NHS público espanhol necessitam de atualização urgente. Nosso estudo representa uma iniciativa neste campo. Apenas alterações organizacionais isentas de custos devem ser implementadas para alterar o formato de atendimento padrão lento para um modelo “one stop” mais vigoroso e eficiente.

## CONCLUSÕES

O formato “one stop” (uma só consulta) pode ser aplicado para a maioria dos pacientes e deve ser regra nas clínicas urológicas. Esse formato é exigente para os profissionais, mas benéfico em termos de redução do número de consultas, de forma que a “dor” envolvida ao se tomar a decisão de mudar o tipo de atendimento realmente vale a pena.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Srta. Karin Plass pela generosa assistência durante o processo de revisão deste artigo.

## CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado

Este projeto foi parcialmente patrocinado pelo *Fondo de Investigación Sanitaria* espanhol (FIS 97/0209)

## REFERÊNCIAS

1. Sistema Nacional de Salud (The Spanish National Health System). España 2010 (Spain, 2010). Anexo D. Principales datos y cifras de la Sanidad en España (Addendum. Main data and figures of the Spanish Health System). Available from [http://www.msc.es/organizacion/sns/docs/sns2010/Anexo\\_04.pdf](http://www.msc.es/organizacion/sns/docs/sns2010/Anexo_04.pdf). [Last accessed Aug 21 2010].
2. Devlin N, Harrison A, Derrett S: Waiting in the NHS: part 1--a diagnosis. *J R Soc Med.* 2002; 95: 223-6.
3. Páez Borda A, Redondo González E, Ríos González E, Linares Quevedo A, Sáenz Medina J, Castellón Vela I: Adequacy of referral from primary care to a Department of Urology. *Actas Urol Esp.* 2007; 31: 1166-71.
4. Páez Borda A, Sáenz Medina J, Redondo González E, Fernández Montarros L, Marín Valero M, López García-Franco A: An intervention to improve the adequacy of referrals from primary care to a department of urology. *Actas Urol Esp.* 2009; 33: 1122-8.
5. Thomas RE, Grimshaw JM, Mollison J, McClinton S, McIntosh E, Deans H, et al.: Cluster randomized trial of a guideline-based open access urological investigation service. *Fam Pract.* 2003; 20: 646-54.
6. Coull N, Rottenberg G, Rankin S, Pardos-Martinez M, Coker B, Jenkins E, et al.: Assessing the feasibility of a one-stop approach to diagnosis for urological patients. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009; 91: 305-9.
7. Falces C, Sadurní J, Monell J, Andrea R, Ylla M, Moleiro A, et al.: One-stop outpatient cardiology clinics: 10 years' experience. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61: 530-3.
8. Zambrana JL, Jiménez-Ojeda B, Marín M, Almazán S: La consulta única o de alta resolución como una alternativa de eficiencia a las consultas externas hospitalarias tradicionales (One-stop clinic as an efficient alternative to the traditional outpatient clinics). *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 302-5.
9. Queipo Zaragozá JA, Moral Baltuille A, Beltrán Meseguer JF, Marco Aznar A, Borrell Palanca A, Chicote Pérez F, et al.: Urological attendance in the Integral Health Center “Alto Palancia”: model of primary-specialized integration and unique consultation. *Actas Urol Esp.* 2005; 29: 305-10.

10. Williams J, Russell I, Durai D, Cheung WY, Farrin A, Bloor K, et al.: Effectiveness of nurse delivered endoscopy: findings from randomised multi-institution nurse endoscopy trial (MINuET). *BMJ*. 2009; 338: b231.
11. Malcolm A: Medical imaging techniques: implications for nursing care. *Nurs Stand*. 2006; 20: 46-51.
12. Baumann BM, McCans K, Stahmer SA, Leonard MB, Shults J, Holmes WC: Caregiver and health care provider satisfaction with volumetric bladder ultrasound. *Acad Emerg Med*. 2007; 14: 903-7.
13. Baumann BM, McCans K, Stahmer SA, Leonard MB, Shults J, Holmes WC: Volumetric bladder ultrasound performed by trained nurses increases catheterization success in pediatric patients. *Am J Emerg Med*. 2008; 26: 18-23.
14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Position statement on nurses performing focused ultrasound examinations in a gynecology/infertility setting. *Fertil Steril*. 2006; 86(5 Suppl 1): S121.
15. Stringer M, Miesnik SR, Brown LP, Menei L, Macones GA: Limited obstetric ultrasound examinations: competency and cost. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2003; 32: 307-12.

---

**Endereço para correspondência:**

Dr. Alvaro Páez  
Servicio de Urología,  
Hospital Universitario de Fuenlabrada  
Camino del Molino 2,  
Fuenlabrada, 28942, Madrid, Spain  
Fax: + 349 1 600-6186  
E-mail: apaez.hflr@salud.madrid.org

---

*Submetido para publicação em:  
27 de Outubro de 2010*

---

*Aceito para publicação após revisão em:  
11 de abril de 2011*

# Técnica de Vasectomia Combinando Termocauterização e Interposição Fascial

Michel Labrecque

*Centro de Pesquisas, Hôpital Saint-François d'Assise, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Québec, Canada.*

## RESUMO

*Introdução:* Pesquisas recentes sobre vasectomia mostram que a combinação de cauterização e interposição fascial (IF) é a técnica mais eficaz de oclusão do canal deferente e que minimiza o risco de falha. Apresentamos uma técnica que combina a cauterização com IF adequada para locais com poucos recursos.

*Técnica cirúrgica:* A técnica cirúrgica consiste em 1) expor o canal deferente com abordagem sem corte, 2) cauterização do epitélio da luz do canal deferente utilizando-se um cautério portátil que funciona com baterias, 3) realização de IF através da aplicação de uma ligadura entre a fâscia espermática interna e a porção prostática do canal deferente e separação dos dois cotos do canal seccionado, e 4) excisão de 0,5 a 1 cm do coto testicular.

*Comentários:* Para maximizar a eficácia da vasectomia, deve-se considerar o domínio da técnica de eletrocaterização e IF para ocluir o canal deferente.

*Palavras-chave:* vasectomia; canais deferentes; cauterização; procedimento cirúrgico urológico; homem; esterilização

## INTRODUÇÃO

Desenvolvimentos recentes sobre a vasectomia demonstraram que: 1) a abordagem sem corte (“non-scalpel vasectomy – NSV”) reduz o risco de complicações cirúrgicas em relação às técnicas incisionais; 2) a ligadura e excisão de um pequeno segmento do deferente entre as ligaduras (EL) estão associadas a um risco inaceitável de falha e não devem ser realizadas, 3) a interposição adicional de fâscia (IF) a EL reduz o risco de falhas e 4) a cauterização da mucosa da luz do deferente combinada a IF parecer atingir o maior grau de eficácia da oclusão do canal deferente (1-3). Apesar da NSV ter sido amplamente adotada (4,5), EL ainda é o método mais comum de técnica de oclusão do canal deferente em diversas partes do mundo (5). Recentemente, o Programa de Tecnologia Apropriada em Saúde (Program for Appropriate Technology in Health – PATH) recomendou

a introdução de IF e termocauterização nos programas novos e já existentes de vasectomia e o treinamento dos médicos deste método para maximizar a relação custo-eficácia dos programas em curso (6).

A técnica cirúrgica descrita a seguir utiliza NSV (7) para expor o canal deferente e a cauterização térmica da mucosa e IF para oclusão do canal deferente. Esta técnica de oclusão foi originalmente descrita por Moss (8), que utilizou cliques de metal para realizar IF. A técnica tem sido aplicada em milhares de homens com alta taxa de sucesso (9,10). Na técnica descrita, o clipe de metal é substituído por uma ligadura livre na bainha do canal deferente (ver passo 9 da técnica cirúrgica). Apesar desta adaptação da técnica de Moss poder ser empregada em qualquer serviço, ela é particularmente adequada para locais com poucos recursos que utilizam habitualmente fios de seda para a ligadura do canal deferente (5) e que não dispõem de cliques de metal ou outras opções para

a realização de IF – tais como fios de sutura estéreis agulhados (11). Este é o caso de muitos países asiáticos (5) e pode ser também o caso de países da África e da América Latina. O único material que a nova técnica exige, além dos instrumentos e do material necessário para a NSV e EL, é um eletrocautério portátil movido a bateria. Este tipo de dispositivo é fabricado por diversos fornecedores (p.e. <http://www.ameditech.com>, <http://www.vasectomy.ca>, <http://instrumedindia.com>) e é muito fácil e mais conveniente de ser utilizado do que um eletrocautério convencional, devido ao seu pequeno tamanho e ausência de fios.

### TÉCNICA CIRÚRGICA

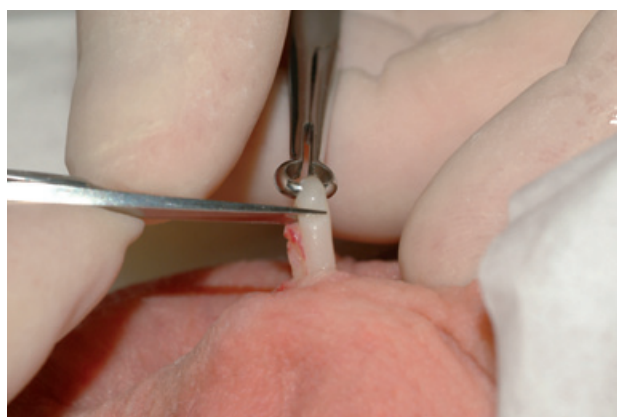
1. Expor o canal deferente para fora do escroto através da técnica NSV. A técnica NSV está descrita em detalhes em outra publicação (7).
2. Separar completamente a bainha (fáscia espermática interna) do segmento exposto do canal deferente (Figura 1).
  - a. Dica: Certificar-se de que apenas a espessura parcial do canal deferente seja retida para sutura – não circular o canal com a pinça em anel – caso contrário, perde-se o controle do canal deferente ao ser cortado.
  - b. Dica: Não é necessário que o comprimento do canal deferente desnudado seja tão longo como quando se utiliza a técnica EL. Ao se remover a bainha, abrir os braços da pinça de



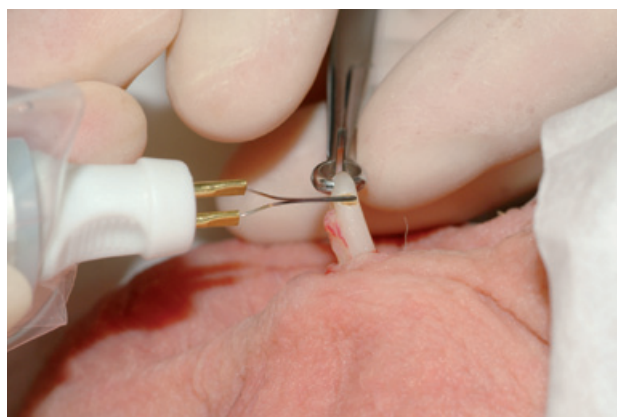
**Figura 1** - Abrindo a pinça de dissecação para romper a bainha.

dissecção por 3 a 5 mm, isto é, menos da metade do comprimento utilizado para EL.

3. Seccionar pela metade (hemi-transecção) a porção prostática do canal desnudado numa distância média entre o dente da pinça em anel e do restante da bainha do deferente.
  - a. Seccionar pela metade (hemi-transecção) a porção prostática do canal desnudado numa distância média entre o dente da pinça em anel e do restante da bainha do deferente.
  - b. Dica: A hemi-transecção pode ser realizada com uma pequena tesoura afiada ou com a ponta do termocautério (Figuras 2 e 3)



**Figura 2** - Hemi-transecção do canal deferente com tesoura.



**Figura 3** - Hemi-transecção do canal deferente com termocautério.

4. Inserir a ponta do cautério sem corrente no hemi-corte em direção à luz do coto prostático. A seguir, colocá-lo paralelamente ao canal deferente enquanto se introduz totalmente a ponta na luz.
  - a. Dica: certificar-se que o dispositivo está funcionando adequadamente antes de iniciar o procedimento. A ponta deve ficar vermelha quando o dispositivo é ligado.
  - b. Dica: Não inserir a ponta na luz do deferente se o aparelho estiver ligado. A ponta deve estar fria quando inserida.
  - c. Dica: Segurar o dispositivo como um lápis e estalizá-lo utilizando o polegar da outra mão.
  - d. Dica: Certifique-se que a ponta está dentro e paralela à luz antes de ligar o dispositivo.
5. Ligar o cautério durante 2 a 3 segundos, até que o deferente comece a ficar opaco ou surja fumaça (Figura 4).
  - a. Dica: Cuidado para não queimar o deferente em excesso. Somente o epitélio deve ser destruído: não queimar a camada muscular da parede.
  - b. Dica: O tempo de cauterização varia de acordo com a potência da bateria. Cautérios com baterias alcalinas novas queimam em apenas 1 segundo.



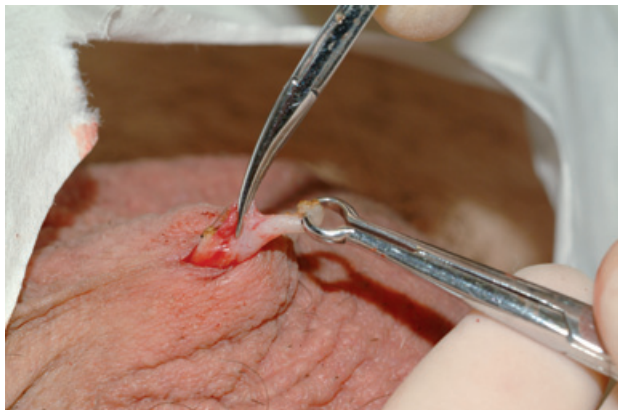
**Figura 4** - Cauterização do epitélio da luz do segment prostático do canal deferente.

- c. Dica: A ponta pode grudar no deferente. Utilizar tração delicada e movimentos rotatórios para auxiliar a liberar a ponta da luz. Pode-se também ligar novamente o dispositivo por mais um segundo enquanto se retira o aparelho. Novamente, cuidado para não queimar excessivamente o canal deferente.
6. Seccione completamente o deferente utilizando tesoura ou o dispositivo de cauterização aquecido (Figura 5).

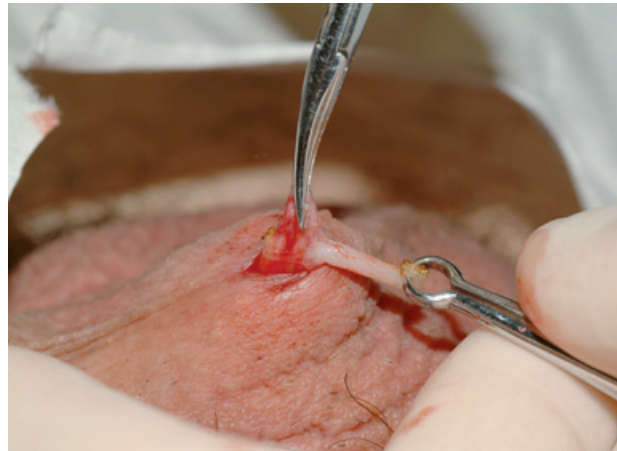


**Figura 5** - Cortando o deferente com o termocautério.

- a. Dica: completar o corte exatamente no local aonde o canal tenha sido hemi-seccionado.
  - b. Dica: Não aplicar tração à pinça de anel – o coto testicular – enquanto cortar o deferente. A tração pode fazer com que o coto prostático escorregue muito profundamente para dentro do escroto.
7. Para recobrir o coto prostático, utilizar a pinça de dissecação ou uma pequena pinça de Adson com dentes para agarrar toda a espessura da bainha (fáscia espermática interna) numa distância média entre o local aonde a fáscia está grudada no segmento testicular do canal deferente e o coto prostático (Figura 6).
  - a. Dica: Se o coto prostático não escorregar espontaneamente para dentro de sua bainha, realize uma das seguintes ações até que o canal escorregue para dentro de sua bainha:



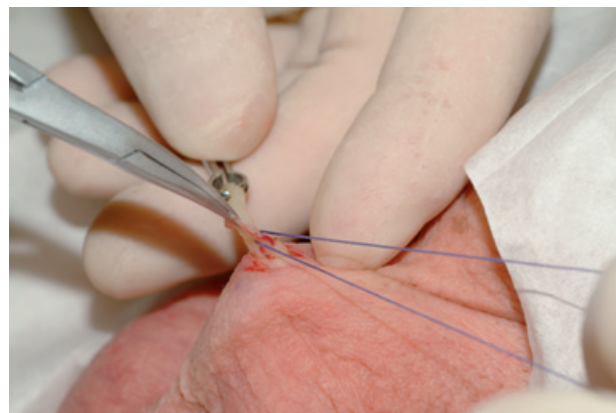
**Figura 6** - Agarrando a fáscia espermática interna com a pinça de dissecação.



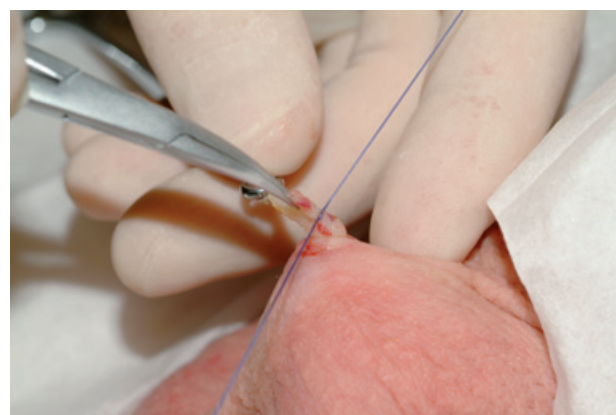
**Figura 7** - Puxando o coto testicular para separar completamente a bainha que recobre o coto testicular.

- i. Certifique-se de que a parede posterior do canal deferente (incluindo sua bainha) tenha sido completamente seccionada através de um corte adicional delicado com o cautério. Após a secção adequada, não se observará mais uma alça (Figura 5).
  - ii. Gentilmente utilize a pinça de dissecação ou a pinça com dentes para empurrar o coto prostático para dentro de sua bainha.
  - iii. Aperte (comprima) a fáscia sobre o coto com os dedos polegar e indicado
  - b. Dica: Ao agarrar a fáscia, certifique-se de agarrar ambos os lados da bainha para recobrir o coto prostático.
  - c. Dica: Caso se agarre a fáscia em posição muito alta ou muito baixa, o recobrimento completo do coto pode não ser adequado.
8. Enquanto se segura firmemente a fáscia com a pinça de dissecação ou com a pinça com dentes, puxar gentilmente o coto testicular e afastá-lo, para separar um segmento de 2-3 mm da fáscia que recobre o segmento testicular (Figura 7). Este passo é essencial para ligar a porção da fáscia que recobre o coto testicular juntamente com a fáscia que recobre o coto prostático, realizando portanto uma IF adequada (ver Passo 9).

9. Aplique uma sutura de seda 2-0 ou 3-0 (ou outro material de sutura) livre com pelo menos 3 nós na fáscia localizada acima do coto prostático (Figuras 8 e 9).



**Figura 8** - Ligadura da fáscia sobre o coto prostático (1).



**Figura 9** - Ligadura da fáscia sobre o coto prostático (2).

- a. Dica: Certifique-se que a porção da fâscia que recobre o segmento testicular seja ligada sobre o coto prostático.
  - b. Dica: Os vasos podem ser concomitantemente ligados para controlar o sangramento.
  - c. Dica: Certifique-se que apenas a fâscia e não o coto prostático seja ligado.
  - d. Dica: A ligadura da fâscia pode auxiliar a empurrar completamente o coto prostático para dentro da fâscia caso isto não tenha sido adequadamente realizado no Passo 7: ver Dica a.
10. Cortar as bordas.
  11. Hemi-seccionar o coto testicular do canal deferente deixando um segmento de 0,5 a 1 cm preso na pinça em anel. Este segmento será excisado.
  12. Repetir os Passos 4 a 6 no coto testicular (Figura 10).



**Figura 10** - Cauterização da luz do coto testicular após completar a IF no coto prostático..

- a. Dica: antes de excisar o segmento de deferente e permitir com que os cotos testicular e prostático do deferente escorreguem para dentro do testículo, checar cuidadosamente a presença de sangramentos.
  - i. Utilizar o cautério para controlar pequenos sangramentos.
  - ii. A aplicação de uma sutura sobre a fâscia na base do segmento

testicular pode controlar um sangramento persistente.

12. Neste caso, checar cuidadosamente qualquer sangramento antes de cortar o deferente e deixá-lo escorregar para dentro do testículo.
13. Repetir o procedimento no lado contra-lateral.

## COMENTÁRIOS

Pode-se assistir a um vídeo sobre esta técnica cirúrgica no endereço <http://www.youtube.com/watch?v=Pw80QNbnVig>. Avaliações-piloto em diversos países da Ásia (5), em Ruanda e no Canadá mostraram que esta técnica pode ser realizada com segurança e eficácia por novos técnicos e cirurgiões de vasectomia que já realizavam vasectomia. De qualquer modo, podem existir barreiras para a implantação desta técnica em grande escala em ambientes com poucos recursos. Os custos diretos (cautérios, pontas e baterias) e os custos indiretos (treinamento, processamento e manutenção dos dispositivos) devem ser considerados. Entretanto, o Programa de Tecnologia Apropriada em Saúde (Program for Appropriate Technology in Health – Path) determinou que os cautérios e pontas atualmente disponíveis nos Estados Unidos e Canadá são duráveis e podem ser reutilizados com segurança, e que a técnica proposta tem boa relação custo-benefício em diversos ambientes com poucos recursos (6). Por esta razão, os novos técnicos e cirurgiões que realizam vasectomia e que já realizavam vasectomia utilizando EL devem considerar o treinamento com o eletrocautério e IF para oclusão do canal deferente, para maximizar a eficácia do procedimento.

## CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum declarado.

## AGRADECIMENTO

Gostaríamos de agradecer à Sra. Jennifer Petrela pela revisão do manuscrito.

Nota: O coto testicular pode ser deixado aberto (Vasectomia com coto aberto: “open-end vasectomy”) através da secção completa do deferente com tesoura no Passo 11, omitindo-se o Passo

## REFERÊNCIAS

1. Labrecque M, Dufresne C, Barone MA, St-Hilaire K: Vasectomy surgical techniques: a systematic review. *BMC Med.* 2004; 2:21.
2. Sokal DC, Labrecque M: Effectiveness of vasectomy techniques. *Urol Clin North Am.* 2009; 36: 317-29.
3. Aradhya KW, Best K, Sokal DC: Recent developments in vasectomy. *BMJ.* 2005; 330: 296-9.
4. Barone MA, Hutchinson PL, Johnson CH, Hsia J, Wheeler J: Vasectomy in the United States, 2002. *J Urol.* 2006; 176: 232-6; discussion 236.
5. Labrecque M, Pile J, Sokal D, Kaza RC, Rahman M, Bodh SS, et al.: Vasectomy surgical techniques in South and South East Asia. *BMC Urol.* 2005; 5: 10.
6. Seamans Y, Harner-Jay CM: Modelling cost-effectiveness of different vasectomy methods in India, Kenya, and Mexico. *Cost Eff Resour Alloc.* 2007; 5: 8.
7. No-Scalpel Vasectomy. An Illustrated Guide for Surgeons. Third edition. New York, NY. EngenderHealth. 2003; pp. 1-59.
8. Moss WM: Sutureless vasectomy, an improved technique: 1300 cases performed without failure. *Fertil Steril.* 1976; 27: 1040-5.
9. Moss WM: A comparison of open-end versus closed-end vasectomies: a report on 6220 cases. *Contraception.* 1992; 46: 521-5.
10. Labrecque M, Nazerali H, Mondor M, Fortin V, Natusion M: Effectiveness and complications associated with 2 vasectomy occlusion techniques. *J Urol.* 2002; 168: 2495-8; discussion 2498.
11. Reynolds RD: Vas deferens occlusion during no-scalpel vasectomy. *J Fam Pract.* 1994; 39: 577-82.

---

*Enviado para publicação em:  
7 de janeiro de 2011.*

---

*Aceito para publicação após revisão em:  
13 de maio de 2011.*

**Correspondence address:**

Dr. Michel Labrecque  
Hôpital Saint-François d'Assise,  
D6-728, 10 rue de l'Espinau,  
Québec, Canada, G1L 3L5  
Fax: + 418 525-4194  
E-mail: michel.labrecque@mfa.ulaval.ca

# Intervenção percutânea de grandes cálculos vesicais em disfunção miccional neuropática

Chad P. Hubsher, Joseph Costa

*Divisão de Urologia, Escola de Medicina da Universidade da Flórida, Jacksonville, Florida*

## RESUMO

**Objetivo:** Relatar resultados e princípios para tratamento de grandes cálculos vesicais em pacientes com disfunção miccional neuropática (DMN), utilizando cistolitolopaxia (ou cistolitolapaxia) percutânea.

**Casuística:** Dez pacientes com diagnóstico prévio de DMN apresentando grande volume de cálculos foram identificados na base de dados do nosso departamento e realizada revisão retrospectiva dos prontuários e exames de imagem.

**Resultados:** O acesso percutâneo para remover cálculos de bexiga (variando de 8x7 a 3x2 cm) teve como duração média do tempo cirúrgico 150 minutos e perda de sangue de 23 mL. Seis de 7 pacientes tratados por via percutânea receberam alta no dia da cirurgia e não apresentaram complicações, enquanto um paciente apresentou baixa drenagem da cistostomia suprapúbica e necessitou permanecer internado por uma noite, com alta no dia seguinte. A remoção transuretral dos cálculos (variando de 4x4 a 4x3 cm) teve duração média de 111 minutos e perda de sangue de 8 mL. Cada um dos três pacientes permaneceu sob nossos cuidados por menos de 23 horas e um paciente necessitou uma segunda tentativa para remover fragmentos de cálculo de 1x0,5 cm. Não houve diferença estatística significativa entre o tempo médio de duração da cirurgia e a perda de sangue estimada,  $p=0,5064$  e  $p=0,0944$ , respectivamente, para os dois métodos de tratamento.

**Conclusão:** Nesta pequena casuística, a cistolitolopaxia percutânea foi segura, eficaz e, em geral, a opção minimamente invasiva preferida para remoção de grandes cálculos em pacientes com DNM. Sugerimos possíveis diretrizes para melhor abordagem endoscópica nesta população, apesar de mais estudos prospectivos serem ideais para conclusões definitivas.

**Palavras-chave:** bexiga urinária; cálculo; neurogênica; laparoscopia, litotripsia

## INTRODUÇÃO

Os cálculos vesicais constituem uma das complicações tardia bem conhecida de DNM, incluindo indivíduos submetidos à reconstrução prévia de bexiga utilizando intestino. Os fatores de risco relatados para o desenvolvimento de cálculos vesicais incluem a idade do paciente, tipo de derivação, infecção urinária e imobilização contribuindo para hipercaleciúria e formação de cálculos de oxalato de cálcio (1-3). A infecção urinária pode ser secundária a estase secundária a esvaziamento incompleto, instrumentação ou sondagem repetidas e corpos estranhos como sedimento mucoso, cabelos e amorfos (4,5).

Em geral, as condições neuropáticas que levam à diminuição da sensibilidade do paciente permitem que os cálculos se desenvolvam sem queixas

até que grandes volumes, e doloroso. A ampliação prévia da bexiga e volume elevado de cálculos podem trazer maior desafio à remoção. A comparação das abordagens terapêuticas para retirada dos cálculos de pequeno tamanho indica que as vias percutânea e endoscópica são mais vantajosas do que a cistolitotomia aberta em termos de menor período de hospitalização, menor morbidade pós-operatória e mínima lesão no fluxo sanguíneo do tecido intraperitoneal (6).

Entretanto, falta na literatura atual uma descrição da abordagem ideal para os grandes cálculos vesicais em pacientes com DNM. Nossa hipótese é a de que nesta população de pacientes, uma técnica minimamente invasiva seria benéfica por reduzir os riscos para a anatomia interna do paciente, que em geral é distorcida devido a cirurgias prévias,

manipulação, ou à condição de DNM. Ao levar-se em consideração as complexidades únicas de cada paciente, assim como os vários tamanhos dos cálculos, a abordagem endoscópica mais favorável para pacientes com DNM ainda deve ser explorada.

Assim, com o objetivo de reduzir morbidade, relatamos nossos resultados e motivos para utilizar a cistolitolopaxia percutânea como etapa intermediária para cálculos grandes demais, ou inapropriados para tratamento transuretral, como tentativa de evitar remoção através de cirurgia aberta em uma população complexa de pacientes com DNM com grandes cálculos vesicais.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Entre 2005 e 2009, dez pacientes (quatro homens e seis mulheres) com DNM diagnosticada previamente e com cálculos vesicais foram identificados a partir da base de dados do Departamento. Os prontuários e imagens disponíveis foram revisados retrospectivamente. Avaliamos a história neuropática, cirurgias prévias de bexiga e complicações e os achados de urodinâmica de cada paciente. Foram comparados o volume de cálculos, procedimento cirúrgico e complicações encontradas na remoção, duração e detalhes da cirurgia, tempo de permanência no hospital e recidiva. Os dez pacientes foram organizados retrospectivamente em dois grupos com base no procedimento cirúrgico realizado.

O Grupo 1 consistiu de pacientes submetidos a cistolitolopaxia através de abordagem percutânea suprapúbica. Neste grupo, o acesso foi atingido através de cicatriz suprapúbica de cirurgia antiga; em um novo local se considerado seguro com base no exame clínico e cistoscópico; ou sob orientação com TC quando o risco foi considerado muito elevado para realização de outra modo. O pertuito foi dilatado por balão, método rotineiramente utilizado para procedimentos de nefrolitotomia percutânea. Uma bainha de Amplatz 30 Fr foi deixada “in situ” para acesso direto à bexiga durante o procedimento. Dependendo das características do cálculo, litotritador pneumático, ultrassônico ou holmium laser foram utilizados para fragmentar o cálculo sob visualização direta com nefroscópio rígido ou flexível. Após a remoção de todos os cálculos, os instrumentos foram removidos e

cistostomia suprapúbica 16 Fr foi posicionada para drenagem gravitacional. A sonda suprapúbica foi removida no consultório no seguimento pós operatório, caso não fosse utilizada para tratamento contínuo da DNM do paciente.

O grupo 2 consistiu de pacientes submetidos a cistolitolopaxia através da uretra. Neste pacientes, o holmium laser foi utilizado para fragmentar os cálculos via uretrocistoscópio flexível ou rígido 16-24 Fr. Os fragmentos foram irrigados e removidos através da bainha uretral. Em pacientes com ampliação de bexiga e estoma de cateterização, o braço cateterizável nunca foi usado como canal para remoção dos cálculos. Pacientes com orifícios uretrais menores, sling hipercontinente prévio ou com fechamento prévio do colo vesical foram abordados por via percutânea. A justificativa para utilização da punção suprapúbica versus uretra como via de extração de cálculo foi então analisada.

## RESULTADOS

Dentre os dez pacientes que apresentaram DNM e cálculo vesical concomitante, o diagnóstico de DNM foi atribuído a espinha bífida em cinco pacientes, lesão traumática cerebral ou da medula espinhal em três pacientes, extrofia congênita da bexiga em um paciente e retenção urinária crônica em um paciente com doença congênita do tecido conjuntivo. Cinco dos dez pacientes também tinham sido submetidos à ampliação vesical com enterocistoplastia, com formação de um estoma cateterizável, incluindo o paciente com extrofia congênita da bexiga (Tabela 1). Na ocasião da remoção do cálculo, a idade média dos pacientes foi de 31 anos (variando de 19-57).

A extração percutânea dos cálculos foi realizada em sete pacientes (70%), com tamanho de cálculo variando de 8x7 a 3x3 cm. Três dos pacientes com volume de cálculos de 4x4, 4x3 e 3x2 cm tinham uretra patente e uma sonda suprapúbica pré-existente no local antes da descoberta do cálculo vesical. O paciente com extrofia congênita da bexiga apresentava cálculo de 8x7 cm e história de múltiplas cirurgias da bexiga, resultando em ampliação vesical com enterocistoplastia e fechamento do colo vesical. Três pacientes, dois com ampliações vesicais com ente-

## Intervenção Percutânea de Grande Cálculo Vesical

rocistoplastia prévias, tinham uretras patentes e não apresentavam cateteres suprapúbicos prévios, e os volumes dos cálculos foi de 6x2, 6x5 e 7x7 cm.

Seis dos sete pacientes tratados por via percutânea receberam alta no dia da cirurgia e não apresentaram complicações, enquanto um paciente

cálculos vesicais via cistolitolopexia através de abordagem percutânea suprapúbica foi de 150 minutos (variando de 35-260 min), com perda média de sangue estimada em 23 mL. Nenhum paciente neste grupo necessitou de nova tentativa de remoção de fragmentos remanescentes, nem apresentou lesão in-

**Tabela 1 - Características dos pacientes.**

Pt #	História Neurogênica	SPT	Tamanho (cm)	Cirurgia Prévia da Bexiga	Uretra Patente	Abordagem
1	Extrofia vesical	Sim	8x7	Ampliação vesical enterocistoplastia com subsequente revisão, fechamento do colo vesical, ureterectomia	Não	Percutânea
2	Espinha Bífida	Não	7x7	Ampliação vesical enterocistoplastia, com estoma cateterizável	Sim	Percutânea
3	Traumática SCI	Não	6x5	Não	Sim	Percutânea
4	Espinha Bífida	Não	6x2	Ampliação vesical enterocistoplastia, com reconstrução do colo vesical com sling hipercontinente	Sim	Percutânea
5	Traumática SCI	Sim	4x4	Não	Sim	Percutânea
6	Espinha Bífida	Não	4x4	Ampliação vesical enterocistoplastia, com estoma cateterizável	Sim	Uretra
7	Espinha Bífida	Não	4x4	Ampliação vesical enterocistoplastia, com estoma cateterizável Ampliação vesical enterocistoplastia, com estoma cateterizável	Sim	Uretra
7 (2)	Espinha Bífida	Não	1x0.5	Ampliação vesical enterocistoplastia, com estoma cateterizável	Sim	Uretra
8	Espinha Bífida	Sim	4x3	Não	Sim	Percutânea
9	Traumática SCI	Não	4x3	Não	Sim	Uretra
10	UR Crônica	Sim	3x2	Não	Sim	Percutânea

*cm = centímetros, Pt = paciente, SCI = lesão da medula espinhal, SPT = cateter suprapúbico, UR = retenção urinária*

apresentou baixa drenagem da sonda suprapúbica e necessitou de internação por uma noite. Não foram observadas complicações após a alta hospitalar. A duração média da cirurgia para remover grandes

testinal durante a criação do acesso percutâneo, ou em qualquer ocasião durante o procedimento.

O grupo 2 consistiu de três pacientes (30%) e nenhum deles apresentava cateter suprapúbico em

posição. Um paciente apresentava volume de cálculo de 4x3 cm sem cirurgias vesicais prévias, enquanto os outros dois apresentavam volume de cálculo de 4x4 cm e bexiga ampliada com estoma cateterizável. Duas semanas após o processo inicial um dos últimos três pacientes necessitou de segunda tentativa para remover os cálculos fragmentados remanescentes, totalizando 1x0,5cm, que não puderam ser removidos durante o procedimento. Cada um destes pacientes permaneceu sob nossos cuidados por menos de 23 horas.

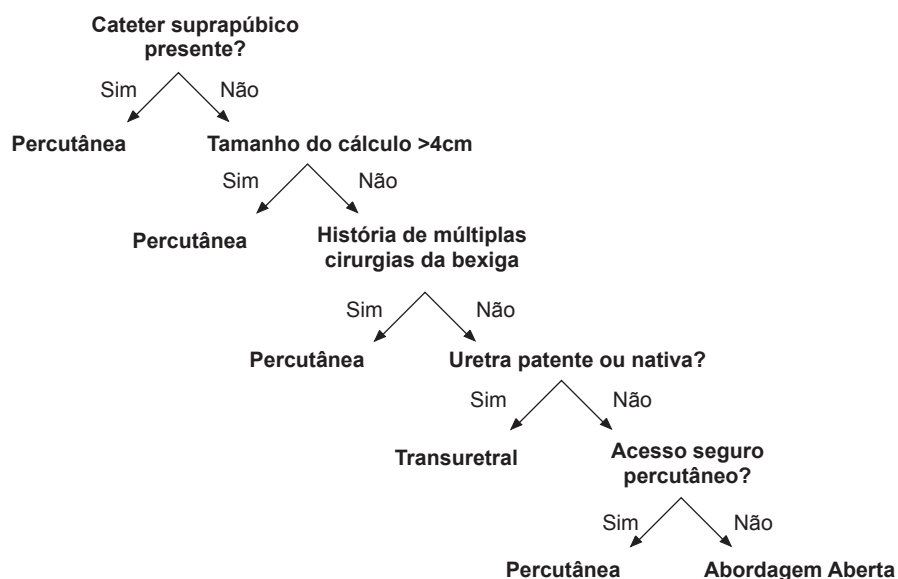
Os pacientes submetidos a cistolitolopaxia por via uretral apresentaram duração média da cirurgia, incluindo a segunda tentativa, de 111 minutos (variando de 38 a 250 minutos) e perda média de sangue estimada em 8 mL.

Após o procedimento não houve relato de aumento da incontinência através da uretra e não houve estenose uretral ou outras complicações possíveis devidas à cirurgia. Utilizando teste t de duas amostras, a comparação estatística da média de tempo de cirurgia e perda de sangue entre a abordagem percutânea e transuretral não mostrou diferença significativa ( $p=0,5064$  e  $p=0,0944$ , respectivamente).

## DISCUSSÃO

Pacientes com DMN têm alto risco de formação de cálculos. Aqueles submetidos à enterocistoplastia prévia têm incidência relatada de até 50%(7). A etiologia da formação de cálculos vesicais parece ser multifatorial, sendo a estase da urina o fator provavelmente mais significativo. Estratificamos nossos pacientes com cálculos vesicais em termos de volume de cálculo, história de cirurgias do trato urinário inferior e presença de uretra nativa, cateter suprapúbico e estoma cateterizável. Nosso objetivo na estratificação foi a remoção completa do cálculo em um único procedimento cirúrgico e com o menor tempo de duração, enquanto minimizamos a morbidade e otimizamos o retorno do paciente à função basal o mais rápido possível.

Nossa revisão retrospectiva desta pequena casuística permite a formulação de recomendações em relação à abordagem percutânea versus uretral em pacientes com DMN e grande volume de cálculos. Nesta população de pacientes, a presença do cateter suprapúbico pré-existente fornece uma via facilmente acessível que pode ser utilizada para



**Figura 1** - Recomendações para o tratamento percutâneo de grandes cálculos vesicais em pacientes com disfunção miccional neuropática.

obter acesso percutâneo, minimizando riscos inerentes associados ao acesso inicial percutâneo a bexiga. Se não houver cateter suprapúbico, é então importante considerar o tamanho do cálculo para determinar se o procedimento percutâneo é apropriado. A análise retrospectiva de nossos dados indica que com volume de cálculo maior do que 4 cm, a abordagem percutânea foi o procedimento de escolha (Figura -1).

Ao escolher o sítio suprapúbico, o exame de imagem, achados do exame físico e cistoscopia foram utilizados para minimizar o risco de lesões ao intestino ou estruturas vasculares importantes. Recomenda-se o acesso direcionado por TC em pacientes com alto risco de lesão intestinal, como os com enterocistoplastia prévia e/ou múltiplos procedimentos cirúrgicos abertos prévios. Nesta casuística, a TC foi utilizada para obter acesso em um paciente que nasceu com extrofia vesical e antecedente de múltiplas cirurgias prévias, incluindo fechamento da bexiga com reaproximação da sínfise púbica e reservatório colônico que foi revisado subsequentemente.

A abordagem transuretral para remoção da litíase vesical foi realizada em três pacientes com volumes de cálculos de 4x3, 4x4 e 4x4 cm. Um dos três necessitou uma segunda abordagem cirúrgica para extração dos fragmentos remanescentes. Nenhum dos pacientes neste grupo tinha cateter suprapúbico pré-existente e todos tinham uretra patente.

Em nossa experiência, pacientes com uretra patente e colo vesical/uretra nativa não reconstruídos e que apresentaram cálculos menores do que 4 cm foram melhor tratados pela abordagem transuretral. Entretanto, os com volume de cálculo maior do que 4 cm em uma única dimensão e/ou coexistência de cirurgias prévias do trato urinário inferior, discutidos acima, foram eleitos para tratamento percutâneo. Com base na experiência do autor de que volumes de cálculos maiores potencialmente levariam a maior tempo cirúrgico se fosse utilizada a via transuretral, este ponto de corte de 4 cm foi inicialmente designado arbitrariamente. Apesar da duração média de cirurgia ter sido maior no grupo percutâneo (150min) comparativamente ao grupo transuretral (111min), a diferença no tempo de duração da cirurgia não foi estatisticamente diferente

( $p=0,5064$ ). De forma similar, a diferença observada na perda de sangue estimada média de 23mL para o grupo 1 e 8 mL para o grupo 2, também não foi estatisticamente significativa ( $p=0,0944$ ). Além disso, a falta de complicações e morbidade pós-operatória em ambos os grupos continua a demonstrar a segurança de cada abordagem.

Pacientes com múltiplos procedimentos no trato urinário inferior e grande volume de cálculos apresentam um cenário potencialmente muito complexo, o que leva o cirurgião a considerar qual a melhor abordagem a ser seguida. Quando na presença de paciente complexo com DMN, a decisão de realizar procedimento transuretral ou percutâneo é baseada na quantidade de tempo que será necessário para remover o cálculo fragmentado. Nossos 10 pacientes demonstram que é eficaz e seguro utilizar abordagem percutânea em pacientes com cálculos maiores do que 4 cm. Entretanto, como nunca tentamos utilizar uma abordagem transuretral em cálculos deste tamanho, não podemos concluir que os cálculos maiores do que 4 cm também não possam ser tratados por via transuretral.

Inicialmente, decidimos tentar a abordagem minimamente invasiva ao invés de procedimento aberto para pacientes com DMN complicada com grandes cálculos vesicais. Isto foi baseado no trabalho de Docimo et al que compararam cistolitotomia aberta e percutânea e relataram menor morbidade pós-operatória e recidiva similar de cálculos entre os dois grupos (6). Observamos achados similares, pois 6 (86%) de nossos pacientes no grupo de abordagem percutânea tiveram tempo de permanência hospitalar inferior a 23 horas e apenas 1 (14%) necessitou de internação durante a noite. A cirurgia aberta tem riscos inerentes de hospitalização estendida, cateterização prolongada e aumento do risco de infecção (8). Apesar de não haver comparação direta, a ausência de complicações e morbidade observadas por nós com a abordagem percutânea leva-nos a acreditar que a intervenção percutânea para pacientes com DMN e grandes cálculos vesicais é alternativa aceitável à cistostomia aberta. A intervenção percutânea evita a manipulação uretral e consequente estenose, e a bainha de Amplatz maior permite que fragmentos maiores sejam removidos assim como melhora da visibilidade pela

irrigação superior, levando-nos a acreditar que este procedimento seja de menor risco nesta população específica de pacientes (9-11).

Entretanto, são necessários mais estudos para comparação direta dos procedimentos percutâneo e aberto em pacientes com DNM e grandes cálculos vesicais.

## CONCLUSÕES

Nesta pequena casuística, a cistolitolopaxia é segura e, em certas circunstâncias, alternativa mais benéfica à abordagem transuretral ou à cistolitotomia aberta em pacientes com DNM e grandes cálculos vesicais. A análise retrospectiva de nossa experiência demonstrou que a cistolitolopaxia percutânea foi um método seguro e eficaz de escolha em pacientes com cateter suprapúbico pré-existente, cálculos de tamanho superior a 4 cm em uma única dimensão, história prévia de cirurgia vesical ou na ausência de uretra patente. Sugerimos possíveis diretrizes para utilização da abordagem percutânea ao invés do procedimento aberto ou transuretral, apesar da necessidade de casuística maior em estudo prospectivo para conclusões definitivas.

## ABREVIACÕES

**Cm**= centímetro  
**TC**= tomografia computadorizada  
**Min**= minuto  
**mL**= milímetro  
**DNMS**= disfunção vesical neuropática  
**PT**= paciente  
**SCI**= lesão de medula espinhal  
**UR**= retenção urinária

## CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

1. Blyth B, Ewalt DH, Duckett JW, Snyder HM 3rd: Lithogenic properties of enterocystoplasty. J Urol. 1992; 148: 575-7; discussion 578-9.
2. Kronner KM, Casale AJ, Cain MP, Zerlin MJ, Keating MA, Rink R: Bladder calculi in the pediatric augmented bladder. J Urol. 1998; 160: 1096-8; discussion 1103.
3. Naftchi NE, Viau AT, Sell GH, Lowman EW: Mineral metabolism in spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil. 1980; 61: 139-42.
4. Park YI, Linsenmeyer TA: A method to minimize indwelling catheter calcification and bladder stones in individuals with spinal cord injury. J Spinal Cord Med. 2001; 24: 105-8.
5. Derry P, Nuseibeh I: Vesical calculi formed over a hair nidus. Br J Urol. 1997; 80: 965.
6. Docimo SG, Orth CR, Schulam PG: Percutaneous cystolithotomy after augmentation cystoplasty: comparison with open procedures. Tech Urol. 1998; 4: 43-5.
7. Palmer LS, Franco I, Kogan SJ, Reda E, Gill B, Levitt SB: Urolithiasis in children following augmentation cystoplasty. J Urol. 1993; 150: 726-9.
8. Maheshwari PN, Oswal AT, Bansal M: Percutaneous cystolithotomy for vesical calculi: a better approach. Tech Urol. 1999; 5: 40-2.
9. Ikari O, Netto NR Jr, D'Ancona CA, Palma PC: Percutaneous treatment of bladder stones. J Urol. 1993; 149: 1499-500.
10. Franzoni DF, Decter RM: Percutaneous vesicolithotomy: an alternative to open bladder surgery in patients with an impassable or surgically ablated urethra. J Urol. 1999; 162: 777-8.
11. Aron M, Agarwal MS, Goel A: Comparison of percutaneous with transurethral cystolithotripsy in patients with large prostates and large vesical calculi undergoing simultaneous transurethral prostatectomy. BJU Int. 2003; 91: 293-5.

*Artigo submetido para publicação em  
05 de abril de 2010*

*Aceito após revisão:  
05 de janeiro de 2011*

### Endereço para correspondência:

Dr. Joseph Costa  
 Division of Urology  
 UF College of Medicine, Jacksonville  
 653 West 8th Street  
 Jacksonville, FL 32209  
 Fax: + 1 904 244-7422  
 E-mail: joseph.costa@jax.ufl.edu

# Toxina Botulínica A para o tratamento da hiperatividade neurogênica do detrusor em pacientes com esclerose múltipla

S. Deffontaines-Rufin, M. Weil, D. Verollet, L. Peyrat, G. Amarenco

*Service de Rééducation Neurologique et d'Explorations Périnéales (SDR, MW, DV, GA), and Service d'urologie (LP), Hôpital TENON, Paris, France*

---

## RESUMO

**Objetivo:** A hiperatividade neurogênica do detrusor (HND) é comum em pacientes com esclerose múltipla (EM). Quando o tratamento farmacológico habitual falha, pode ser proposto o uso de injeções de toxina botulínica A (BTX-A). A eficácia e segurança deste tratamento já é bem conhecida, porém apenas alguns estudos avaliam sua utilização em pacientes com EM.

**Materiais e métodos:** 71 pacientes com EM foram submetidos à primeira injeção de BTX-A para HND refratária. Foram submetidos a avaliação clínica e cistometria urodinâmica antes e três meses após a injeção. Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com a eficácia do tratamento: sucesso completo (continência urinária total, sem hiperatividade do detrusor), melhora, ou falha total (incontinência de urgência e hiperatividade do detrusor)

**Resultados:** 77% dos pacientes apresentaram melhora clínica ou sucesso completo do tratamento com redução da urgência e incontinência. A melhora urodinâmica significativa após o tratamento foi demonstrada por diferentes parâmetros: volume na primeira contração vesical involuntária ( $p=0,0000001$ ), capacidade cistométrica máxima ( $p=0,0035$ ), pressão máxima do detrusor ( $p=0,0000001$ ). 46% dos pacientes estavam no grupo de “sucesso completo”. 31% dos pacientes apresentaram melhora parcial. 23% não apresentaram melhora com o tratamento. A duração da EM foi um fator preditivo da falha do tratamento ( $p=0,015$ ).

**Conclusões:** Apesar do sucesso completo ter sido obtido em 46% dos casos, o tratamento com a injeção de BTX-A falhou no tratamento da HND refratária em 23% dos pacientes que sofrem de EM. A duração da doença foi um fator preditivo do tratamento ineficaz. O tratamento com injeção deve ser considerado assim que as drogas anticolinérgicas falham em reduzir HND.

**Palavras-chave:** esclerose múltipla; toxina botulínica, bexiga urinária; neurogênica; administração; intravesical; resultado do tratamento

---

## INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é doença desmielinizante comum do sistema nervoso central. A lesão ocorre em ocasiões e localizações diferentes na área subcortical, tronco cerebral e medula espinhal. A doença tem apresentação clínica variada (1). As disfunções vesicais e da uretra são muito comuns. A hiperatividade do detrusor é o sinal urodinâmico mais comum. É observada em 44% (2) a

81% (3) dos pacientes. A dissinergia detrusor esfíncteriana está associada à hiperatividade do detrusor em 93% dos casos (2).

Em geral, a hiperatividade do detrusor está associada à bexiga hiperativa, definida por urgência, possivelmente associada à incontinência de urgência, polaciúria diurna e noctúria (4). Esses sintomas alteram significativamente a qualidade de vida (5). As complicações urológicas incluindo hidronefrose, refluxo vésico-ureteral, urosépsis e urolitíase (6) ocorrem em 12% dos pacientes que

sofrem de hiperatividade neurogênica do detrusor (HND) e EM (7). A taxa de envolvimento do trato urinário superior é menor em pacientes com EM do que em pacientes com lesão da medula espinhal (LME) sem uma explicação clara.

Os agentes anticolinérgicos são o tratamento de primeira linha para HND. Se não forem suficientes, o tratamento com combinação de agentes anticolinérgicos pode ser tentado (6). Agentes anticolinérgicos podem causar efeitos colaterais que impedem seu uso, como no sistema nervoso central (alteração de memória e cognição), ou no coração (prolongamento do intervalo QT) (9). A estimulação elétrica é uma alternativa, mas em geral é insuficiente (8). Quando os tratamentos habituais falham, a HND é considerada refratária e o uso de injeção de toxina botulínica tipo A (BTX-A) atualmente é recomendado com um bom nível de evidência (10). Habitualmente é utilizada a formulação Botox (BTX-A). Foi demonstrada a eficácia deste tratamento versus placebo (11), e versus tratamento com injeção de resinferatoxina (12). Gomes et al compararam o uso de duas formulações diferentes de BTX-A (Botox®, Prosigne®). O tratamento com Botox resultou em um aumento significativo de parâmetros urodinâmicos e uma tendência a melhores resultados em termos de taxa de continência (13).

Em pacientes que sofrem de HND, a aplicação de BTX-A intradetrusor melhora a continência em 60% a 80% dos pacientes, com continência total de 42% a 87% dos pacientes. A qualidade de vida melhora em 35% a 65% dos pacientes (14). Até 70% dos pacientes interrompem a utilização das drogas anticolinérgicas após o tratamento com BTX-A (15). As injeções vesicais de BTX-A reduzem a incidência de infecções sintomáticas do trato urinário (16). O efeito dura entre 6 a 12 meses no músculo liso da bexiga (6,17). Na literatura, as populações estudadas são compostas principalmente de pacientes com LME (57%) e menos pacientes com EM (17%) (14). Os relatos que avaliam o uso de injeção vesical de BTX-A para tratamento de HND devido a EM são esparsos (18). Em três estudos, foi demonstrada a eficácia clínica e urodinâmica do tratamento com BTX-A em pacientes com HND em EM.

## MATERIAS E MÉTODOS

Após a aprovação do comitê de ética local, 71 pacientes portadores de EM e com queixas de urgência, polaciúria diurna e incontinência de urgência devido a HND refratária foram incluídos no estudo. HND foi considerada refratária quando o uso de pelo menos dois agentes anticolinérgicos, cada um deles utilizado corretamente por pelo menos dois meses, seguida de associação destes dois agentes por pelo menos dois meses, não foi capaz de reduzir os sintomas clínicos e urodinâmicos.

Todos os pacientes receberam sua primeira injeção de BTX-A vesical. Medicamentos anticolinérgicos que iriam interferir na função urovesical foram suspensos pelo menos uma semana antes da injeção de BTX-A.

Os dados foram coletados através de metodologia retrospectiva.

### Técnica

Antes da injeção foi verificada a ausência de infecção ou de tratamento com anticoagulantes. Para cada paciente administrou-se a dose de 300 UI de BTX-A (Botox®) diluída em 30 mL de soro fisiológico em trinta locais do detrusor; poupando o trígono, durante a cistoscopia.

Sempre foi proposta analgesia por óxido nítrico inalatório (Kalinox®), para evitar a dor durante a injeção.

Todos os pacientes eram capazes de praticar auto-cateterismo intermitente (ACI) antes do tratamento com injeção, para tratar o possível aumento de volume residual pós miccional após a injeção.

### Avaliação

Os pacientes realizaram avaliação clínica e urodinâmica um mês antes e 3 meses após a injeção de BTX-A. Duas semanas antes do tratamento, os pacientes treinaram a ACI com uma enfermeira. Os últimos exames não foram relatados, pois este estudo objetiva a resposta ao tratamento. A investigação urodinâmica foi realizada de acordo com as recomendações da ICS (17).

Idade, sexo e intervalo de tempo desde a ocorrência do primeiro sintoma neurológico foi observada em cada paciente.

Antes de cada consulta, os pacientes faziam um diário vesical durante três dias, de acordo com o descrito por Abrams et al (4). O número médio de episódios de incontinência urinária de urgência foi estimado para cada paciente em cada consulta.

Os dados urodinâmicos foram coletados: volume na primeira contração involuntária da bexiga (FCV), pressão máxima do detrusor durante o enchimento (P det. max), capacidade vesical cistométrica máxima (MCC).

A eficácia do tratamento foi avaliada 3 meses após a primeira injeção. Os pacientes foram separados em três grupos de acordo com o resultado do tratamento. O primeiro grupo é o grupo de “sucesso completo”, no qual a incontinência urinária de urgência desapareceu completamente e a avaliação urodinâmica demonstrou ausência de contrações involuntárias da bexiga. No segundo grupo, denominado grupo de “melhora”, os pacientes descreveram uma redução de 50% dos episódios de incontinência urinária de urgência. Os parâmetros urodinâmicos melhoraram: FCV e MCC eram pelo menos 50% mais elevados, e P max det diminuiu pelo menos 50% em comparação a avaliação pré-tratamento. O terceiro grupo foi denominado de grupo de “falha total”, sem alteração da continência e/ou a avaliação urodinâmica similar a primeira.

## Estatística

O teste t de Student foi usado para comparar os valores médios com distribuição Gaussiana. O teste do qui-quadrado foi usado para comparar a independência dos parâmetros. A significância assumida foi de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Foram estudados 52 mulheres e 19 homens com idade média de 47,6 anos (desvio padrão – DP: 11,2). 66 pacientes (93%) tinham queixa de urgência urinária, com incontinência de urgência, associada a jato lento ou intermitente. Para estes pacientes, a avaliação urodinâmica inicial mostrou hiperatividade do detrusor e dissinergia detrusor esfíncteriana. Entre eles, 64 pacientes realizavam auto-cateterismo intermitente não exclusiva e 2 apresentavam retenção urinária total, necessitando tratamento exclusivo com auto-cateterismo intermitente. 5 pacientes (7%) queixavam-se de urgência e incontinência de urgência devido a hiperatividade do detrusor sem dissinergia detrusor esfíncteriana.

O tratamento injetável melhorou significativamente FCV, MCC e P det max (Tabela 1). Todos os pacientes necessitaram auto-cateterismo intermitente após a injeção. Não foi observado nenhum outro efeito colateral relevante.

**Tabela 1** - Resultados globais. Eficácia urodinâmica do tratamento com injeção em 71 pacientes com EM e hiperatividade refratária do detrusor.

	Antes da injeção	Após a injeção	p
FCV média (mL) / DP	159 / 83	301 / 120	$p < 0.001$
MCC médio(mL) / DP	240 / 130	328 / 114	$p < 0.001$
P det. max. média (cm H <sub>2</sub> O) / DP	61 / 23	36 / 27	$p < 0.001$

**Tabela 2** - Análise de grupo: separação dos pacientes e dados demográficos.

	Sucesso Completo	Melhora	Falha	Estatística : p
Número de pacientes/ %	33 / 46%	22 / 31%	16 / 23%	
Sexo	25 mulheres 8 homens	15 mulheres 7 homens	12 mulheres 4 homens	P = 0.81
Idade média (anos) / SD	47 / 10.4	46 / 12.1	50.6 / 11.5	P = 0.22
Duração média de EM (anos) / SD	13.8 / 9	11.7 / 9	19.6 / 12.4	P < 0.05

Após as injeções de BTX-A, 55 pacientes (77%) apresentaram melhora significativa com diminuição da incontinência de urgência diária em pelo menos 50%. Entre estes pacientes, 33 atingiram continência total sem contração vesical involuntária na avaliação urodinâmica. Estes pacientes (46%) foram classificados no grupo 1 de “sucesso completo”. 22 pacientes (31%) foram incluídos no grupo 2 “melhora”. Dezesesseis pacientes (23%) foram incluídos no grupo 3 “falha total” (Tabelas 1 e 2).

Não foram observadas diferenças estatísticas entre os três grupos em relação aos dados demográficos ou parâmetros urodinâmicos antes da injeção. No grupo 3, a duração da doença foi significativamente mais longa do que nos outros ( $p < 0,05$ ). Consequentemente, a duração da doença parece ser um fator preditivo da falha do tratamento. (Tabelas 2 e 3).

## DISCUSSÃO

Os resultados totais de nosso estudo são consistentes com relatos anteriores, em termos de segurança e eficácia do tratamento com BTX-A.

Além disso, as injeções vesicais de BTX-A têm eficácia comparável para tratar HND em pacientes que apresentam LME e EM. Na verdade, a eficácia global do tratamento em pacientes com LME varia de 75% a 90% (22-24), que é consistente com a eficácia de 77% do estudo atual.

Apenas três estudos, de 16 pacientes (19), 43 pacientes (20) e 12 pacientes (21) avaliaram portadores com EM. Nestes relatos, como no caso atual, os parâmetros clínicos e urodinâmicos melhoraram significativamente com o tratamento. Apesar destes resultados excelentes, nem todos os pacientes foram eficientemente tratados, como ocorreu com 23% dos pacientes de nosso estudo. Isto é consistente com 27,9% dos pacientes que necessitaram associar medicamentos anticolinérgicos com BTX-A no estudo realizado por Kalsi et al (20).

Em nosso estudo, a duração da EM foi um fator preditivo para a falha do tratamento com BTX-A. Um agravamento das condições neurológicas e urinárias está associado à duração da EM (2) e parece resultar em um quadro mais grave de HND do que no estágio inicial da doença. Como

**Tabela 3** - Análise de grupo. Critérios urodinâmicos antes da injeção.

	Sucesso completo	Melhora	Falha	Estatística : P
FCV médio (mL) / SD	171.4 / 88	139.4 / 84	161.5 / 70	P = 0.90
MCC médio (mL) / SD	286.4 / 128	202.4 / 131	195 / 114	P = 0.12
P det. max média (cm H <sup>2</sup> O) / SD	61.7 / 20	69 / 26	64 / 22	P = 0.92

a condição neurológica evolui, a gravidade dos sintomas aumenta (8) e as complicações renais da HND são mais frequentes (3) Este resultado é um argumento para a proposição de tratamento mais precoce com injeções de BTX-A em HND refratária devida a EM. Entretanto, o estudo em ratos realizado por Temeltas et al (25) não encontrou diferenças histológicas no tecido da bexiga após injeção de BTX-A, mesmo quando a injeção foi realizada precocemente ou tardiamente após a lesão espinal. A EM é uma doença progressiva e a duração da doença está associada a novas lesões neurológicas.

No estudo atual, todos os pacientes praticaram ACI. A hipocontratilidade do detrusor induzida pelo tratamento levou à retenção urinária que tornou necessária geralmente o auto-cateterismo intermitente.

Os pacientes com EM em geral têm associação de HND e dissinergia detrusor esfinteriana, que resulta em resíduo pós miccional. Eles apresentam risco muito elevado de retenção urinária. Cerca de até 98% dos pacientes com EM necessitam de ACI após injeção vesical de BTX-A (20). Isto levanta a questão a cerca de qual dosagem de BTX-A deve ser aplicada. Schurch et al, em 2000 (23), foram os pioneiros no uso de tratamento com BTX-A em HND. Neste estudo, foram utilizadas 200 a 300 UI de BTX-A (Botox®, Allergan) em 19 pacientes com LME, que já praticavam ACI. Os dois pacientes que apresentaram melhora moderada, sem continência completa, tinham recebido a dose menor de 200 UI (23). Mais recentemente, Menhert et al trataram 12 pacientes portadores de EM e HND, utilizando a dose de BTX-A de 100 U. Eles mostraram significativa melhora cistométrica e clínica. O volume residual pós miccional aumentou, porém a maioria dos pacientes conseguiu permanecer com micção voluntária. Dois pacientes necessitaram ACI uma ou duas vezes ao dia, de acordo com a demanda, e um paciente necessitou da colocação de cistostomia suprapúbica (21). Entretanto, todos os pacientes em que se planeja o tratamento com BTX-A devem aprender a realizar ACI (21). Lekka e Lee relataram três casos de pacientes muito incapacitados que tinham sonda de demora de longo prazo. Estes pacientes não conseguiam realizar ACI e apresentavam incontinência apesar da sonda de demora. Foram tratados com

injeção vesical de BTX-A e cistostomia suprapúbica. Todos ficaram livres do uso de absorventes (26). Este tratamento poderia ser uma alternativa ao tratamento cirúrgico como cistoplastia ileal.

Não foram observadas complicações relevantes neste estudo. As aplicações podem ser complicadas por dor transitória no local da injeção (11), infecção do trato urinário (2 a 32% dos casos) (14), ou hematúria (2 a 21% dos pacientes) (14). Outros efeitos colaterais das injeções de BTX são raros, como reação alérgica a toxina ou resfriado transitório. Alguns casos de fraqueza muscular generalizada após as injeções vesicais foram descritos (17) e não foram observados em nossa casuística.

## CONCLUSÕES

EM é uma doença neurológica central com lesões disseminadas no tempo e espaço. HND é frequente e causa síndrome de bexiga hiperativa com urgência, polaciúria e incontinência de urgência. Isto altera a qualidade de vida. Podem ocorrer complicações do trato urinário superior. Assim, HND deve ser tratada com eficiência. Os medicamentos habituais como os agentes anticolinérgicos podem falhar. HND refratária hoje em dia é geralmente tratada por injeções vesicais de BTX-A.

O tratamento com injeções vesicais de BTX-A é eficiente para tratar HND refratária em pacientes com EM, com eficácia total de 77% em termos de resultados clínicos e urodinâmicos. A eficácia deste tratamento foi similar à observada em pacientes com LME.

Ainda assim, 23% dos pacientes não mostraram melhora de seus sintomas clínicos e parâmetros urodinâmicos. Um fator preditivo desta resposta ruim ao tratamento foi a duração da EM. A duração da EM também está reconhecidamente associada ao aumento do risco de complicações no trato urinário superior. Este é o argumento para a proposta de tratamento com injeção vesical de BTX-A mais precoce em HND refratária de pacientes com EM.

## CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

1. Mallam E, Scolding N. The Diagnosis of MS. *The International MS Journal*. 2009; 16: 19-25.
2. Araki I, Matsui M, Ozawa K, Takeda M, Kuno S: Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. *J Urol*. 2003; 169: 1384-7.
3. Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, Grasso MG, Vespasiani G, Castellano V: Urological dysfunctions and upper urinary tract involvement in multiple sclerosis patients. *Neurourol Urodyn*. 1998; 17: 89-98.
4. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al.: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002; 21: 167-78.
5. Cohen BA: Identification, causation, alleviation, and prevention of complications (ICAP): an approach to symptom and disability management in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008; 71(24 Suppl 3): S14-20.
6. Kennelly MJ, Devoe WB: Overactive bladder: pharmacologic treatments in the neurogenic population. *Rev Urol*. 2008; 10: 182-91.
7. de Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B, GENULF: The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*. 2007; 13: 915-28.
8. DasGupta R, Fowler CJ: Sexual and urological dysfunction in multiple sclerosis: better understanding and improved therapies. *Curr Opin Neurol*. 2002; 15: 271-8.
9. MacDiarmid SA: How to choose the initial drug treatment for overactive bladder. *Curr Urol Rep*. 2007; 8: 364-9.
10. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantoni A, et al.: Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European consensus report. *Eur Urol*. 2009; 55: 100-19.
11. Schurch B, de Sèze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al.: Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol*. 2005; 174: 196-200.
12. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Bini V, Costantini E, Porena M: Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. *J Urol*. 2004; 172: 240-3.
13. Gomes CM, Castro Filho JE, Rejowski RF, Trigo-Rocha FE, Bruschini H, Barros Filho TE, et al.: Experience with different botulinum toxins for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity. *Int Braz J Urol*. 2010; 36: 66-74.
14. Karsenty G, Denys P, Amarengo G, De Seze M, Gamé X, Haab F, et al.: Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol*. 2008; 53: 275-87.
15. Toh KL, Tow A: Variation between clinical and urodynamical responses in patients receiving intradetrusor botulinum-A for refractory neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 2007 70( Suppl 3A): 228. Abstract 01.122
16. Gamé X, Castel-Lacanal E, Bentaleb Y, Thiry-Escudé I, De Boissezon X, Malavaud B, et al.: Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol*. 2008; 53: 613-8.
17. Sahai A, Khan M, Fowler CJ, Dasgupta P: Botulinum toxin for the treatment of lower urinary tract symptoms: a review. *Neurourol Urodyn*. 2005; 24: 2-12.
18. Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, Santaniello F, Porena M: Botulinum A toxin in the treatment of neurogenic detrusor overactivity: a consolidated field of application. *BJU Int*. 2008; 102 (Suppl 1): 2-6.
19. Schulte-Baukloh H, Schobert J, Stolze T, Stürzebecher B, Weiss C, Knispel HH: Efficacy of botulinum-A toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: an objective and subjective analysis. *Neurourol Urodyn*. 2006; 25: 110-5.
20. Kalsi V, Gonzales G, Popat R, Apostolidis A, Elneil S, Dasgupta P, et al.: Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007; 62: 452-7.
21. Mehnert U, Birzele J, Reuter K, Schurch B: The effect of botulinum toxin type A on overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Urol*. 2010; 184: 1011-6.
22. Tow AM, Toh KL, Chan SP, Consigliere D: Botulinum toxin type A for refractory neurogenic detrusor overactivity in spinal cord injured patients in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2007; 36: 11-7.
23. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D: Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol*. 2000; 164: 692-7.

24. Patki PS, Hamid R, Arumugam K, Shah PJ, Craggs M: Botulinum toxin-type A in the treatment of drug-resistant neurogenic detrusor overactivity secondary to traumatic spinal cord injury. *BJU Int.* 2006; 98: 77-82.
25. Temeltas G, Tikiz C, Dagci T, Tuglu I, Yavasoglu A: The effects of botulinum-A toxin on bladder function and histology in spinal cord injured rats: is there any difference between early and late application? *J Urol.* 2005; 174: 2393-6.
26. Lekka E, Lee LK: Successful treatment with intradetrusor Botulinum-A toxin for urethral urinary leakage (catheter bypassing) in patients with end-staged multiple sclerosis and indwelling suprapubic catheters. *Eur Urol.* 2006; 50: 806-9; discussion 809-10.

---

*Submetido para publicação:  
25 de novembro de 2010*

---

*Aceito após revisão:  
09 de Fevereiro de 2011*

---

**Endereço para correspondência:**

Dr. S. Deffontaines-Rufin  
Service de Rééducation Neurologique et  
d'Explorations Périnéales  
Hôpital TENON  
4 Rue de la Chine, Paris 20ème, France  
Telephone: + 01 4 216-1149  
E-mail: stephanie.deffontaines@psl.aphp.fr

# Estudo comparativo entre trimetazidina e hipotermia por gelo para proteção de lesão por isquemia /reperfusão renal em um modelo porcino

Leonardo de Albuquerque dos Santos Abreu, Paulo Roberto Kawano, Hamilto Yamamoto, Ronaldo Damião, Oscar Eduardo Hidetoshi Fugita

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, UERJ, (LASA, RD), Rio de Janeiro e Universidade Estadual Paulista, UNESP, (PRK, HY, OEHF), São Paulo, Brasil

---

## RESUMO

*Objetivo:* O objetivo do estudo foi comparar os efeitos da hipotermia por gelo e uso de trimetazidina para proteção contra lesão de isquemia/reperfusão (I/R).

*Materiais e métodos:* Quinze porcos de fazenda foram submetidos a isquemia do rim esquerdo e nefrectomia direita durante o mesmo procedimento. Os animais foram divididos em três grupos. O Grupo 1 foi submetido a isquemia quente, o Grupo 2 a isquemia fria com gelo e o Grupo 3 recebeu trimetazidina 20mg, no dia anterior e 4 horas antes da cirurgia. O tempo de isquemia foi de 120 minutos em todos os três grupos. Foram medidos a creatinina sérica e a depuração do iohexol plasmático (CL<sub>ioh</sub>) antes da cirurgia e no pós-operatório nos dias 1, 3, 7 e 14. Análises semi-quantitativas das alterações histológicas foram realizadas por um patologista. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

*Resultados:* Todos os grupos apresentaram elevação da creatinina sérica na primeira semana. A creatinina sérica foi mais elevada no grupo 3 no primeiro e terceiro dias no pós operatório (Cr média : 5,5 e 8,1 respectivamente). O grupo 2 mostrou menor aumento na creatinina e menor redução na depuração de iohexol do que os outros. A função renal estabilizou-se no 14o dia de pós-operatório em todos os três grupos. As análises das alterações histológicas não atingiram significância estatística entre os grupos.

*Conclusão:* Trimetazidina não mostrou proteção contra lesão por I/R, quando comparada a isquemia quente ou hipotermia, em um modelo porcino submetido a 120 minutos de isquemia renal.

*Palavras-chave:* rim; isquemia; trimetazidina; hipotermia; lesão por re-perfusão

---

## INTRODUÇÃO

A oclusão da artéria e veia renais pode ser necessária em várias situações durante procedimentos urológicos e está relacionada à lesão de isquemia/reperfusão (I/R). Em geral, esta lesão está relacionada a insuficiência renal aguda e crônica (1,2). A hipotermia renal é frequentemente utilizada para suplantar este problema. Entretanto, em algumas ocasiões, a hipotermia não é possível e a proteção renal deve ser atingida utilizando-se outros mecanismos.

Várias drogas foram estudadas para proteção do rim contra a lesão por I/R (3-13). A medicação anti-angina trimetazidina (TMZ) mostrou proteção das células miocárdicas, através da inibição da oxidação de ácidos graxos e ativação recíproca de oxidação de piruvato, resultando em menor produção e acúmulo de lactato e do cátion hidrogênio H<sup>+</sup> durante a isquemia (14). Estudos experimentais mostraram efeito protetor da lesão I/R no rim (15,16). Não obstante, não existem estudos comparativos entre hipotermia renal e trimetazidina para proteção de lesão I/R.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado com aprovação do Comitê Institucional de Ética e Experimentação com Animais (CEEA/UNESP) em quinze porcos pesando entre 12,2 a 21,4 Kg.

### Procedimentos cirúrgicos

Todos os animais receberam administração intramuscular pré-operatória de 1,0 mg/kg de xylazina ( Divisão Vetbrands Saúde Animal –SP), 0,1mg/kg de acepromazina (Laboratórios Univet S.A.-SP) e 10 mg/kg de ketamina (Divisão Vetbrands Saúde Animal –SP ). Um cateter de polietileno de calibre 22 (Becton Dickinson Ind Cirurgicas Ltda-MG) foi inserido na veia da orelha e a indução da anestesia foi realizada com 0,25mg/kg de diazepam (Hipolabor Farmacêutica Ltda-MG) e 5mg/kg de ketamina. Após intubação endotraqueal, foi utilizado isoflurano (Cristalia Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda-SP) e oxigênio 100% para manutenção da anestesia. Para analgesia adicional durante o procedimento, foi utilizado fentanil 5µg/Kg (Hipolabor Farmacêutica Ltda- MG). O procedimento cirúrgico foi realizado em condições estéreis. Os animais foram posicionados em decúbito lateral esquerdo e a nefrectomia direita foi realizada por uma incisão lombodorsal. Após o fechamento da incisão, o animal foi colocado em decúbito lateral direito e foi realizada uma incisão lombo dorsal esquerda para obtenção de acesso ao rim esquerdo. Foi obtida isquemia de 120 minutos através do clampeamento hilar com uma pinça de Satinsky. Uma sonda posicionada numa profundidade de 0,5cm no córtex renal mediu constantemente a temperatura renal de forma contínua. A veia jugular interna foi dissecada para coleta de amostra de sangue e administração de drogas. No grupo de animais submetidos à hipotermia renal, esta foi obtida envolvendo o rim esquerdo em uma folha de borracha, na qual foi colocado o gelo para imersão completa do rim.

### Grupos experimentais

Quinze porcos de fazenda foram distribuídos em 3 grupos. O Grupo 1 foi submetido a 120 minutos de isquemia quente (IQ), sem nenhum tipo de pro-

teção renal. O Grupo 2 foi submetido a 120 minutos de isquemia fria com gelo. O Grupo 3 recebeu 20mg oral de trimetazidina, 24 e 4 horas antes da cirurgia e também foi submetido a 120 minutos de isquemia. Cinco animais em cada grupo foram seguidos por 14 dias. Dois animais no Grupo 1 e um no grupo 3 morreram e foram substituídos para completar o seguimento.

### Avaliação da função renal

A função renal foi avaliada utilizando-se medidas da taxa de filtração glomerular de acordo com a determinação do clearance de iohexol plasmático (CLioh) e creatinina sérica (SCr). SCr e CLioh foram medidos antes da cirurgia e nos dias de pós operatório (DPOs) 1,3,7 e 14. A depuração de iohexol foi medida através de clearance de uma única amostra em um compartimento (17). Utilizou-se cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) para dosar a concentração plasmática de iohexol, como descrito anteriormente (18).

### Histologia

Os animais foram sacrificados no 14o dia pós-operatório, quando as amostras renais foram coletadas para microscopia. Foram aplicadas duas colorações tradicionais: hematoxilina-eosina(HE) e ácido periódico de Schiff (PAS) para avaliar a integridade da borda em escova do túbulo proximal. Sete padrões morfológicos básicos (vacuolização do citoplasma apical, necrose tubular, dilatação tubular, descolamento celular, integridade da borda em escova, edema intracelular, desnudamento da membrana basal) típicos de lesão tubular proximal foram graduados em uma escala de cinco pontos da seguinte forma: 1, sem anormalidades; 2. lesão afetando menos de 25% das amostras renais; 3. lesões afetando 25-50% das amostras renais; 4. lesões afetando 50-75% das amostras renais e 5. lesões afetando mais de 75% das amostras renais. Um patologista analisou as alterações histológicas sem conhecer as condições experimentais.

### Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS versão 15.0. Para os dados con-

tínuos foram utilizados ANOVA e Kruskal-Wallis. Dados categorizados foram analisados utilizando-se o teste exato de Fischer. O valor de p de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

Os resultados dos grupos 1 e 3 diferiram muito do grupo submetido a isquemia fria. Dois animais do Grupo 1 e um animal do grupo 3 morreram devido a insuficiência renal aguda, confirmada pela elevação da concentração sérica de creatinina antes do final do estudo, e foram substituídos. Um animal no Grupo 3 apresentou hematoma retro-

peritoneal na ocasião do sacrifício, mas não foram observadas alterações histológicas nas amostras renais.

A temperatura renal foi mantida entre 33-34 oC nos grupos 1 e 3, e ao redor de 16oC no grupo 2. A temperatura corporal permaneceu constante (ao redor de 37oC) em todos os três grupos (Tabela -1).

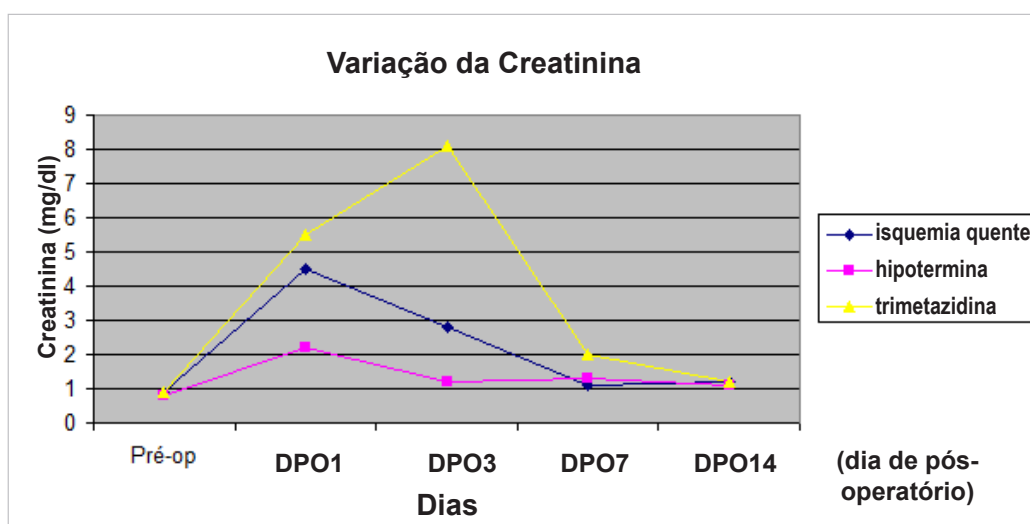
Todos os grupos mostraram elevação dos valores séricos de creatinina na primeira semana após o procedimento. (Figura 1). Os valores séricos de creatinina apresentaram os menores acréscimos no grupo 2, no primeiro e terceiro dias pós operatórios (Cr média: 2,2 e 1,2 respectivamente), comparados ao grupo 3 (p=0,005). As compara-

**Tabela 1** - Comparação do peso e temperatura renal e corporal entre os grupos.

	Isquemia Quente Grupo 1	Hipotermia Grupo 2	Trimetazidina Grupo 3	
Peso (Kg)	9.11 ± 6.80	8.1 ± 6.36	7.1 ± 1.43	0.845*
Temperatura renal (°C)	33.4 ± 2.26	16.13 ± 2.38	34.09 ± 1.18	< 0.001*
Temperatura corporal (°C)	37.03 ( 36.53 ; 39.00)	37.32 (36.93 ; 38.61)	37.65 (37.36 ; 38.09)	0.852(**)

(\*) ANOVA amostras independentes ( $\alpha = 0.05$ ) GLRes = 12. Resumo em média & DP.

(\*\*) Kruskal-Wallis ( $\alpha = 0.05$ ). Resumo em média & quartis.



**Figura 1** - Aumento dos valores de creatinina no DPO1 e DPO3, e retorno aos níveis basais no DPO14

**Tabela 2** - Valores de creatinina no período basal e DPOs 1, 3, 7 e 14 em cada grupo.

Momento	Creatinina (mg/dl)			P
	Isquemia Quente Grupo 1	Hipotermia Grupo 2	Trimetazidina Grupo 3	
Pre-op	0.90 (0.75 ; 0.90)	0.80 (0.70 ; 0.85)	0.90 (0.70 ; 0.90)	0.438(**)
POD 1	4.50 (3.45 ; 4.75)	2.20 (2.00 ; 3.20)	5.50 (4.85 ; 6.25)	0.005(**)
POD 3	2.80 (1.75 ; 6.70)	1.20 (1.05 ; 1.35)	8.10 (3.90 ; 9.75)	0.005(**)
POD 7	1.10 (0.70 ; 2.80)	1.30 (1.15 ; 8.35)	2.00 (1.60 ; 9.35)	0.194(**)
POD 14	1.20 (0.95 ; 1.50)	1.10 (1.05 ; 1.40)	1.20 (1.00 ; 2.60)	0.931(**)

(\*\*) *Kruskal-Wallis* ( $\alpha = 0.05$ ). Resumo em média & quartis.

ções dos grupos 1 vs 2 e 1 vs 3 não atingiram significância estatística nos dias 1º e 3º pós-operatórios. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos 7 dias após a cirurgia (Tabela -2).

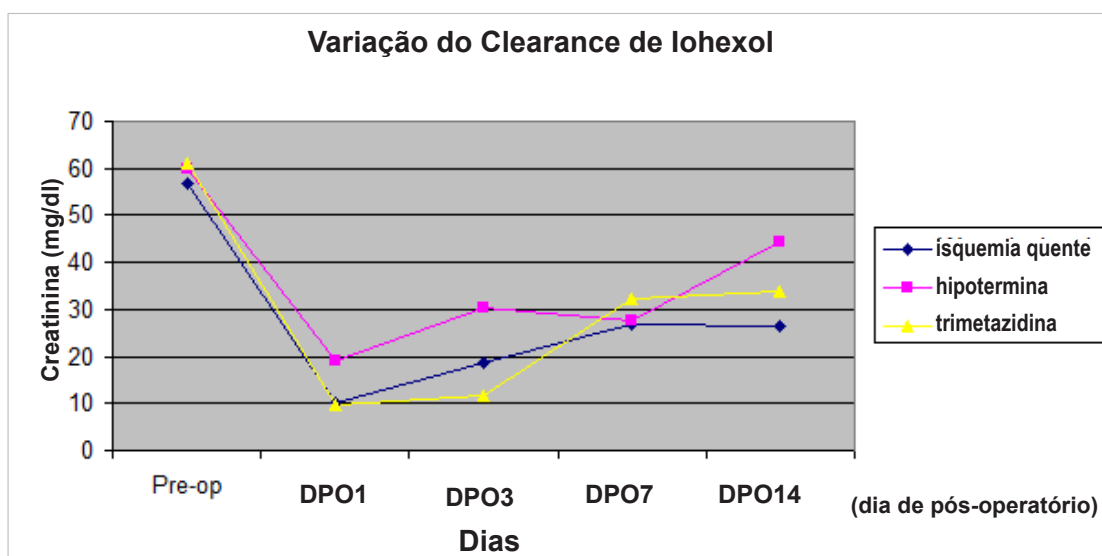
Todos os grupos apresentaram diminuição da depuração de iohexol em todos os momentos avaliados após o procedimento. No Grupo 2 (hipotermia) houve a menor redução da depuração de iohexol no 1o DPO (Tabela -3) comparado aos dois outros grupos. As comparações entre os grupos 1 e 3 não atingiram diferença estatística. Todos os gru-

pos mostraram mais de 25% de declínio na depuração de iohexol ao final do seguimento.

A análise semi-quantitativa das alterações histológicas não atingiram diferenças estatísticas significativas entre os três grupos (Tabela -4).

## DISCUSSÃO

Em geral, a interrupção do fluxo sanguíneo renal é necessária durante procedimentos cirúrgicos como nefrectomia parcial, transplante renal



**Figura 2** - Redução do clearance de iohexol no DPO1 e DPO3, com estabilização da função renal no DPO14.

## Hipotermia na isquemia renal

**Tabela 3** - Valores de depuração plasmática de iohexol no período basal e DPOs 1, 3, 7 e 14 em cada grupo.

Momento	Plasma Iohexol Clearance (mg/ml/min)			p
	Isquemia Quente Grupo 1	Hipotermia Grupo 2	Trimetazidina Grupo 3	
Pre-op	56.6 (46.6 ; 59.1)	59.8 (46.3 ; 63.9)	60.9 (47.6 ; 67.9)	0.595(**)
POD 1	10.1 (7.8 ; 10.9)	19.2 (15.6 ; 29.6)	9.6 (9.3 ; 12.0)	0.009(**)
POD 3	18.8 (10.4 ; 25.4)	30.2 (20.9 ; 31.7)	11.8 (6.9 ; 24.6)	0.125(**)
POD 7	26.9 (12.4 ; 31.1)	27.7 (11.2 ; 36.5)	32.1 (15.1 ; 33.0)	0.827(**)
POD 14	26.6 (17.6 ; 39.0)	44.38 (32.5 ; 46.6)	34.0 (16.0 ; 43.4)	0.357(**)

(\*\*) *Kruskal-Wallis* ( $\alpha = 0.05$ ). Resumo em médias & quartis

**Tabela 4** - Valores médios de padrões morfológicos em cada grupo de tratamento.

Padrão morfológico	Grupo			p (**)
	Isquemia Quente Grupo 1	Hipotermia Grupo 2	Trimetazidina Grupo 3	
Vacuolização Citoplasmática Apical	5.0	3.4	3.2	0.334
Necrose Tubular	3.6	3.6	3.2	0.255
Dilatação Tubular	2.6	2.8	2.8	1.000
Descolamento Celular	2.8	2.8	2.6	0.800
Integridade da Borda em Escova	3.4	3.2	3.0	0.725
Edema Intracelular	3.0	2.2	2.0	0.725
Membrana Basal Desnuda	2.0	2.2	2.0	1.000

(\*\*) *Teste exato de Fisher*.

ou cirurgia vascular. Entretanto, o clampeamento vascular está relacionado ao aumento do risco de complicações pós-operatórias, como fistula urinária, insuficiência renal aguda e crônica, e necessidade de diálise temporária (19). A duração da isquemia é o fator mais importante relacionado à recuperação da lesão renal por I/R. Acredita-se que seja de 30 minutos (20) o tempo historicamente seguro de isquemia quente, onde é esperada recuperação completa da função renal. Com base principalmente em modelos animais, a maioria dos estudos sugere que isquemia quente acima de 30 minutos resulta em perda funcional imediata com recuperação tardia incompleta ou ausente (21,22). As observações mais recentes desafiam a duração máxima segura de isquemia quente, sugerindo que o clampeamento do pedículo renal por 90 minutos é seguro no modelo porcino (22,23). Em nosso estudo, utilizamos o tempo de isquemia de 120 minutos, que é suficiente para causar redução de 25% na taxa de filtração glomerular (24). Nos casos onde tempo mais prolongado de isquemia pode ser necessário, aconselha-se o uso de métodos adjuvantes para proteção renal.

Um dos métodos mais utilizados para proteção renal é a hipotermia. A temperatura ideal foi de 15°C no modelo canino (21). O esfriamento da superfície do rim é o método mais popular de hipotermia *in situ* e foi obtido por várias técnicas, como envolver o rim com gelo, imersão do rim em material frio, infusão ureteral retrógrada de solução fria, ou aplicação de dispositivo resfriador externo ao rim (20,25,26). O método mais popular é envolvimento do rim com uma folha de borracha na qual é colocado gelo estéril, para imersão completa do órgão. A hipotermia de superfície é deste modo tecnicamente simples, muito eficaz e todo material necessário está prontamente disponível na sala de cirurgia. Existem algumas desvantagens relacionadas à hipotermia com gelo. A temperatura do centro renal diminui lentamente, geralmente levando 15 a 20 minutos para atingir o nível desejado, e o resfriamento renal em geral não é homogêneo. Além disso, com o advento da cirurgia minimamente invasiva, como a nefrectomia parcial laparoscópica, fica mais difícil atingir a hipotermia.

Outra abordagem para preservação renal *in situ* que não envolve hipotermia é a utilização de vários agentes farmacológicos para prevenção da lesão. Os agentes que foram testados pertencem a quatro categorias básicas: agentes diuréticos, drogas vasoativas, drogas estabilizadoras de membranas e agentes que atuam repondo as concentrações intracelulares de ATP. Foi demonstrado que o medicamento anti-angina trimetazidina aumenta as concentrações intracelulares de ATP.

Vários artigos mostraram efeito protetor contra as lesões de preservação com frio e reperfusão da trimetazidina em rins transplantados (27,28) e contra a isquemia quente (12,15,16). Hauet e colaboradores (27) avaliaram a função renal do rim perfundido de porcos após 48 horas de armazenamento no frio com solução Euro-Collins (EC) mais trimetazidina (EC+TMNZ), com solução padrão EC, ou solução da Universidade de Wisconsin (UW). O autor estudou o efeito da TMZ durante o armazenamento no frio. A adição de TMZ à solução EC melhorou a qualidade da preservação e função tubular renal e forneceu proteção adicional à lesão por reperfusão quando comparada à solução EC ou UW isoladas. Os mesmos investigadores estudaram o efeito da TMZ na função renal e peroxidação lipídica em um rim de porco isolado perfundido (28). A função renal foi significativamente melhor e a peroxidação lipídica menor após preservação com solução de Euro-Collins mais TMZ. Jayle e colaboradores (12) avaliaram o efeito do pré-tratamento com TMZ na lesão causada por isquemia quente durante 45, 60 e 90 minutos e reperfusão em um modelo porcino. O pré-tratamento com TMZ reduziu os efeitos deletérios após 45 minutos e particularmente após 60 e 90 minutos de IQ. Entretanto, o mecanismo exato de ação de TMZ nas células tubulares renais não está esclarecido.

Em nosso estudo, a trimetazidina não mostrou efeito protetor do rim contra lesão I/R. Quando os valores séricos de creatinina foram analisados, não houve diferença estatística entre os grupos de isquemia quente (1) e trimetazidina (3). Entretanto, a creatinina sérica foi mais elevada no grupo 3, comparada ao grupo 2. Quando a depuração de iohexol foi analisada, tanto o

grupo de isquemia quente, como de trimetazidina, apresentaram depurações menores comparados ao grupo de hipotermia. Entretanto, as diferenças entre a isquemia quente e o grupo de trimetazidina não foram tão evidentes.

Algumas limitações possíveis de nosso estudo podem explicar estes resultados, como eventual menor concentração plasmática atingida pela administração oral de trimetazidina; diferentes vias metabólicas envolvidas na produção e consumo de energia pelos néfrons; ou variabilidade das espécies. Apesar das alterações histológicas não serem evidentes no rim do animal do Grupo 3 que apresentou hematoma retroperitoneal, esta complicação cirúrgica pode ter influenciado a função renal. Entretanto, quando este animal foi excluído da análise, o grupo de hipotermia ainda apresentou um resultado melhor do que os outros dois grupos. Também nenhum dos artigos anteriores utilizou um tempo de isquemia quente tão prolongado (120 minutos) como nós fizemos. Este pode ter tido um impacto negativo em nossos resultados.

Nossos resultados contrastam com algumas publicações anteriores, que sugerem um efeito protetor da trimetazidina em rins submetidos à isquemia quente. Maiores casuísticas, com tempos de isquemia diferentes, são necessárias para mostrar definitivamente o papel exato da trimetazidina para proteção renal contra o tempo de isquemia quente.

## CONCLUSÕES

Trimetazidina não mostrou proteção contra lesão renal I/R, comparada à isquemia quente ou hipotermia em um modelo porcino submetido a 120 minutos de isquemia.

## AGRADECIMENTO

Agradecemos a Felipe Rodrigues, Camila Renata Corrêa e José Lucas de Carvalho pela assistência técnica.

## FINANCIAMENTO

Este trabalho foi apoiado pela Fundação para o desenvolvimento da UNESP (FUNDUNESP).

## CONFLITO DE INTERESSE

Não declarado

## ABREVIACÕES

**ANOVA** - análise de variância  
**ATP** - trifosfato de adenosina  
**CEEA** - Comitê de Ética e Experimentação Animal  
**CLioh** - clearance de iohexol  
**EC** - Euro-Collins  
**HPLC** - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência  
**I/R** - Isquemia/reperfusão  
**DPOs** - dias pós-operatórios  
**SCr** - creatinina sérica  
**TMZ** - trimetazidina  
**UNESP** - Universidade Estadual Paulista  
**WU** - solução da Universidade de Wisconsin  
**IQ** - isquemia quente

## REFERÊNCIAS

1. Thompson RH, Frank I, Lohse CM, Saad IR, Fergany A, Zincke H, et al. The Impact of Ischemia Time During Open Nephron Sparing Surgery on Solitary Kidneys: A Multi-Institutional Study. *J Urol.* 2007. 177(2): 471-476.
2. Foyil KV, Ames CD, Ferguson GG, Weld KJ, Fingenshau RS, Venkatesh R, et al. Longterm changes in creatinine clearance after laparoscopic renal surgery. *J Am Coll Surg.* 2008. 206(3): 511-515.
3. Di Sole F. Adenosine and renal tubular function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008. 17(4): 399-407.
4. Wickham JE, Fernando AR, Hendry WF, Whitfield HN, Fitzpatrick JM. Intravenous inosine for ischaemic renal surgery. *Br J Urol.* 1979. 51(6): 437-439.

5. Hansson R, Johansson S, Jonsson O, Pettersson S, Scherstén T, Waldenström J. Kidney protection by pretreatment with free radical scavengers and allopurinol: renal function at recirculation after warm ischemia in rabbits. *Clin Sci*. 1986. 71(3): 245-251.
6. Yang CW, Ahn HJ, Han HJ, Kim WY, Li C, Bang BK, et al. Pharmacological preconditioning with low-dose cyclosporine or FK506 reduces subsequent ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Transplantation*. 2001. 72(11): 1753-1759.
7. Takahira R, Yonemura K, Fujise Y, Hishida A. Dexamethasone attenuates neutrophil infiltration in the rat kidney in ischemia/reperfusion injury: the possible role of nitroxy. *Free Rad Biol Med*. 2001. 31(6): 809-815.
8. Dobashi K, Singh I, Orak JK, Asayama K, Singh AK. Combination therapy of N-acetylcysteine, sodium nitroprusside and phosphoramidon attenuates ischemia-reperfusion injury in rat kidney. *Mol Cell Biochem*. 2002. 240(1-2): 9-17.
9. McAnulty JF, Huang XQ. The effects of administering quinacrine during ultraprofound hypothermia on warm ischemic kidney cortex tissue. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996. 277(2): 691-699.
10. Jayachandran S, Mooppan MM, Chou SY, Kim H. Effects of chlorpromazine on ischemic rat kidney: A functional and ultrastructural study. 1985. 25(4): 386-390.
11. Unal D, Yeni E, Erel O, Bitiren M, Vural H. Antioxidative effects of exogenous nitric oxide versus antioxidant vitamins on renal ischemia reperfusion injury. *Urol Res*. 2002. 30(3): 190-194
12. Jayle C, Favreau F, Zhang K, Doucet C, Goujon JM, Hebrard W, et al. Comparison of protective effects of trimetazidine against experimental warm ischemia of different durations: early and long-term effects in a pig kidney model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007. 292(3): F1082-1093.
13. Mathur VK, Ramsey EW. Comparison of methods for preservation of renal function during ischemic renal surgery. *J Urol*. 1983. 129(1): 163-5.
14. Stanley WC, Lopanschuk GD, Hall JL, McCormack JG. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions: potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res*. 1997. 33(2): 243-257.
15. Sulikowski T, Domanski L, Ciechanowski K, Adler G, Pawlik A, Safranow K, et al. Effect of trimetazidine on xanthine oxidoreductase expression in rat kidney with ischemia--reperfusion injury. *Arch Med Res*. 2008. 39(4): 459-62.
16. Cau J, Favreau F, Tillement JP, Lerman LO, Hauet T, Goujon JM. Trimetazidine reduces early and long-term effects of experimental renal warm ischemia: a dose effect study. *J Vasc Surg*. 2008;47(4): 852-860.
17. Jacobsson L. A method for the calculation of renal clearance based on a single plasma sample. *Clin Physiol*. 1983; 3(4): 297-305.
18. Shihabi ZK, Thompson EM, Constantinescu MS. Iohexol determination by direct injection of serum on the HPLC column. *J Liq Chromatog*. 1993; 16(6): 1289-1296.
19. Thompson RH, Leibovich BC, Lohse CM, Zincke H and Blute ML. Complications of contemporary open nephron sparing surgery: a single institution experience. *J Urol*. 2005; 174(3): 855-858.
20. Novick AC. Renal hypothermia: in vivo and ex vivo. *Urol Clin North Am*. 1983; 10(4): 637-644.
21. Ward JP. Determination of the Optimum temperature for regional renal hypothermia during temporary renal ischaemia. *Br J Urol* 1975; 47(1): 17-24.
22. Laven BA, Orvieto MA, Chuang MS, Ritch CR, Murray P, Harland RC et al: Renal tolerance to prolonged warm ischemia time in a laparoscopic versus open surgery porcine model. *J Urol*. 2004; 172(6 Pt 1): 2471-2474.
23. Baldwin DD, Maynes LJ, Berger KA, Desai PJ, Zuppan CW, Zimmerman GJ et al. Laparoscopic warm renal ischemia in the solitary porcine kidney model. *Urology* 2004; 64(3): 592-597.
24. Orvieto MA, Tolhurst SR, Chuang MS, Lyon MB, Ritch CR, Rapp DE, et al. Defining maximal renal tolerance to warm ischemia in porcine laparoscopic and open surgery model. *Urology*. 2005; 66(5):1111-1115.
25. Schoeppler GM, Klippstein E, Hell J, Häcker A, Trojan L, Alken P, Michel MS. Prolonged cold ischemia time for laparoscopic partial nephrectomy with a new cooling material: freka-gelice--a comparison of four cooling methods. *J Endourol*. 2010; 24(7):1151-4.
26. Guerra R, Leonardi EP, Otsuka RA, Quitzan J, Kawano PR, Yamamoto HA, et al. Cold renal ischemia: comparison of efficacy between two techniques of cooling, in a swine model. *J Endourol*. 2010; 24(3):445-449.
27. Hauet T, Mothes D, Goujon JM, Caritez JC, Carretier M, le Moyec L, et al. Trimetazidine prevents renal injury in the isolated perfused pig kidney exposed to prolonged cold ischemia. *Transplantation*. 1997 15;64(7):1082-6.

28. Hauet T, Baumert H, Mothes D, Germonville T, Caritez JC, Carretier M, et al. Lipid peroxidation after cold storage and normothermic reperfusion: the effect of trimetazidine. *Transpl Int* 1998; 11 (Suppl 1): S408-S409.

---

*Submetido para publicação em:  
24 de Janeiro de 2011*

---

*Aceito para publicação após revisão em:  
11 de Maio de 2011*

---

**Endereço para correspondência:**

Dr. Leonardo de A. dos S. Abreu  
Serviço de Urologia - Hospital Universitário  
Pedro Ernesto  
Boulevard 28 de Setembro, 77 / 5º andar  
Rio de Janeiro, RJ, 20551-031, Brazil  
Telephone: + 55 21 2587-6223  
E-mail: leo.abreu@terra.com.br

## Metástase uretral não diagnosticada de câncer de pênis ou uma segunda doença maligna? Um dilema!

Rohit Kathpalia, Apul Goel, Bhupendra Pal Singh

*Departamento de Urologia, Universidade de Medicina Chhatrapati Shahuji Maharaj, Lucknow*

Um homem de 76 anos apresentou estenose da uretra bulbar e foi submetido à dilatação uretral e orientado a realizar auto-dilatação uretral. Quatro meses depois ele observou uma lesão ulcerativa na glândula do pênis e a biópsia revelou carcinoma verrucoso. O paciente foi tratado por penectomia parcial. As margens da ressecção estavam livres do tumor. Dois meses após a cirurgia, o paciente apresentou novamente diminuição do jato urinário. O exame físico revelou meato uretral normal e havia edema endurecido na área média do períneo, sugestiva de cálculo uretral. Na uretrografia retrógrada observava-se um defeito de enchimento irregular na uretra peno-bulbar (Figura 1).

A cistoscopia foi inconclusiva, pois apenas uma superfície da lesão era visível e estava muito coberta por sedimento. Tendo em vista a idade avançada e a doença localizada passível de remoção, o paciente foi submetido a excisão da massa e uretostomia perineal permanente. O exame histopatológico da massa mostrou epitélio escamoso hiperqueratinizado estratificado, apresentando acantose e papilomatose, sugestivo de carcinoma verrucoso (estádio T2).

### COMENTÁRIOS

O paciente foi submetido a tratamento bem sucedido do tumor com margens livres. O envolvimento uretral subsequente (lesão não diagnosticada) no câncer de pênis é incomum. Sabe-se que os tumores uretrais geralmente originam-se em áreas de estenose uretral (1). É discutível se este paciente desenvolveu uma segunda doença maligna independente ou se era uma metástase do câncer do pênis, pois os tumores nestes dois locais

apresentavam natureza escamosa. Entretanto, a metástase parece mais provável devido ao curto intervalo, de apenas dois meses, entre a penectomia parcial e o desenvolvimento da lesão uretral. Alguns fatores etiológicos para câncer peniano, assim como para neoplasias uretrais são similares, como a infecção por HPV (2). Entretanto, não encontramos nenhum relato de co-associação entre estes dois cânceres na literatura.

O câncer uretral é uma condição incomum. A apresentação é variável e inclui sangramento uretral, obstrução do fluxo urinário e fistula perineal uretrocutânea (3). A investigação de escolha é controversa, apesar da maioria dos autores atualmente acreditar que a melhor imagem é a da RNM nestes casos (4). Nós também temos



**Figura 1:** Uretrografia retrógrada mostrando enchimento irregular do contraste da uretra peno-bulbar.



**Figura 2:** RNM da uretra mostrando lesão com sinal de intensidade heterogênea, isointensa em T1 Wis e hipointensa em T2 Wis na uretra peno-bulbar com leve intensificação periférica pós-contraste.

experiência semelhante e consideramos as imagens de RNM (Figura 2) superiores às da TC. O paciente foi tratado com uma excisão local ampla, que é o tratamento padrão para doença localizada.

#### REFERÊNCIAS

1. Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L, Herr HW: Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. *Urology*. 1999; 53: 1126-32.
2. Varma VA, Sanchez-Lanier M, Unger ER, Clark C, Tickman R, Hewan-Lowe K, et al.: Association of human papillomavirus with penile carcinoma: a study using polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Hum Pathol*. 1991; 22: 908-13.
3. Ramada Benlloch F, Eres Sáez F, Gonzalvo Pérez V, Navalón Verdejo P, Sabater Marco V, Marqués Vidal E, et al.: Primary carcinoma of the male urethra: re-view of the literature and presentation of a new case. *Arch Esp Urol*. 1992; 45: 565-8.
4. Vapnek JM, Hricak H, Carroll PR: Recent advances in imaging studies for staging of penile and urethral carcinoma. *Urol Clin North Am*. 1992; 19: 257-66.

#### Correspondence address:

Dr. Apul Goel  
 Professor, Dept of Urology  
 Chhatrapati Shahuji Maharaj Medical University,  
 Formerly King George Medical College,  
 Lucknow, 226003, India  
 Fax: + 91 983 918-1465  
 E-mail: goelapul1@rediffmail.com

---

## 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

## CALCULOSE URINÁRIA

---

### **Avulsão ureteral durante o tratamento ureteroscópico contemporâneo do cálculo: “a avulsão da bainha”**

Ordon M, Schuler TD, Honey RJ

*Divisão de Urologia, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canadá.*

J Endourol. 2011; 25: 1259-62

A avulsão ureteral durante o tratamento ureteroscópico do cálculo é extremamente rara. Até o presente, diversas publicações que relataram avulsão foram associadas a “extração às cegas por cesta” sob fluoroscopia e com o uso da sonda de cesta de Dormia. Felizmente, apesar do número crescente de casos de ureterosopia, a taxa de avulsão ureteral permanece baixa. Isto se deve em parte devido às melhorias na tecnologia dos ureteroscópicos e nos dispositivos de manipulação dos cálculos. Apresentamos 3 casos recentes de avulsão ureteral encaminhados ao nosso centro para tratamento. Em nosso conhecimento, estes casos representam a primeira descrição publicada de avulsão aonde o ureteroscópico penetrou o ureter intramural, levando a avulsão de toda a extensão do ureter. A avulsão ocorre tanto proximalmente quanto distalmente, permanecendo uma certa extensão do ureter presa ao ureteroscópio. Chamamos este mecanismo de avulsão “da bainha”. Descrevemos o mecanismo mais provável desta lesão, e sugestões de como preveni-la e como liberar o ureteroscópio, caso ele fique preso no ureter intramural.

### **Comentário Editorial**

Os autores identificaram um novo mecanismo de lesão do ureter durante a ureterosopia com aparelho semi-rígido. Propõem que a força ascendente excessiva aplicada ao ureteroscópio semi-rígido leva à impactação do aparelho no ureter intramural. A retirada do mesmo leva a avulsão do ureter intramural na bexiga, seguida pela avulsão da JUP após a extração posterior do aparelho, deixando um segmento ureteral como uma “bainha numa espada”. Os autores discutem o potencial que esta complicação pode ocorrer com o uso de bainhas maiores para acesso ureteral. Comentam que o revestimento hidrofílico pode prevenir tal lesão. Entretanto, é possível que, se o acesso da bainha ureteral está “muito rente” em direção ascendente, ao final de um procedimento longo, no qual a cobertura hidrofílica não está mais “molhada”, pode haver resistência significativa durante a retirada da bainha. Os autores propõem que o uso de fio guia de segurança pode auxiliar a prevenir a “impactação” do ureteroscópio no ureter. Propõem o uso de ureteroscópio flexível acima dos vasos ilíacos, e lubrificação da haste proximal do ureteroscópio semi-rígido caso se planeje avançar além dos vasos ilíacos. Os autores também enfatizam que deve-se evitar o uso excessivo de força para cima com o ureteroscópio semi-rígido. Por último, sugerem que, caso se observe ureteroscópio impactado, pode-se tentar inserir um segundo endoscópio ao longo do outro, e utilizar o laser holmium para incisar o orifício ureteral.

**Dr. Manoj Monga**

*Diretor, Stevan B. Strem Center for  
Endourology & Stone Disease  
Glickman Urological & Kidney Institute  
The Cleveland Clinic  
Cleveland, Ohio, EUA  
E-mail: endourol@yahoo.com*

**Estudo global do consultório de pesquisa clínica da sociedade endourológica de nefrolitotomia percutânea sobre NLPC: cálculos coraliformes versus não coraliformes.**

Desai M, De Lisa A, Turna B, Rioja J, Walfridsson H, D'Addessi A, Wong C, Rosette On Behalf Of The Croes Pcnl Study Group J

*Departamento de Urologia, Muljibhai Patel Urological Hospital, Nadiad, India*

J Endourol. 2011; 25: 1263-8

**Objetivo:** O estudo comparou as características e resultados de pacientes com cálculos coraliformes ou não-coraliformes tratados por nefrolitotomia percutânea (NLPC) no Estudo Global de Consultório de Pesquisa Clínica da Sociedade Endourológica (CROES) sobre NLPC.

**Pacientes e Métodos:** Ao longo de 1 ano foram coletados os dados de pacientes consecutivos tratados em 96 centros distribuídos no mundo. Foram comparadas as seguintes variáveis dos pacientes com cálculos coraliformes ou não: prevalência nacional, características do paciente, método de acesso, frequência e resultados das punções incluindo taxa de sangramento, tempo de cirurgia e duração da hospitalização.

**Resultados:** Dados de 5335 pacientes estiveram disponíveis; 1466 (27,5%) com cálculos coraliformes e 3869 (72,5%) com cálculos não coraliformes. A apresentação dos cálculos coraliformes variou nos diferentes centros, entre 67% na Tailândia e 13% na Argentina. As frequências de procedimentos prévios foram semelhantes entre os grupos, mas a litotripsia por ondas de choque foi menos comum em pacientes com cálculos coraliformes do que com cálculos não-coraliformes (16,8% vs 22,6%) e as culturas de urina pré-operatórias positivas foram mais frequentes em pacientes com cálculos coraliformes do que com não-coraliformes (23,4% vs 13,1%). Os pacientes com cálculos coraliformes foram mais frequentemente submetidos a múltiplas punções do que aqueles com cálculos não coraliformes (16,9% vs 5,0%). Nos pacientes com cálculos coraliformes, em relação aos não-coraliformes, febre pós-operatória, sangramento e necessidade de transfusão sanguínea foram mais frequentes; o tempo médio de cirurgia e a duração da hospitalização foram mais longos, enquanto a proporção de pacientes que permaneceu livre de cálculos foi inferior (56,9% vs 82,5%).

**Conclusões:** A proporção de pacientes com cálculos coraliformes varia amplamente entre os centros. As taxas livre de cálculos foram inferiores, as complicações foram mais frequentes e o tempo operatório e de hospitalização foram maiores em pacientes com cálculos coraliformes.

**Comentário Editorial**

Os achados deste estudo não foram inesperados: os cálculos coraliformes representam desafio único ao endourológico, com taxas antecipadas maiores de complicações e inferiores de sucesso. Entretanto, o estudo demonstra claramente que apesar das taxas de complicações terem sido maiores e os tempo de cirurgia e hospitalização mais longos, eles não foram proibitivos. A NLPC permanece como ótima opção de tratamento dos cálculos coraliformes. As informações obtidas são úteis para aconselhamento dos pacientes sobre os riscos contemporâneos da NLPC, e as taxas antecipadas de sucesso e recuperação. Apesar dos autores relataram que os cálculos coraliformes são mais comuns em mulheres e com maior positividade de cultura de urina, eles não descrevem as análises dos cálculos. Seria útil avaliar se o risco de complicações infecciosas é maior em pacientes com cálculos de estruvita. A utilização relativamente baixa de múltiplos acessos para cálculos coraliformes reflete a alta utilização de endoscópios flexíveis e procedimentos conjuntos como ureteroscopia flexível e LECO. Os autores não relatam a porcentagem de pacientes que realmente foram submetidos a estes procedimentos. Os que advogam o uso de acessos múltiplos concluiriam que a baixa taxa livre de cálculos de 57% poderia ter sido melhorada com o uso dos acessos múltiplos.

**Dr. Manoj Monga**  
Director, Stevan B. Strem Center for  
Endourology & Stone Disease  
Glickman Urological & Kidney Institute  
The Cleveland Clinic  
Cleveland, Ohio, USA  
E-mail: endourol@yahoo.com

## ENDOUROLOGIA & LAPAROSCOPIA

---

### **Cirurgia laparoendoscópica com um único acesso em Urologia: Análise mundial multi-institucional de 1076 casos**

Kaouk JH, Autorino R, Kim FJ, Han DH, Lee SW, Yinghao S, Cadeddu JA, Derweesh IH, Richstone L, Cindolo L, Branco A, Greco F, Allaf M, Sotelo R, Liatsikos E, Stolzenburg JU, Rane A, White WM, Han WK, Haber GP, White MA, Molina WR, Jeong BC, Lee JY, Linhui W, Best S, Stroup SP, Rais-Bahrami S, Schips L, Fornara P, Pierorazio P, Giedelman C, Lee JW, Stein RJ, Rha KH

*Glickman Urological & Kidney Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA*

Eur Urol. 2011; 60: 998-1005

**Fundamentos:** A laparoendoscopia utilizando um único acesso (LESS: laparoendoscopic single-site surgery) tem ganho popularidade na urologia nos últimos anos.

**Objetivo:** Relatar uma grande série multi-institucional de LESS em urologia.

**Desenho, instalações e Participantes:** Casos consecutivos de LESS foram realizados entre agosto de 2007 e novembro de 2010 em 18 instituições participantes e foram incluídos nesta análise retrospectiva.

**Intervenção:** Cada grupo realizou uma variedade de procedimentos LESS de acordo com seu protocolo, dados de inclusão e técnicas.

**Medidas:** Foram reunidos e analisados os dados demográficos, principais parâmetros de resultados perioperatórios e informações relativas a técnica cirúrgica. Conversões para laparoscopia com acessos reduzidos, laparoscopia convencional ou cirurgia aberta foram avaliadas, assim como as complicações intra e pós-operatórias.

**Resultados e Limitações:** No geral, 1076 pacientes foram incluídos na análise. O procedimento mais comum foi a cirurgia extirpativa ou ablativa no trato urinário superior. O robô da Vinci foi utilizado para operar 143 pacientes (13%). Foi mais comumente utilizada uma técnica de um único acesso e o umbigo foi o acesso mais comum. No geral, o tempo operatório foi de 160±93 minutos, e a perda estimada de sangue foi de 148±234 mL. O comprimento da incisão da pele no fechamento foi de 3,5±1,5 cm. O tempo médio de hospitalização foi de 3,6±2,7 dias com uma escala analógica visual de dor na alta de 1,5±1,4. Utilizou-se uma entrada adicional em 23% dos casos. A taxa geral de conversão foi de 20,8%; 15,8% dos pacientes foram convertidos para laparoscopia com entradas reduzidas, 4% a laparoscopia convencional/cirurgia robótica e 1% a cirurgia aberta. A taxa de complicações intra-operatórias foi de 3,3%. As complicações pós-operatórias, na maioria de baixo grau, foram observadas em 9,5% dos casos.

**Conclusões:** Este estudo fornece uma visão global da evolução da LESS no campo da cirurgia urológica minimamente invasiva. Uma grande variedade de procedimentos tem sido eficazmente realizada, primariamente em centros de ensino, por diversos sistemas de saúde ao redor do mundo. Como a LESS é realizada

por cirurgiões laparoscópicos experientes, o risco de complicações permanece baixo quando se aplicam critérios de seleção de pacientes restritos.

### **Comentário Editorial**

A LESS (Laparoendoscopic single-site surgery) em urologia tem evoluído e este artigo demonstra a rápida velocidade de adoção desta técnica minimamente invasiva no mundo.

1076 pacientes foram incluídos para análise entre agosto de 2007 e novembro de 2010 em 18 instituições participantes. Diferentes “ports” e instrumentos foram utilizados, mas o tema comum parece ser a evolução da técnica cirúrgica e da experiência dos urologistas laparoscopistas que realizam estes procedimentos.

O tempo operatório geral foi de  $160 \pm 93$  minutos e a perda estimada de sangue foi de  $148 \pm 234$  mL. O comprimento da incisão da pele no fechamento foi de  $3,5 \pm 1,5$  cm. O tempo médio de hospitalização foi de  $3,6 \pm 2,7$  dias, com uma escala VAS de dor na alta de  $1,5 \pm 1,4$ .

Foi escolhida a técnica de acesso único em 77% dos casos e o umbigo foi o local de acesso mais frequente (71% dos casos). Nos casos aonde se utilizou um único acesso, 46% utilizaram um dispositivo doméstico e 54% utilizaram um dispositivo disponível comercialmente. Utilizou-se uma entrada adicional em 23% dos casos. Em 34% destes, utilizou-se uma entrada extra de 2 a 3 mm, enquanto nos 66% dos casos restantes, utilizou-se uma entrada adicional de 5 a 12 mm. A taxa global de conversão foi de 20,8% , e 15,8% dos casos foram convertidos para laparoscopia com entradas reduzidas, 4% a laparoscopia convencional ou cirurgia robótica, e 1% a cirurgia aberta. As razões para conversão foram: dissecação difícil (37% dos casos convertidos), falha de progressão (21%), sangramento (25%), sutura difícil (11%), retração difícil (3%) e acesso difícil (3%).

A taxa de complicação intra-operatória foi de 3,3%, com necessidade de conversão para cirurgia aberta em 3 casos e laparoscopia em 5 casos.

Conforme os autores concluíram, os resultados demonstram que muitos procedimentos podem ser eficientemente executados com segurança por diferentes técnicas de LESS em uma variedade de instalações hospitalares. Sem dúvida, são fundamentais uma sólida base cirúrgica laparoscópica e critérios estritos de seleção de pacientes para a realização de LESS com sucesso.

***Dr. Fernando J. Kim***

*Chefe de Urologia, Denver Health Med. Ctr.*

*Professor Associado, University of*

*Colorado Health Sciences Center*

*Diretor do Departamento de Oncologia Urológica*

*Minimamente Invasiva, UCHSC*

*Denver, Colorado, EUA*

*E-mail: fernando.kim@dhha.org*

### **Tendências contemporâneas na nefrectomia devido a carcinoma de células renais nos Estados Unidos: resultados de uma coorte populacional**

Kim SP, Shah ND, Weight CJ, Thompson RH, Moriarty JP, Shippee ND, Costello BA, Boorjian SA, Leibovich BC

*Departamento de Urologia, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA.*

J Urol. 2011; 186: 1779-85

**Objetivo:** Apesar dos benefícios quanto ao resultado funcional da função renal e de eficácia semelhante oncológica da nefrectomia parcial para carcinoma de células renais, estudos prévios mostraram uso reduzido acentuado da nefrectomia parcial. Descrevemos as tendências nacionais de nefrectomia parcial e radical utilizando uma coorte populacional contemporânea.

**Materiais e Métodos:** Utilizando o Nationwide Inpatient Sample de 2003 a 2008, identificamos 188.702 pacientes tratados por nefrectomia parcial ou radical para carcinoma de células renais num total de 1755 hospitais. Utilizou-se regressão logística multivariada para avaliar as associações independentes entre pacientes e características hospitalares da nefrectomia parcial. Foram realizadas pós-estimativas a partir de regressão logística multivariada para certificar-se da probabilidade prevista anual de nefrectomia parcial de acordo com a característica hospitalar. **Resultados:** No geral, 149.636 (79,3%) e 39.066 pacientes (20,7%) foram submetidos a nefrectomia radical e parcial para carcinoma de células renais, respectivamente. O uso de nefrectomia parcial aumentou cada ano de 16,8% em 2003 para 25,1% em 2008 ( $p$  para tendência  $< 0,001$ ). Na análise multivariada, os pacientes mais provavelmente seriam submetidos a nefrectomia parcial em hospitais de ensino (OR 1,31,  $p < 0,001$ ) e urbanos (OR 1,13,  $p = 0,05$ ) do que em hospitais não de ensino e rurais, respectivamente. Cada quartil de volume anual mais alto de nefrectomia foi associado a maiores tendências de nefrectomia parcial em comparação com o menor quartil (OR 1,21,  $p < 0,001$ ). Apesar do uso anual previsto de nefrectomia parcial ter aumento em todos os hospitais, as diferenças do uso anual de nefrectomia parcial por status de ensino, local (urbano vs rural) e volume de casos persistiu ao longo do tempo.

**Conclusões:** Apesar do uso de nefrectomia parcial para carcinoma de células renais estar aumentando nacionalmente em todos os hospitais, os hospitais acadêmicos e urbanos, assim como aqueles com volumes mais altos de nefrectomia continuam a mostrar um maior uso de nefrectomia parcial para carcinoma de células renais.

### **Comentário Editorial**

Desde o desenvolvimento da laparoscopia em urologia, nós evoluímos da nefrectomia aberta para a nefrectomia aberta parcial e para nefrectomia laparoscópica radical, e a seguir para nefrectomia laparoscópica poupadora de néfrons e para a técnica atual ablativa. Este estudo demonstra um aumento nacional do uso de NP como opção cirúrgica aceitável para CCR. Enquanto a taxa anualizada de NP por 100.000 indivíduos aumentou 90% de 2003 para 2008, houve um aumento correspondente de 49% de NP e uma diminuição de NR proporcional em todas as cirurgias renais para CCR em nosso estudo. Estudos prévios do SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) e do National Kidney Cancer Database mostraram acentuado subuso de NP para pequenas massas renais, posteriormente confirmados por outros estudos utilizando o NIS de 1998 a 2002.

Este estudo sugere que existe um aumento gradual do uso de NP para CCR nacional. Enquanto a NP é mais provavelmente realizada em hospitais com maior volume cirúrgico, nos hospitais urbanos e de ensino, de 2003 a 2008, a taxa anual de aumento foi semelhante em hospitais previamente identificados como subutilizadores de NP. Hospitais com baixo volume, não de ensino e rurais continuaram a apresentar aumento gradual anual previsto de NP com o tempo.

A dificuldade e a curva de aprendizado da nefrectomia laparoscópica parcial podem ensinar diretamente as técnicas de ablação de pequenas massas renais e discutir outros aspectos, já que os resultados oncológicos parecem comparáveis as técnicas poupadoras de néfrons.

**Dr. Fernando J. Kim**  
*Chefe de Urologia, Denver Health Med. Ctr.*  
*Professor Associado, University of*  
*Colorado Health Sciences Center*  
*Diretor do Departamento de Oncologia Urológica*  
*Minimamente Invasiva, UCHSC*  
*Denver, Colorado, EUA*  
*E-mail: fernando.kim@dhha.org*

## IMAGEM

---

### **Cálculos ureterais distais: seguimento ultrassonográfico**

Moesbergen TC, de Ryke RJ, Dunbar S, Wells JE, Anderson NG

*Departamento de Radiologia, Christchurch Hospital, 2 Riccarton Ave, Christchurch, Canterbury 8011, Nova Zelândia.*

Radiology. 2011; 260: 575-80

**Objetivo:** Avaliar a precisão do seguimento ultrassonográfico (US) dos cálculos do ureter distal utilizando tomografia computadorizada (TC) e radiografia convencional (rins, ureteres e bexiga) como padrões de referência.

**Materiais e Métodos:** O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Regional e foram obtidos consentimentos informados por escrito. 158 pacientes com cálculos ureterais sintomáticos diagnosticados por TC, aos quais se solicitou seguimento por imagem, foram admitidos no estudo a partir de Fevereiro de 2006 até Dezembro de 2008. Seis foram excluídos por não atingirem os critérios de entrada. Completaram o protocolo com imagem padrão adequada de referência 121 homens (idade média 49 anos, variando de 20 a 91 anos), e 31 mulheres (idade média 44 anos, variando de 34 a 77 anos). A ultrassonografia transabdominal dirigida foi realizada coincidentemente com a TC de seguimento (n=92) ou radiografia (n=60), e a avaliação US comparou prospectivamente a sensibilidade e a especificidade. A análise estatística foi realizada com o teste  $X^2$ , teste T ou teste t pareado, conforme apropriado.

**Resultados:** Os resultados de 9 exames ultrassonográficos foram não diagnósticos devido à visualização inadequada do ureter e, entre esses, dois casos mostraram cálculos distais residuais. Dentre os 143 pacientes, 33 apreentaram cálculos distais residuais, todos visualizados pela US. Incluindo exames US não diagnósticos, houve apenas um caso de falso-positivo, levando a sensibilidade de 94,3% (95% Intervalo de Confiança (CI): 80,8%, 99,3%) e especificidade de 99,1% (95% CI: 95,3%, 100%). Todos os cálculos mostraram-se hiperecóticos com sombra acústica posterior. Achados diagnósticos adicionais incluíram presença de rim hipocóico e artefato de cintilação. O comprimento médio dos cálculos foi de 7,2 mm  $\pm$  2,6 (desvio padrão) (variação, 4-18 mm). O comprimento ureteral médio visualizado foi 36,4 mm (variação, 12-77 mm), estando os cálculos

posicionados numa média de 13,1 mm  $\pm$  11,1 (variação, 0-40 mm) a partir da junção ureterovesical (JUV). Os resultados não diagnósticos ocorreram mais frequentemente com volume vesical de 110 mL ou menos (8 (16%) de 50 vs 1 (1%) de 102, P=.0009).

Conclusão: Cálculos ureterais a até 35 mm da JUV podem ser seguidos com precisão pela ultrassonografia transabdominal, reduzindo substancialmente a carga de irradiação do paciente.

### **Comentário Editorial**

O uso de TC sem contraste para seguimento de cálculos do trato urinário é preocupante, pois esta doença em geral atinge comumente população relativamente jovem. Recentemente desenvolveu-se protocolo de TC com baixa irradiação para seguimento do trato urinário. A dose de radiação efetiva aplicada ao paciente varia de 8-10 mSv no protocolo padrão de TC sem contraste, de 3-5 mSv para protocolo de TC com baixa dose e de 0,5 a 1,2 mSv para radiografias convencionais do abdome.

Este estudo retrospectivo mostra que, em pacientes com cálculos ureterais impactados previamente identificados por TC, a US isolada pode ser útil para o seguimento, permitindo a detecção de cálculos ureterais residuais distais. A US mostrou alta sensibilidade e especificidade quando comparada com a TC sem contraste e com a radiografia abdominal convencional. Cálculos a até 35 mm da junção ureterovesical, maiores do que 4 mm (comprimento médio dos cálculos residuais = 7,2 mm) foram melhor detectados em pacientes não obesos com distensão vesical adequada (150-200 mL).

A ultrassonografia (US) é técnica segura, não invasiva, que pode detectar obstrução urinária aguda devido a cálculo ureteral. Por ser técnica dependente do operador e como a maior parte do comprimento ureteral é frequentemente obscurecida pelos gases intestinais, sua acurácia para detecção de cálculos ureterais varia de 4-83%. A ultrassonografia colorida por Doppler é útil como exame complementar, quando a presença de cálculo ureteral está associada a um artefato específico chamado de “artefato de cintilação”. A identificação de jato ureteral anormal é outro achado útil, do Doppler colorido, para a caracterização de cálculo ureteral distal. Em obesos, pacientes desidratados ou naqueles com bexiga vazia, a ultrassonografia transvaginal ou transretal também podem ser complementos úteis para a detecção do cálculo ureteral distal.

**Dr. Adilson Prando**

*Chefe do Departamento de Radiologia e  
de Diagnóstico por Imagem  
Hospital Vera Cruz  
Campinas, São Paulo, Brasil  
E mail: adilson.prando@gmail.com*

### **Avaliação dos tumores do trato urinário superior pela fase venosa portal da MDCT: um estudo de caso controlado.**

Kupershmidt M, Margolis M, Jang HJ, Massey C, Metser U

*Joint Department of Medical Imaging, University Health Network, Mount Sinai Hospital and Women's College Hospital, University of Toronto, 610 University Ave, Toronto, ON M5G 2M9, Canadá.*

AJR Am J Roentgenol. 2011; 197: 424-8

Objetivo: O propósito deste artigo é o de avaliar a detecção e a taxa de previsão negativa dos tumores do trato urinário superior com via urinária não opacificada, observados na fase venosa portal da MDCT.

**Materiais e Métodos:** Este estudo retrospectivo controlado de casos incluiu 20 pacientes com tumores do trato urinário superior e 40 controles pareados quanto à idade e sexo. Todos os estudos foram avaliados independentemente por dois revisores que determinaram se cada um dos 4 segmentos do trato urinário superior podia ser completamente visualizado e se o tumor estava presente ou ausente. Para cada tumor, os revisores caracterizaram seus aspectos morfológicos (isto é, massa infiltrativa ou polipóide, espessamento urotelial e hidroureter ou hidronefrose associados).

**Resultados:** A taxa de detecção de dois segmentos proximais do trato urinário superior foi significativamente maior do que a dos segmentos distais ( $p < 0,001$ ). Para cada trato urinário superior, a sensibilidade, especificidade e o valor preditivo negativo da fase venosa portal da MDCT para detecção de tumores foram de 95%, 97% e 100%, respectivamente. O valor preditivo positivo para uma prevalência populacional estimada de 0,0005-0,004 foi de 0,6-4,8%. As características morfológicas significativas da presença de tumor incluíram espessamento urotelial e pequena massa polipóide. A concordância interobservador para todas as características foi boa ou muito boa, exceto para concordância moderada em relação ao espessamento urotelial envolvendo o ureter ( $k=0,60$ ).

**Conclusão:** É alta a taxa de detecção de tumores do trato urinário superior na fase venosa portal não opacificada. Ainda, na ausência de características morfológicas sugestivas de malignidade urotelial, a presença de ureter com aparência normal pode ser conclusiva.

### **Comentário Editorial**

A urografia por tomografia computadorizada com multidetector de 3 fases (MDCTU = three phase multidetector computed tomography urography) tem se tornado o método de escolha para investigação de pacientes com hematúria. A MDCT de 3 fases apresenta um protocolo completo que inclui a fase sem contraste (através do abdome e da pelve), fase nefrográfica/portal (através dos rins) e fase excretora (através do abdome e da pelve). O protocolo completo é necessário quando se busca todas as possíveis causas de hematúria: cálculos, alterações vasculares, parenquimatosas ou uroteliais. Em pacientes com obstrução ureteral, a excreção retardada do contraste pelos rins impede a opacificação do ureter e algumas vezes a fase excretora deve ser adiada ou mesmo repetida. A quantidade total de irradiação efetiva aplicada aos pacientes ao se utilizar o protocolo de 3 fases varia de 15-18 mSV.

Os autores deste estudo retrospectivo controlado de casos sugerem que a fase venosa nefrográfica/portal da MDCT-urografia, obtida 70-90 segundos após a injeção endovenosa do contraste, tem alto valor preditivo positivo e valor preditivo negativo (VPN) para detecção de tumores no trato urinário superior, com sensibilidade, especificidade e VPN globais de 95%, 97% e 100%, respectivamente. Outra sugestão dos autores é a de que, mesmo quando não opacificado, as chances da presença de malignidade em ureter de aparência normal são baixas, e a taxa de identificação de tumores do trato urinário superior ainda é alta.

Qualquer tentativa de reduzir a quantidade total de irradiação da MDCT-urografia deve ser incentivada, mas alguns pontos deste relato merecem comentários. Como na fase nefrográfica apenas ambos os rins são visualizados, conseqüentemente avalia-se apenas o sistema pielocalicial e a porção superior do ureter. Conforme apontado pelos autores, as imagens das porções média e distal dos ureteres não são obtidas. Em nossa instituição, obtemos aquisição completa abdomino-pélvica durante a fase portal/nefrográfica somente em pacientes que apresentam hidronefrose e hidroureter na fase sem contraste. Em tais situações, toda a superfície urotelial é avaliada e o câncer urotelial é prontamente diagnosticado. Entretanto, a fase excretora ainda é necessária para obter imagens da unidade excretora contralateral devido à eventual presença de tumor multifocal, mas não há necessidade de aquisição posterior retardada abdomino-pélvica.

Adicionalmente, em nossa experiência, a ausência de anormalidades na fase portal de um ureter de aparência normal nem sempre significa ausência de tumor. Ocasionalmente, pequenas lesões uroteliais podem passar despercebidas na fase nefrográfica e podem ser retrospectivamente identificadas de acordo com os achados na fase excretora.

**Dr. Adilson Prando**

Head, Department of Radiology and  
Diagnostic Imaging, Vera Cruz Hospital  
Campinas, São Paulo, Brasil  
E-mail: adilson.prando@gmail.com

## PATOLOGIA

---

### **Escore 7 de Gleason na biópsia por agulha: relação do padrão primário 3 ou 4 com o estágio patológico e progressão após prostatectomia radical**

Amin A, Partin A, Epstein JI

*Departamento de Patologia, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA*

J Urol. 2011; 186: 1286-90

**Objetivo:** Existem apenas poucas publicações contraditórias avaliando se, em material de biópsia, os escores de Gleason 4+3=7 têm pior prognóstico do que 3+4=7 para prever o estágio patológico e a recidiva bioquímica. Os estudos mais antigos são anteriores ao uso do sistema de graduação de Gleason modificado em 2005.

**Materiais e Métodos:** Estudo retrospectivo de 1.791 casos de biópsias de próstata, com escore 7 de Gleason, para determinar se a separação desse escore em 3+4 vs 4+3 tem significado prognóstico nos dias de hoje.

**Resultados:** Não houve diferença em relação à idade dos pacientes, antígeno prostático específico pré-operatório, porcentagem máxima de tumor por core ou número de cores positivos entre os escores de Gleason 3+4=7 e escore de Gleason 4+3=7. O escore de Gleason 4+3=7 mostrou correlação total com o estágio patológico (confinado ao órgão, extensão focal extra-prostática, extensão extra prostática não focal, invasão da vesícula seminal/ metástases em linfonodos,  $p=0,005$ ). Na análise multivariada do escore de Gleason 4+3=7 ( $p=0,03$ ), o número de cores positivos ( $p=0,002$ ), porcentagem máxima de câncer por core ( $p=0,006$ ) e antígeno prostático sérico pré-operatório ( $p=0,03$ ) correlacionaram-se ao estágio patológico. O escore de Gleason 4+3=7 na biópsia também está associado a aumento do risco de progressão bioquímica após prostatectomia radical ( $p=0,0001$ ). Na análise multivariada, o escore de Gleason 4+3=7 ( $p=0,001$ ), a porcentagem máxima de câncer por core ( $p<0,0001$ ) e antígeno prostático específico pré-operatório ( $p<0,0001$ ), mas não o número de cores positivos, correlacionaram-se com a progressão após a prostatectomia radical.

**Conclusões:** O estudo demonstra ainda mais que o escore 7 de Gleason não deve ser considerado um grupo homogêneo para finalidade de tratamento de doença e prognóstico.

### **Comentário Editorial**

A importância da graduação do carcinoma da próstata é evidenciada pelo fato de ser utilizada em todos os normogramas para previsão de estágio patológico e progressão bioquímica após prostatectomia radical. O escore de Gleason pode ser utilizado para definir os grupos de prognóstico.

As combinações do escore de Gleason mais frequentes que definem os grupos prognósticos são 2-4, 5-6 e 8-10. O escore de Gleason 7 pode resultar dos padrões 3+4 ou 4+3. Há dados conflitantes em relação à diferença de prognóstico do escore de Gleason 7 na biópsia, dependendo do padrão primário ser 3 ou 4 (1,2).

O estudo da John Hopkins, baseado em grande número de pacientes, mostrou que o escore 7 de Gleason não deve ser considerado um grupo homogêneo, para finalidade de tratamento da doença e prognóstico. Não houve diferença em relação à idade do paciente, antígeno prostático específico sérico pré-operatório, porcentagem máxima de tumor por core ou número de cores positivos entre os escores de Gleason 3+4=7 e escore de Gleason 4+3=7. Entretanto, o escore de Gleason 4+3 mostrou diferença estatística significativa na correlação com o estágio patológico e na análise multivariada um aumento do risco de progressão bioquímica após a prostatectomia radical.

### Referências

1. Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, Epstein JI: Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? *J Urol.* 2002; 167: 2440-2.
2. Grober ED, Tsihlias J, Jewett MA, Sweet JM, Evans AJ, Trachtenberg J, et al.: Correlation of the primary Gleason pattern on prostate needle biopsy with clinico-pathological factors in Gleason 7 tumors. *Can J Urol.* 2004; 11: 2157-62.

**Dr. Athanase Billis**

*Professor Titular de Patologia  
Universidade Estadual de Campinas, Unicamp  
Campinas, São Paulo, Brasil  
E-mail: athanase@fcm.unicamp.br*

### **O tecido benigno interposto deve ser incluído na medida do câncer focal descontínuo na biópsia prostática com agulha? Correlação com achados na prostatectomia radical**

Karram S, Trock BJ, Netto GJ, Epstein JI

*Department of Pathology, The Johns Hopkins Hospital, 401 N. Broadway Street, Baltimore, MD 21231, USA*

*Am J Surg Pathol.* 2011; 35: 1351-5.

Atualmente, não há consenso sobre o método ideal para medir o comprimento ou a porcentagem do tumor quando há dois ou mais focos de câncer da próstata em um único core, separados por interposição de estroma benigno. Uma opção é medir os focos de câncer descontínuos como se fosse um único foco contínuo. A outra opção é adicionar as medidas dos focos individuais separados de câncer, ignorando a extensão de tecido prostático benigno interposto.

A base de dados de patologia cirúrgica do Hospital John Hopkins foi consultada para os casos de consulta externa de biópsias de próstata por agulha, revisados entre 2005 e 2010, quando o paciente foi encaminhado à nossa instituição para prostatectomia radical (PR). Os casos foram restritos aos com escore de Gleason 6 na biópsia, em que havia discordância de pelo menos 15% entre a avaliação externa e da nossa instituição, em termos da maior porcentagem de câncer por core relatada por caso.

Foram identificados cento e nove pacientes que preenchiam nossos critérios de inclusão. Setenta e nove mostraram o mesmo escore de Gleason na PR e 30 apresentaram elevação do escore de Gleason  $\geq 7$ . Incluindo todos os casos (escores 6, 7 e 8 na PR), não houve associação significativa entre a porcentagem máxima de câncer por core com a doença confinada ao órgão ou risco de margens cirúrgicas positivas, independentemente dos cores terem sido medidos na John Hopkins ou nas instituições externas. Para os casos sem elevação de grau na PR, as diferenças entre a porcentagem máxima de câncer por core por caso, registradas na Hopkins e nas instituições externas, variaram de 15% a 80% e com diferenças médias de 35% e mediana de 30%, respectivamente. A porcentagem máxima de envolvimento tumoral em um core por caso em nossa instituição correlacionou-se mais fortemente com a presença de doença confinada ao órgão ( $p=0,004$ ), comparada a porcentagem em instituições externas ( $p=0,027$ ). A positividade da margem cirúrgica também foi associada com as porcentagens máximas de envolvimento tumoral por core em nossa instituição ( $P=0,004$ ); enquanto as porcentagens externas não foram fatores previsivos significativos do estado das margens ( $p=0,2$ ).

Na análise multivariada, a porcentagem máxima de câncer por core por caso, medida com inclusão do tecido prostático benigno interposto, também foi mais preditiva do estágio e margens, do que ignorar o tecido benigno interposto. Em resumo, nosso estudo demonstrou que, para o câncer da próstata no qual o grau da biópsia por agulha é representativo do tumor inteiro, a quantificação da extensão na biópsia através da medida de uma extremidade a outra

do câncer na biópsia em oposição a “condensação” do câncer por subtração do tecido prostático benigno interposto, correlaciona-se melhor com a doença confinada ao órgão e com o risco de margens positivas.

### **Comentário editorial**

O artigo discute como medir na biópsia por agulha a extensão linear de dois focos descontínuos de tumor. Uma opção é medir os focos descontínuos como se fosse um único foco contínuo. A outra opção é somar as medidas dos focos de câncer individuais separados, ignorando o tecido prostático benigno interposto.

O estudo da John Hopkins demonstrou que, para o câncer da próstata no qual o grau da biópsia por agulha é representativo do tumor inteiro, a quantificação da extensão do câncer usando a medida descontínua de uma extremidade a outra, em oposição à técnica de “condensar” o câncer, subtraindo-se a extensão do tecido prostático benigno interposto, correlaciona-se melhor com a doença confinada ao órgão e com o risco de margens positivas.

Não há consenso entre os patologistas em relação a este aspecto. O modo como medir dois focos distintos de tumor em uma biópsia por agulha pode ter implicações sempre que se aplica o critério a câncer não significativo (1). Por exemplo: em um caso particular com apenas um core mostrando dois focos distintos de tumor nas extremidades do core, a porcentagem de envolvimento resultante pode diferir de acordo com a opção utilizada na medida. Optar por medir os dois focos do câncer como se fossem um único foco contínuo pode levar a porcentagem de envolvimento de mais de 50%; conseqüentemente, sem critério para câncer insignificante; ao se optar por somar os focos individuais separados de câncer, ignorando-se o tecido prostático benigno interposto, a porcentagem de envolvimento pode ser de apenas 10%; conseqüentemente, com critério para câncer não significativo.

### **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, Brasil*

*E-mail: athanase@fcm.unicamp.br*

## **UROLOGIA RECONSTRUTIVA**

---

### **Alterações das taxas de fluxo máximo na urofluxometria após cirurgia reconstrutiva uretral como forma de prever recidiva de estenose.**

Erickson BA, Breyer BN, McAninch JW

*Departamento de Urologia, Universidade da Califórnia, São Francisco, São Francisco, California, EUA.*

*J Urol*. 2011; 186: 1934-7

Objetivo: É necessário um método confiável, não invasivo, de triagem de recidiva de estenose uretral após uretroplastia. Nós formulamos a hipótese de que as alterações do fluxo na urofluxometria relativos aos valores pré-operatórios poderiam auxiliar a prever a recidiva da estenose.

**Materiais e Métodos:** Todos os homens operados por cirurgia reconstrutora uretral de 2000 a 2009 com estudos de urofluxometria adequados pré- e pós-operatórios foram incluídos neste estudo. As taxas de fluxo máximo pré- e pós-operatório foram comparadas. A alteração absoluta da taxa de fluxo máximo foi comparada entre os pacientes com e sem recidiva, determinada por uretrografia retrógrada.

**Resultados:** 125 pacientes tratados por uretroplastia foram incluídos neste estudo. A taxa de fluxo máximo média  $\pm$ DP pré-operatória foi de 11,8 $\pm$ 9,1 mL por segundo, que não variou de acordo com o comprimento da estenose ( $p=0,11$ ), idade do paciente ( $p=0,46$ ), ou localização da estenose ( $p=0,58$ ). A alteração da taxa de fluxo máximo em homens sem recidiva foi de 19,2 $\pm$ 11,7 vs 0,2 $\pm$ ,4 mL por segundo ( $p<0,001$ ) nos casos de falha. Ao se estabelecer uma alteração da taxa máxima de fluxo de menos de 10 mL por segundo como fator para triagem de recidiva da restenose, resultaria numa sensibilidade e especificidade do teste de 92% e 78%, respectivamente. Foram observados 85 homens sem recidiva da estenose que foram submetidos a mais de 1 estudo de fluxo pós-operatório. A repetição dos estudos de fluxo máximo levaram a uma reprodutibilidade do teste razoável ( $r=0,52$ ), apoiando ainda mais o uso da urofluxometria.

**Conclusões:** A alteração da taxa de fluxo após reconstrução uretral representa um parâmetro de medida promissor para triagem de recidiva de estenose, não invasivo e com alta sensibilidade.

### **Comentário Editorial**

Este é um estudo de seguimento de um artigo publicado previamente 1 ano antes pelo mesmo grupo (1). Nesta série de trabalhos, eles conseguiram identificar um teste de triagem sensível não invasivo para recidiva de estenose uretral após uretroplastia. Os mecanismos de seguimento após uretroplastia são variados e podem incluir urofluxometria, avaliação de sintomas com instrumentos validados, uretrografia ou cistoscopia. Aqui, os autores apresentam um mecanismo para evitar testes mais invasivos (uretrografia e cistoscopia) na maioria dos pacientes. Caso se realize apenas testes invasivos naqueles com pico máximo de fluxo urinário pós-operatório que é  $< 10$  cc/s melhor que os valores de fluxo máximo pré-operatório, serão detectadas 92% dos casos de recidiva das estenoses. Em outras palavras, a taxa de falsos negativos é baixa. A descrição das limitações na discussão está bem feita e inclui menção ao fato de que a taxa de recidiva nesta população foi levemente mais alta (26%) e que este fato aumenta artificialmente o valor preditivo positivo; entretanto, como instrumento de triagem, a alta sensibilidade é o atributo mais importante.

### **Referência**

1. Erickson BA, Breyer BN, McAninch JW: The use of uroflowmetry to diagnose recurrent stricture after urethral reconstructive surgery. *J Urol.* 2010; 184: 1386-90.

*Dr. Sean P. Elliott*  
*Departamento de Cirurgia Urológica*  
*University of Minnesota*  
*Minneapolis, Minnesota, EUA*  
*E-mail: selliot@umn.edu*

**Papel central do retalho de bexiga de Boari e nefropexia descendente na reconstrução do ureter superior**

Mauck RJ, Hudak SJ, Terlecki RP, Morey AF

*Departamento de Urologia, Universidade do Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas 75390-9110, EUA.*

J Urol. 2011; 186: 1345-9

**Objetivo:** Definir o papel do retalho vesical de Boari com ou sem nefropexia descendente para estenoses ureterais proximais vs distais.

**Materiais e Métodos:** Revisamos retrospectivamente os registros de todos os pacientes que foram submetidos a reconstrução ureteral aberta para tratamento de estenoses ureterais refratárias realizadas por um único cirurgião entre 2007 e 2010. Os pacientes foram agrupados de acordo com o local da estenose em grupo 1: terço proximal do ureter e grupo 2: dois terços distais. As técnicas operatórias e os resultados foram revisados.

**Resultados:** Durante o período de estudo de 30 meses, 29 casos de reconstrução ureteral foram realizados em 27 pacientes. Utilizou-se o retalho vesical de Boari em 10 de 12 pacientes (83%) do grupo 1 e em 10 dos 17 (59%) do grupo 2. Foi realizada mais comumente a nefropexia descendente no grupo 1 (58% vs 12%,  $p=0,014$ ). Num seguimento médio de 11,4 meses, não se observou diferença na taxa total de falha entre os grupos 1 e 2 (17% vs 12%). Houveram mais complicações no grupo 1 (75% vs 35%,  $p=0,060$ ), o tempo de hospitalização foi mais longo (média 8,0 vs 4,4 dias,  $p=0,017$ ) e a perda média estimada de sangue foi maior (447 vs 224 mL,  $p=0,008$ ).

**Conclusões:** O procedimento de retalho vesical de Boari é uma técnica confiável de reconstrução de estenoses ureterais, independente do local. A mobilização renal através de nefropexia descendente é uma manobra ad-junta útil para estenoses proximais.

**Comentário Editorial**

Os autores revisaram sua experiência na reconstrução de defeitos ureterais. 20 desses pacientes foram submetidos a reconstrução com retalho vesical de Boari com ou sem nefropexia descendente. O foco do trabalho é o da utilidade do retalho de Boari para reconstrução das estenoses do segmento superior não tratáveis por uretero-ureterostomia. Diversos urologistas evitam o retalho de Boari em tais casos devido ao medo de que o enxerto não alcance o local, ou de que, em caso de atingir, a relação comprimento: amplitude da base excederá 3:1. Os autores demonstram que com o uso liberal da nefropexia descendente (utilizada em 7 de 10 retalhos vesicais de Boari) pode-se obter boas taxas de sucesso. Fato a ser notado, não se realizou estudo de imagem de longo prazo a não ser na presença de sintomas recidivantes. Assim, o risco de hidronefrose silenciosa de longo prazo devido a obstrução recidivada não está claro. Existem muitas maneiras de anastomosar o ureter ao retalho de Boari. Morey anastomosa o ureter ao retalho de modo termino-terminal. Eu realizo tipicamente uma anastomose termino-lateral do ureter à parede posterior do retalho, em geral 2 cm abaixo do término superior do retalho. Utilizo esta técnica pois acho que o suprimento sanguíneo é melhor na ponta do retalho e porque eu gosto de reimplantar longe da linha de sutura anterior no retalho vesical. A parte ruim é a de que eu sacrifico alguns centímetros do comprimento. Baseado nos resultados de Morey, a técnica termino-terminal parecer ser uma boa opção quando o comprimento não permite uma anastomose término-lateral.

**Dr. Sean P. Elliott**

*Departamento de Cirurgia Urológica*

*University of Minnesota*

*Minneapolis, Minnesota, EUA*

*E-mail: selliot@umn.edu*

## ONCOLOGIA UROLÓGICA

---

### **As tabelas EORTC superestimam o risco de recidiva e progressão de pacientes com câncer de bexiga sem invasão da camada muscular tratados pelo bacilo Calmette-Guérin: validação externa das tabelas de risco EORTC**

Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Ojea A, Portillo J, Montesinos M, Gonzalez M, Pertusa C, Rodriguez-Molina J, Camacho JE, Rabadan M, Astobieta A, Isorna S, Muntañola P, Gimeno A, Blas M, Martinez-Piñeiro JA; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico *Departamento de Urologia, Hospital Central de Asturias, Universidade de Oviedo, Oviedo, Espanha*  
 Eur Urol. 2011; 60: 423-30

**Fundamentos:** As tabelas de risco da “European Organization for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) – Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Cancer – incluíram somente 171 pacientes tratados pelo bacilo Calmette-Guérin (BCG) com câncer de bexiga não invasivo da camada muscular (“non-muscle-invasive bladder cancer” (NMIBC).

**Objetivos:** Avaliar a validação externa das tabelas EORTC em pacientes com NMIBC tratados com BCG por 5 a 6 meses.

**Desenho, Instalações, Participantes:** Análise dos dados de 1062 pacientes tratados com BCG.

**Medidas:** Assegurou-se a discriminação pela utilização do índice de concordância (c-index) e o índice de separação prognóstica (PSEP). Para calibração, as probabilidades de recidiva e progressão obtidas pelas tabelas de risco EORTC em nossa série foram comparadas com as relatadas pela EORTC.

**Resultados e Limitações:** Com respeito a capacidade de discriminação do modelo EORTC, o índice c-index foi semelhante aos relatados pela série da EORTC para recidiva. Entretanto, os índices c-índice para progressão em nossa série foram inferiores aos relatados por Sylvester et al (1). Apesar do PSEP em nossa série ter sido inferior ao da série da EORTC para recidiva em 1 ano, foram observados resultados semelhantes aos 5 anos. Em relação a progressão, o PSEP em nossa série foi inferior ao da série da EORTC. Apesar de termos obtido uma extratificação de probabilidade de recidiva e progressão em 1 e 5 anos utilizando as tabelas EORTC em nossa série, o modelo de calibração mostrou riscos menores de recidiva do que os relatados por Sylvester et al. [1] em todos os grupos. Em relação a progressão, foram encontrados riscos menores nos pacientes de alto risco. Existem algumas limitações no presente estudo. Encontrou-se uma distribuição diferente de pacientes, com maior proporção de tumores primários T1 grau 3 e tumores in situ do que na série EORTC. Uma limitação adicional é a de que a recidiva anterior na tabela EORTC não foi incluída em nossos parâmetros. Consequentemente, duas análises separadas foram realizadas quanto a recidiva.

**Conclusões:** O modelo EORTC extratificou com sucesso os riscos de recidiva e progressão em nossa coorte. Entretanto, a capacidade discriminativa das tabelas EORTC diminuíram em nossos pacientes em relação a progressão. Ainda, estas tabelas superestimaram os riscos de recidiva e progressão após tratamento com BCG.

### **Comentário Editorial**

As tabelas de risco EORTC e o calculador relacionado disponível em <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator> são amplamente utilizados para estimar o risco de recidiva e progressão de pacientes com câncer de bexiga não invasivo da camada muscular (NMIBC). Os fundamentos das pesquisas da EORTC sobre NMIBC consistem principalmente de estudos utilizando quimioterapia intravesical antes da era do BCG. Deste modo, é altamente desejável uma avaliação externa de uma população diferente, e idealmente, utilizando um tratamento moderno como o BCG. O grupo CUETO da Espanha avaliou estas tabelas de risco em uma coorte de pacientes de 4 estudos utilizando BCG. Diversas conclusões puderam ser obtidas desta validação externa das tabelas de risco da EORTC. Inicialmente, as tabelas de risco podem ser utilizadas para avaliar a recidiva e progressão em diferentes populações. Em segundo lugar, e mais importante em minha

opinião, os modelos da EORTC superestimaram o risco de recidiva e progressão em comparação com os dados da vida real do grupo CUETO que utilizou tratamento com BCG, o que significa que a população espanhola tratada por BCG respondeu melhor do que a população tratada principalmente por quimioterapia intravesical. Este fato pode ser indiretamente interpretado como uma prova baseada em uma grande população do sucesso do tratamento de BCG contra recidiva e contra progressão de pacientes de alto risco.

**Dr. Andreas Bohle**

*Professor of Urology*

*HELIOS Agnes Karll Hospital*

*Bad Schwartau, Germany*

*E-mail: boehle@urologie-bad-schwartau.de*

### **Adesão às guias de cuidado para pacientes com câncer de bexiga: Variação do tipo de cuidado**

Chamie K, Saigal CS, Lai J, Hanley JM, Setodgi CM, Konety BR, Litwin MS: As doenças urológicas no Projeto Americano

*Departamento de Urologia, Health Services Research Group, David Geffen School of Medicine, Universidade da Califórnia em Los Angeles, Los Angeles, California; Johnson Comprehensive Cancer Center, David Geffen School of Medicine, Universidade da Califórnia em Los Angeles, Los Angeles, California.*

Cancer. 2011 Jul 11. doi: 10.1002/cncr.26198. [Epub ahead of print]

**Fundamentos:** As orientações de práticas clínicas para o tratamento de pacientes com câncer da bexiga envolvem estratégias que minimizam a morbidade e melhoram a sobrevida. No presente trabalho, os autores buscaram caracterizar os padrões de prática para pacientes com câncer de bexiga não invasivo da camada muscular de alto grau em relação às práticas estabelecidas.

**Métodos:** Dados do Medicare ligados a “Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER: Levantamento, Epidemiologia e Resultados Finais)” foram utilizados para identificar indivíduos diagnosticados com câncer de bexiga de alto grau não invasivo da camada muscular entre 1992 e 2002 que sobreviveram por pelo menos 2 anos sem serem submetidos a tratamento definitivo (n=4545). Os autores utilizaram modelos de efeitos mistos para estimar a associação e variação escalonada das características sociodemográficas, do tumor e do fornecedor de cuidados em relação às medidas propostas.

**Resultados:** Dentre os 4545 indivíduos analisados, somente 1 recebeu as medidas recomendadas. Aproximadamente 42% dos médicos não realizaram pelo menos 1 cistoscopia, 1 citologia e 1 instilação de imunoterapia para um paciente de sua prática durante o período inicial de 2 anos após o diagnóstico. Após 1997, somente o uso de imagem radiológica (odds ratio (OR), 1,19; 95% de intervalo de confiança (95% CI), 1,03-1,37) e a instilação de imunoterapia (OR, 1,67; 95% CI, 1,39-2,01) estavam significativamente aumentados. A variação atribuível ao cirurgião para as medidas de orientação individuais (cistoscopia, 25%; citologia, 59%; imagem radiológica, 10%; quimioterapia intravesical, 45% e imunoterapia intravesical, 26%) contribuem para esta baixa taxa de adesão.

**Conclusões:** Existe um subuso muito grande das guias de orientação de cuidados nesta coorte de pacientes potencialmente curáveis. Fatores a nível do cuidador não explicados contribuem significativamente para esta baixa taxa de adesão. Estudos futuros que identifiquem as barreiras e moduladores da adoção a nível do cuidador frente as guias de orientação são fundamentais para melhorar o cuidado de pacientes com câncer da bexiga.

### Comentário Editorial

Do ponto de vista científico, as orientações são baseadas em evidências do conhecimento atual de uma doença particular. Assim, idealmente, cada urologista deveria seguir pelo menos uma guia de orientação e tratar de acordo seu paciente.

Esta visão é superidealista, conforme mostra este trabalho de Chamie et al Utilizando dados SEER, eles mostraram que somente 1 (!) de 4545 pacientes analisados recebeu todas as medidas recomendadas. Houve pelo menos uma melhoria significativa ao longo do tempo em relação ao tratamento com BCG.

Este estudo avaliou retrospectivamente os tratamentos desde 2002. Seria muito interessante analisar o desenvolvimento dos tratamentos nos anos posteriores, quando as orientações realmente foram adotadas na prática diária.

*Dr. Andreas Bohle*  
*Professor of Urology*  
*HELIOS Agnes Karll Hospital*  
*Bad Schwartau, Germany*  
*E-mail: boehle@urologie-bad-schwartau.de*

### **Detecção e resultado clínico do câncer da bexiga através de cistoscopia fluorescente induzida por ácido 5-aminolevulínico: estudo controlado randomizado duplo-cego, utilizando placebo.**

Stenzl A, Penkoff H, Dajc-Sommerer E, Zumbraegel A, Hoeltl L, Scholz M, Riedl C, Bugelnig J, Hobisch A, Burger M, Mikuz G, Pichlmeier U

*Centro Médico da Universidade Eberhard Karls, Departamento de Urologia, Tubingen, Alemanha.*

Cancer. 2011 Mar 1;117(5):938-47. doi: 10.1002/cncr.25523. Epub 2010 Nov 8.

**Métodos:** Realizou-se um estudo prospectivo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em 370 pacientes com carcinoma de bexiga não invasivo da camada muscular que receberam 5-ALA (n=187) ou placebo (n=183) intravesical antes da cistoscopia. Cada grupo foi submetido a cistoscopia sob visão de luz branca e sob luz fluorescente seguida da ressecção transuretral do tumor. O objetivo primário do estudo foi o de avaliar a sobrevida de 12 meses livre de recidiva.

**Resultados:** Um pouco mais de pacientes com tumores foi detectado utilizando 5-ALA do que os que utilizaram placebo (88,5% vs 84,7%). Os números médios de amostras de tumor por paciente foram 1,8 (5-ALA) e 1,6 (placebo). A comparação intrapaciente da luz fluorescente versus a cistoscopia com luz branca nos pacientes randomizados que receberam 5-ALA revelou uma maior taxa de detecção de tumor com luz fluorescente do que com luz branca. Nos pacientes que receberam cistoscopia com 5-ALA, a porcentagem de lesões que não teriam sido detectadas nesses pacientes através da cistoscopia de luz branca variou de 10,9% (pT1) e 55,9% (atipia). O intervalo livre de progressão foi de 89,4% (5-ALA) e 89,0% (placebo) (p=0,9101) e a sobrevida livre de recidiva aos 12 meses após a ressecção do tumor foi de 64,0% (5-ALA) e 72,8 (placebo) (p=0,2216).

**Conclusões:** Em comparação com placebo, a cistoscopia com 5-ALA não aumentou as taxas de sobrevida livre de recidiva e de progressão após 12 meses da ressecção tumoral. Apesar de terem sido detectados mais pacientes no grupo 5-ALA, a maior taxa de detecção não se traduziu em diferenças nos resultados a longo prazo.

### Comentário Editorial

O diagnóstico ou ressecção do câncer de bexiga guiado por fluoroscopia é uma arma amplamente utilizada e certamente muito disputada por urologistas ao longo do mundo. Assim, é altamente desejável uma avaliação independente deste ítem.

Este estudo foi o primeiro duplo-cego, controlado por placebo, prospectivo e randomizado e desta forma os resultados valem a pena serem discutidos. Em resumo, o número médio de amostras de tumor por paciente foi maior na cistoscopia com 5-ALA (1,8) do que na cistoscopia com placebo (1,6). A diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,1178$ ). Um pouco mais tumores foram detectados com cistoscopia utilizando 5-ALA do que com cistoscopia e placebo (88,5% vs 84,7%). Ao contrário dos estudos prévios com 5-ALA, a porcentagem de diagnósticos com CIS isolado foi baixa (5-ALA 1,6%; placebo 1,7%); aqueles com CIS concomitante atingiram 10,8% (5-ALA) e 12,0% (placebo). De modo interessante, as taxas de sobrevivência livres de recidiva aos 12 meses foram 64,0% (cistoscopia com 5-ALA) e 72,8% (braço placebo) (não significativo).

Em conclusão, este estudo multicêntrico apresentou resultados diferentes do que estudos prévios de um único centro referentes a ressecção com 5-ALA. São necessários mais estudos multicêntricos, duplo-cego, para estabelecer o valor real desta arma adjunta potencialmente útil da cirurgia urológica.

**Dr. Andreas Bohle**

*Professor of Urology*

*HELIOS Agnes Karll Hospital*

*Bad Schartau, Germany*

*E-mail: boehle@urologie-bad-schartau.de*

## NEUROLOGIA & UROLOGIA FEMININA

---

### **Colporrafia anterior versus malha transvaginal para prolapso de órgão pélvico**

Altman D, Väyrynen T, Engh ME, Axelsen S, Falconer C; Nordic Transvaginal Mesh Group

*Divisão de Obstetrícia e Ginecologia, Departamento de Ciências Clínicas, Danderyd Hospital, Estocolmo, Suécia.*

N Engl J Med. 2011; 364: 1826-36

**Fundamentos:** O uso de kits padronizados de telas (malhas) para reparo de prolapso de órgãos pélvicos espalhou-se rapidamente nos últimos anos, mas não está claro se esta abordagem tem resultados melhores do que a colporrafia tradicional.

**Métodos:** Neste estudo controlado, multicêntrico, de grupos paralelos, comparamos o uso de um kit de reparo transvaginal guiado por trocar e utilizando tela, com a colporrafia tradicional em mulheres com prolapso da parede vaginal anterior (cistocele). O resultado primário foi a obtenção de um desenho anatômico objetivo de estágio 0 (sem prolapso) ou 1 (posição da parede vaginal anterior mais de 1 cm acima do hímen), de acordo com o sistema de Quantificação do Prolapso de Órgãos Pélvicos, e a ausência subjetiva de sintomas de engurgitamento vaginal 12 meses após a cirurgia.

**Resultados:** Dentre as 389 mulheres que foram aleatoriamente encaminhadas para o tratamento do estudo, 200 foram submetidas a reparo do prolapso utilizando um kit de tela transvaginal e 189 foram submetidas a colporrafia tradicional. Após 1 ano, o resultado primário foi significativamente mais comum entre as mulheres que foram tratadas com o reparo por tela transvaginal (60,8%), do que daquelas submetidas a colporrafia (34,5%) (diferença absoluta, 26,3 pontos percentuais; intervalo de confiança 95%, 15,6 a 37,0). A cirurgia demorou mais e as taxas de hemorragia intraoperatória foram maiores no grupo de reparo por tela do que no grupo da colporrafia ( $P<0,001$  para ambas as comparações). As taxas de perfuração vesical foram de 3,5% para o grupo

tratado por tela e de 0,5% no grupo tratado por colporrafia ( $P=0,07$ ), e as taxas respectivas de incontinência urinária de esforço de novo após a cirurgia foram 12,3% e 6,3% ( $P=0,05$ ). Houve reintervenção para corrigir a exposição da tela durante o seguimento em 3,2% das 186 pacientes incluídas no grupo de reparo por tela.

Conclusões: Em comparação com a colporrafia anterior, o uso de um kit padronizado de tela guiado por trocar-te, para correção da cistocele, levou a maiores taxas de sucesso a curto prazo, mas taxas maiores de complicações cirúrgicas e eventos adversos pós-operatórios. (Patrocinado pelo Karolinska Institutet e Ethicon; ClinicalTrials.gov number NCT00566917).

### Comentário Editorial

Este artigo resulta do importante esforço de diversos centros para obtenção de análise comparativa entre a colporrafia anterior clássica e a correção transvaginal com tela do prolapso de órgãos pélvicos. O estudo acompanhou aproximadamente 400 pacientes e reuniu dois grupos muito semelhantes submetidos aos dois procedimentos. A concordância em termos de IMC, idade e tempo desde a menopausa dá ainda mais credibilidade a este estudo. É sabido que a colocação de tela envolve experiência cirúrgica mais profunda, assim como maior familiaridade com a anatomia pélvica, e também que está associada a maior taxa de disfunção sexual (1) e complicações cirúrgicas maiores, já que a técnica frequentemente envolve a passagem às cegas de agulhas para ancorar os braços da tela nos ligamentos pélvicos. Este estudo corrobora o fato de que as complicações intraoperatórias podem ser um tanto maiores no grupo tratado por tela (perda sanguínea, tempo cirúrgico, perfuração da bexiga), mas com baixo impacto clínico (exceto pela perda sanguínea em 5 casos do grupo com tela, que perderam mais de 500 mL). A disfunção sexual foi estatisticamente equivalente em ambos os grupos, em termos de dor e satisfação ( $p > 0,05$ ). Os resultados objetivos do prolapso de órgãos foram melhores no grupo tratado por tela, o que está de acordo com outros relatos com seguimentos semelhantes (1 ano). Detectou-se maior incidência de incontinência urinária de esforço de novo e que poderia ser resultante de uma supercorreção do eixo apical da tela. Esta varia de acordo com o desenho da tela e da técnica de colocação (2).

A necessidade de seleção cuidadosa das pacientes candidatas ideais a colocação da tela é evidente, assim como não isenta de efeitos indesejáveis. Entretanto, os urologistas são encorajados a ganhar experiência cirúrgica com essas novas opções de tratamento, já que existe tendência de melhoria do desenho e dos biomateriais das telas.

### Referências

1. Altman D, Elmér C, Kiilholma P, Kinne I, Tegerstedt G, Falconer C, et al.: Sexual dysfunction after trocar-guided transvaginal mesh repair of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 127-33.
2. Palma P, Ricetto C, Prudente A, Dalphorno F, Delroy C, Castro R, et al.: Monoprosthesis for anterior vaginal prolapse and stress urinary incontinence: midterm results of an international multicentre prospective study. *Int Urogynecol J.* 2011; 1. [Epub ahead of print]

*Dr. Ricardo Miyaoka*  
*Universidade Estadual de Campinas*  
*Campinas, SP, Brasil*  
*E mail: rmiyaoka@uol.com.br*

**Solifenacina pode melhorar a qualidade do sono de pacientes com bexiga hiperativa e distúrbios do sono.**

Takao T, Tsujimura A, Yamamoto K, Fukuhara S, Nakayama J, Matsuoka Y, Miyagawa Y, Nonomura N  
*Departamento de Urologia, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japão.*

Urology. 2011; 78: 648-52

**Objetivos:** Examinar o efeito da solifenacina nos sintomas da bexiga hiperativa e também do distúrbio do sono. Noctúria e urgência são fatores independentes para distúrbios do sono.

**Métodos:** Quinze homens com sintomas de bexiga hiperativa e distúrbio do sono foram admitidos neste estudo. O escore de sintomas de bexiga hiperativa (OABSS) e a escala de insônia de Atenas (AIS) foram utilizados como questionário subjetivo para avaliação de sintomas vesicais e insônia. Utilizou-se o Actiwatch-16 (Mini-Mitter-Respironics, Inc, Bend, OR) como ferramenta de medida objetiva para insônia. O tempo total de sono, eficiência do sono, latência do sono, início do despertar-após-sono, e o número de despertares foram medidos pelo Actiwatch. Avaliamos as mudanças de cada parâmetro antes e 8 semanas após a administração de solifenacina. Foram realizadas comparações estatísticas antes e após a administração utilizando o teste de Wilcoxon. Para examinar a relação entre OABSS e AIS, utilizou-se o teste de Spearman para correlações entre variáveis independentes e  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

**Resultados:** OABSS total e AIS total melhoraram significativamente após a administração de solifenacina. As categorias de urgência e noctúria do OABSS e as categorias de despertar durante a noite e qualidade do sono no AIS também melhoraram significativamente. O estudo Actiwatch mostrou que o tempo total de sono e a eficiência do sono melhoraram significativamente. A diminuição do AIS correlacionou-se significativamente com a diminuição da urgência ( $p=0,635$ ,  $P=0,0175$ ) mas não com a noctúria.

**Conclusão:** O tratamento da urgência através da solifenacina pode melhorar não somente os sintomas de bexiga hiperativa como também dos distúrbios do sono.

**Comentário Editorial**

Neste relato interessante de Takao et al, os autores avaliaram objetivamente o impacto da solifenacina no distúrbio do sono de pacientes do sexo masculino que sofriam de sintomas de bexiga hiperativa. Utilizaram um dispositivo eletrônico simples (Actiwatch) durante 1 semana antes e após o tratamento e validaram questionários para avaliar a eficácia do uso diário da droga de 5 mg durante 8 semanas.

Os resultados confirmaram melhora da urgência e noctúria. Também foram detectadas diminuição significativa dos despertares durante a noite e melhora significativa da qualidade do sono.

Apesar de distúrbios do sono multifatoriais poderem deteriorar-se, pelo menos parcialmente, pela frequência noturna, a melhora da capacidade vesical, a diminuição da sensibilidade aferente e a superprodução urinária durante a noite são objetivos a serem atingidos. Para a obtenção de dados mais consistentes, são necessários mais estudos controlados prospectivos randomizados utilizando placebo e comparação um-a-um com outros agentes antimuscarínicos.

**Dr. Ricardo Miyaoka**  
*State University Campinas*  
*Campinas, SP, Brasil*  
*E-mail: rmiyaoka@uol.com.br*

**UROLOGIA GERIÁTRICA****Câncer de próstata de baixo risco em homens com idade  $\geq 70$  anos: tratar ou não tratar**

Rice KR, Colombo ML, Wingate J, Chen Y, Cullen J, McLeod DG, Brassell SA

*Serviço de Urologia, Departamento de Cirurgia, Walter Reed Army Medical Center, Washington, CD 20307, USA*

Urol Oncol. 2011 Aug 25. [Epub ahead of print]

**Objetivos:** O câncer da próstata (CaP) em homens idosos está se tornando um aspecto de tratamento de saúde com importância crescente e controverso. Avaliamos os resultados de vários tratamentos para CaP de baixo risco em pacientes com 70 anos ou mais.

**Materiais e métodos:** Entre 1989 e 2009 foram identificados, na base de dados do “Center for Prostate Disease Research”, 3650 homens com idade igual ou superior a 70 anos na ocasião do diagnóstico de CaP. Destes pacientes, 770 preenchem os critérios de D’Amico (13) para doença de baixo risco e foram tratados por prostatectomia radical, radiação externa ou observação e vigilância. Os modelos de análise de risco proporcional de Cox foram utilizados para comparar características histopatológicas entre os grupos de tratamento. A análise de Kaplan-Meier foi utilizada para comparar pacientes livres de recidiva bioquímica, livres de progressão e a sobrevida total.

**Resultados:** Dentre os 770 pacientes, 194 optaram pela prostatectomia radical (25%), 252 (33%) optaram pela radioterapia externa e 324 (42%) foram tratados inicialmente por vigilância com observação e 110 (34%) deste subgrupo foram submetidos a seguir a tratamento secundário. O seguimento médio foi de 6,4 anos. Não houve diferença estatística significativa nas distribuições por raça/etnicidade, número de co-morbidades clínicas ou estadiamento clínico entre os grupos de tratamento. Os pacientes tratados por vigilância e observação e sem tratamento secundário obtiveram a pior sobrevida na análise da Kaplan-Meier ( $p=0,0001$ ). Adicionalmente, a análise multivariada confirmou este resultado para vigilância e observação sem tratamento secundário, como um fator preditivo significativo de mortalidade total (HR 1,938,  $P = 0,0084$ ).

**Comentário editorial**

Como reconhecido pelos autores, existem claramente múltiplas influências confundindo os resultados apresentados nesta casuística. Considerando as limitações do estudo, a sobrevida doença-específica limitaria os fatores relacionados à idade e co-morbidades e ela não é informada neste artigo. Entretanto, as curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva bioquímica entre os grupos de tratamento não atingiram significância estatística ( $p=0,08$ ), refletindo sobrevida doença-específica semelhante entre os grupos analisados.

Além disso, tendo em vista o período relativamente curto de seguimento da vigilância – observação, sem o grupo de tratamento secundário – mediana (variação) 4,3 (0,8-16,6) anos, a mortalidade expressiva associada ao câncer não é esperada para pacientes que apresentam os critérios D’Amico genuínos para doença de baixo risco (estádio T1-2a, escore de Gleason  $\leq 6$  e PSA  $<10$ ng/mL).

No modelo de riscos proporcionais multivariado de Cox de previsão de mortalidade total, a idade ao diagnóstico e número de co-morbidades e observação-vigilância (WW) sem tratamento secundário foram as únicas variáveis estatisticamente significativas. Ainda, a idade média ao diagnóstico foi mais baixa no grupo primário de PR ( $72,2\pm 3,6$ ) comparado com os grupos EBRT ( $74,1\pm 3,1$ ), WW ( $75,7\pm 3,8$ ) e WW com tratamento secundário ( $74,5\pm 3,6$ ) ( $p<0,0001$ ).

Por último, porém não menos importante, enquanto informações importantes como o detalhamento do protocolo de seguimento WW com tratamento secundário não terem sido descritas (número de núcleos por biópsia, número de biópsias, etc), nem o número de pacientes que, apesar da vigilância, apresentaram progressão e foram mantidos em WW, é fundamental destacar que a maioria dos pacientes descritos no presente estudo apresentaram desempenho para vigilância ativa e não WW. Neste aspecto, a indicação do tratamento,

ocasião e intenção apresentam objetivos finais diferentes, respectivamente sintomas tardios e paliativos para WW, e biópsia precoce e curativa para vigilância ativa.

Certamente, a maioria destes pacientes provavelmente não progrediria para metástases, ou morte câncer específica, antes de morrerem por outra causa, se fossem bem conduzidos por um protocolo mais restrito de vigilância ativa, comparado a WW.

**Dr. Leonardo Oliveira Reis**  
*Professor Assistente de Urologia*  
*Universidade de Campinas, Unicamp*  
*Campinas, São Paulo, Brasil*  
*E-mail: reisleo@unicamp.br*

### **Diminuição da eficácia do bacilo Calmette-Guérin entre pacientes idosos com câncer de bexiga sem invasão da camada muscular**

Margel D, Alkhateeb SS, Finelli A, Fleshner N

*Divisão de Urologia, Departamento de Cirurgia Oncológica, Princess Margaret Hospital, University Health Network, Toronto, Ontario, Canadá*

*Urology. 2011; 78: 848-54*

**Objetivo:** O bacilo Calmette-Guérin (BCG) é recomendado como tratamento adjuvante para pacientes com câncer de bexiga de alto risco (CB) sem invasão da camada muscular. Devido à resposta imune ser atenuada com a idade, nosso propósito foi determinar o impacto da idade na resposta ao BCG.

**Materiais e Métodos:** Pesquisamos nosso sistema prospectivo de informação e limitamos nossa busca a pacientes com CB incidente, completamente ressecado por ressecção transuretral (RTU), que completaram o ciclo de indução completa de BCG. A seguir, analisamos o impacto da idade sobre os resultados. A idade foi analisada tanto de forma dicotomizada (maior ou menor do que 75 anos de idade), assim como de acordo com incrementos de 10 anos de idade. Os principais resultados foram recidiva ou sobrevida livre de progressão. Foram utilizadas análise de log-rank e risco proporcional multivariado de Cox ajustado para características clínicas e patológicas (idade, multifocalidade, estágio patológico, grau e carcinoma in situ associado, manutenção e re-estadiamento).

**Resultados:** Esta coorte incluiu 238 pacientes. Os parâmetros basais foram similares, exceto pelo número de tumores. A sobrevida livre de progressão diferiu entre os grupos etários, tanto na análise dicotomizada como por via de incrementos de 10 anos. A sobrevida livre de progressão foi de 87% entre os pacientes com <75 anos vs 65% em pacientes com >75 anos (log rank  $P=0,001$ ). Foi observada tendência idade-dependente quando analisada por incrementos de 10 anos (tendência de log rank  $P=0,011$ ). Na análise multivariada, a idade foi fator de risco independente para progressão (HR=2,9, 95% IC 1,7-4,9). A sobrevida livre de recidiva foi semelhante entre os estratos de idade.

**Conclusão:** Demonstramos que a idade avançada está associada a maiores taxas de progressão, apesar do BCG. O tratamento com BCG em indivíduos idosos é preocupação crescente e deve ser abordado em estudo clínico prospectivo.

### **Comentário Editorial**

O único fator de risco independente para progressão nesta coorte foi a idade ( $\geq 75$  anos vs <75 anos) com um HR de 2,1 (IC 95% 1,7-4,9) e o tratamento de manutenção resultou na diminuição estatisticamente significativa do risco de progressão comum (HR de 0,8, 95% IC 0,92-0,64). O tratamento de manutenção

diminuiu significativamente a recidiva em pacientes com menos de 75 anos (HR 0,76; 95% IC 0,93-0,60), assim como nos pacientes com mais de 75 anos (HR 0,86; 95% IC 0,99-0,60).

A progressão foi associada à idade, mesmo após controle por manutenção com BCG e re-resssecção em uma coorte muito homogênea, onde todos os pacientes apresentavam tumores de bexiga recém-diagnosticados (apresentação primária) e que completaram um ciclo completo de indução de BCG intravesical, o único tratamento clínico adjuvante conhecido que reduz a progressão. Entretanto, os dados devem ser vistos com cautela, dado o desenho retrospectivo, a tendência inevitável de seleção e a coorte relativamente pequena.

Foi sugerido previamente que os idosos são mais comumente expostos a estatinas e inibidores de trombos de fibrina (aspirina e coumadin); estas exposições reconhecidamente alteram a resposta a BCG. Por outro lado, não pode se excluir nos idosos uma fisiopatologia pior e foi anteriormente proposto por outros, apesar dos estudos também serem sujeitos a desvios de seleção (1).

São necessários mais estudos para confirmar estes achados e otimizar o tratamento do câncer em idosos.

### Referência

1. Fahey AS, Kassouf W, Aprikian AG, Chin JL, Izawa JI, Fradet Y, et al.: Age  $\geq$  80 years is independently associated with survival outcomes after radical cystectomy: Results from the Canadian Bladder Cancer Network Database. *Urol Oncol*. 2011; 1. [Epub ahead of print]

**Dr. Leonardo Oliveira Reis**  
*Professor Assistente de Urologia*  
*Universidade de Campinas, Unicamp*  
*Campinas, São Paulo, Brasil*  
*E-mail: reisleo@unicamp.br*

## UROLOGIA PEDIÁTRICA

---

### Melhora da sobrevida do tumor de Wilms através de amostragem de linfonodo

Zhuge Y, Cheung MC, Yang R, Koniaris LG, Neville HL, Sola JE

*Divisão de Cirurgia Pediátrica, DeWitt Daughtry Family Department of Surgery, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida, USA*

*J Surg Res*. 2011; 167: e199-203

**Objetivo:** Determinar o impacto, do número de linfonodos examinados, sobre a sobrevida do tumor de Wilms (TW).

**Métodos:** os dados do “Surveillance, Epidemiology and End Results” e do “Florida Cancer Data System” foram selecionados para pacientes com  $<$  20 anos de idade com WT.

**Resultados:** Dentre 1805 pacientes com WT, 1340 tinham dados sobre linfonodos (LN) disponíveis após a cirurgia. A idade média da coorte foi de  $3,3 \pm 2,8$  anos. A maioria dos pacientes era branca (78%) e não hispânicos (78%). 297 pacientes (22%) não amostraram nenhum linfonodo, enquanto 697 (52%) tinham LN 1-5, 210 (16%) tinham LN 6-10 e 136 (10%) tinham  $>10$  LN. No geral, a sobrevida em 5 anos foi de 91%. Pela análise univariada, a sobrevida em 5 anos foi significativamente menor para pacientes com amostras LN0 (87% vs 91% 1-5LN; 93% 6-10LN; 95%  $>10$  LN,  $P=0,005$ ). A análise multivariada confirmou vantagem na sobrevida para pacientes com LN1-5 (HR 0,600,  $P=0,016$ ), LN6-10 (HR 0,521,  $P=0,048$ ) e LN $>10$  (HR 0,403,  $P=0,039$ ) comparados com pacientes com nenhum linfonodo examinado.

**Conclusão:** A falha em biopsiar linfonodos de pacientes com WT não apenas aumenta o risco de recidiva local devido ao subestadiamento e tratamento adjuvante inadequado, mas também é um fator prognóstico independente, indicador de menor sobrevida.

### Comentário Editorial

Os autores utilizaram dados de dois registros populacionais de câncer, para determinar o impacto da amostra de linfonodos na sobrevida global de pacientes pediátricos com tumor de Wilms. Foram encontrados dados adequados em 1340 pacientes. Estes foram divididos em grupos com base nas amostras de linfonodos. 22% dos pacientes não tinham amostras de linfonodos; 52% tinham amostras de 1-5 linfonodos; 16% tinham amostras de 6-10 linfonodos e 10% tinham amostras de mais de 10 linfonodos. Na análise multivariada, encontraram vantagem significativa de sobrevida para os pacientes onde houve amostra de linfonodos versus os que não tinham. Esta maior vantagem aumentou nos grupos com mais amostras de linfonodos.

Ao se revisar os registros de câncer para obter este tipo de informação de forma retrospectiva, sempre se observam falhas inerentes; o grande número de pacientes e a análise multivariada sugerem certamente o benefício de amostras de linfonodos. Como os autores concordam, é difícil saber se a vantagem na sobrevida é secundária ao subestadiamento, resultando em tratamento adjuvante inadequado, ou se há melhora do controle regional da doença; ou ambos. Em qualquer caso, os urologistas pediátricos e cirurgiões que tratam estas crianças, assim como os patologistas que trabalham com eles, devem estar cientes destes dados ao operar estes pacientes e revisar as amostras.

*Dr. M. Chad Wallis*  
*Divisão de Urologia Pediátrica*  
*University of Utah*  
*Salt Lake City, Utah, USA*  
*E-mail: chad.wallis@hsc.utah.edu*

### Os protocolos de cálculos de tomografias computadorizadas são mandatórios para crianças com suspeita de cálculos urinários?

Johnson EK, Faerber GJ, Roberts WW, Wolf JS Jr, Park JM, Bloom DA, Wan J

*Departamento de Urologia, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan 48109-5330, USA*  
Urology. 2011; 78: 662-6

**Objetivo:** Examinar a utilização de tomografia computadorizada sem contraste (NCTC) em pacientes pediátricos com urolitíase que evoluíram para cirurgia. Apesar da NCCT ser rotina para avaliação de pacientes adultos com suspeita de urolitíase, seu uso de rotina na população pediátrica é prejudicado devido a preocupação com a exposição à radiação.

**Métodos:** Conduzimos estudo retrospectivo com revisão dos prontuários de todos os pacientes pediátricos submetidos a cirurgia por cálculos urinários, entre 2003 a 2008, em nossa instituição. Foram caracterizadas as modalidades de exames de imagem utilizadas, tipo de cirurgia, composição do cálculo, exames de urina de 24 horas e condições predisponentes relevantes.

**Resultados:** 42 pacientes pediátricos (24 do sexo masculino e 18 do sexo feminino) foram tratados durante um período de cinco anos. A idade média foi de  $11,3 \pm 5,3$  anos (variando de 2,7-25,4) e as modalidades de tratamento mais comuns foram litotripsia por ondas de choque (28%) e ureteroscopia (22%). Os fatores de risco discerníveis ou causas de urolitíase estavam ausentes em 21 pacientes (47%). A revisão dos exames de imagem encontrou 38 cálculos visíveis na ultrassonografia e/ou na radiografia simples de abdome. Destas, apenas 5 pacientes necessitaram NCCT para diagnóstico e tratamento de seus cálculos.

**Conclusão:** Quase 90% dos pacientes pediátricos tratados para urolitíase sintomática poderiam ter realizado sua avaliação e tratamento sem se submeterem a NCCT. Para crianças que apresentam sinais e sintomas suges-

tivos de cálculos urinários, a avaliação inicial e exame de imagem com ultrassonografia e radiografia simples de abdome podem ser suficientes, evitando a radiação da NCCT.

### **Comentário Editorial**

Enquanto as tomografias sem contraste tornaram-se o padrão ouro para imagem de cálculos do trato urinário na população de adultos, são levantadas preocupações legítimas em relação ao uso indiscriminado de TC na população pediátrica. Estes autores realizaram revisão retrospectiva de pacientes pediátricos com cálculos, em um período de cinco anos, para determinar a utilidade da CT comparada a ultrassom e/ou raio X simples. Durante o estudo, identificaram 42 pacientes e observaram que 90% dos cálculos eram visíveis no ultrassom e/ou radiografia convencional.

Este estudo evidencia a importância do julgamento clínico quando avaliamos crianças com suspeita de doença calculosa. Iniciando-se pela ultrassonografia e radiografia simples, a grande maioria das crianças pode ser poupada da exposição à radiação. Sempre pode-se recorrer à CT nos casos onde a avaliação inicial dos exames de imagem é indeterminada.

***Dr. M. Chad Wallis***  
*Divisão de Urologia Pediátrica*  
*University of Utah*  
*Salt Lake City, Utah, USA*  
*E-mail: chad.wallis@hsc.utah.edu*